

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 3, 2018 г.

Неврология и нейрохирургия

Главный редактор: Вербовой Д.Н., Москва

**Заместитель главного редактора:
Корчажкина Н.Б.,** профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: Зубарев А.В.,
профессор, д.м.н., Москва

Научный редактор номера: Шмырев В.И.,
профессор, д.м.н., Москва

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

No. 3, 2018

Neurology and neurosurgery

Chief Editor: Verbovoy D.N. (Moscow)

Deputy Editor: Korchazhkina N.B. (Moscow)

Executive Editor: Zubarev A.V. (Moscow)

Scientific Editor: Shmyrev V.I. (Moscow)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Алекян Б.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Амосова Н.А., к.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Брехов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Григорьев А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Давыдов М.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Даренков С.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Зарубина Е.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Затейщиков Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Есин Е.В., доцент, к.м.н. (Москва)
Козлов В.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Круглова Л.С., д.м.н. (Москва)

Караулов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Мороз В.В., член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Назаренко А.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Пасечник И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Самушия М.А., д.м.н. (Москва)
Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Онищенко Г.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фоминых В.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Ющук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 1993 г.
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ
ISSN 1818-460X

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
19.03.1998, перерегистрирован 18.11.2005. ПИ № ФС 77-22382

Учредитель и издатель:

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А
Тел.: +7 499 140 20 78
Редакция:
E-mail: km@cgm.su
Web: www.kremlin-medicine.ru
Зав. редакцией А.П. Якушенкова

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300
Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели

Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik
(Kremlin Medicine Journal) is peer-reviewed medical journal
The journal has been published since the 1993.

ISSN 1818-460X
Published 4 time per year

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those of the authors and do not necessary reflect those of the Editorial Board.

Publishing House:
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

Contacts information: E-mail: km@cgm.su
Web : www.kremlin-medicine.ru
Managing Editor: A.Yakushenkova
Adress: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia

CONTENTS

No 3, 2018

Neurology

*Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M.,
Ponomareva N.V., Maksimova M.Yu.*

6 Biomarkers in modern neurology

*Stulin I.D., Buziashvili Yu.I., Vasil'ev A.Yu., Boytsov S.A.,
Trukhanov S.A., Solonsky D.S., Sadikov P.V., Bochkareva E.V.,
Dzhuvalyakov P.G., Mikhailova S.A., Lezhnev D.A.,
Seleznev F.A., Znayko G.G., Gusev A.P., Starodubtseva M.S.*

17 Radiological techniques in the primary diagnosis of atherosclerotic disease of the carotid arteries. Is it possible to expand the diagnostic capabilities of "routine" screening?

Abramova V.N., Slyusar' T.A.

23 Changes of brain matter based on magnetic resonance tomography data in elderly patients with chronic brain ischemia

*Mikhailova N.V., Shmyrev V.I., Rezkov G.I., Struk M.A.,
Seleznev F.A.*

28 Transient global amnesia in the practice of a neurologist

*Kalenova I.E., Melkumova E.Yu., Ardashov V.N.,
Maslennikova O.M., Stebletsov S.V.*

35 Heart rate variability in patients with ischemic stroke: diagnostic and prognostic significance

*Smolentseva I.G., Nodel M.R., Amosova N.A.,
Onopchenko E.V.*

42 Chronic stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a long-term effect on motor and non-motor disorders

Smolentseva I.G., Amosova N.A.

49 The application of International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the rehabilitation of Parkinson's disease

СОДЕРЖАНИЕ

№ 3, 2018

Неврология

*Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танашян М.М.,
Пономарева Н.В., Максимова М.Ю.*

6 Биомаркеры в современной неврологии

*Стулин И.Д., Бузиашвили Ю.И., Васильев А.Ю., Бойцов С.А.,
Труханов С.А., Солонский Д.С., Садиков П.В., Бочкарева Е.В.,
Джуваляков П.Г., Михайлова С.А., Лежнев Д.А.,
Селезнев Ф.А., Знайко Г.Г., Гусев А.П., Стародубцева М.С.*

17 Лучевые методы в первичной диагностике атеросклероза сонных артерий. Можно ли расширить диагностические возможности «рутинного» скрининга?

Абрамова В.Н., Слюсарь Т.А.

23 Изменения вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с хронической ишемией головного мозга старшей возрастной группы

*Михайлова Н.В., Шмырев В.И., Резков Г.И., Струк М.А.,
Селезнев Ф.А.*

28 Транзиторная глобальная амнезия в практике врача-невролога

*Каленова И.Е., Мелкумова Е.Ю., Ардашев В.Н.,
Масленикова О.М., Стеблецов С.В.*

35 Вариабельность сердечного ритма у больных ишемическим инсультом: диагностическая и прогностическая значимость

*Смоленцева И.Г., Нодель М.Р., Амосова Н.А.,
Онопченко Е.В.*

42 Хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона: долгосрочное влияние на моторные и немоторные нарушения

Смоленцева И.Г., Амосова Н.А.

49 Применение международной классификации функционирования в реабилитации при болезни Паркинсона

Григорьев Е.А., Никулина С.Ю., Платунова И.М., Чернова А.А., Прокопенко С.В.

55 Возможное сопряжение полиморфизма rs1378942 гена CSK с развитием ишемического инсульта у женщин

Олексенко Л.В.

61 Психические расстройства при тяжелых повреждениях головного мозга как факторы, снижающие реабилитационный потенциал

Ткаченко В.Д., Михайлова Н.В., Портнягин И.В., Шмырев В.И., Беляева Е.Е.

67 Применение эпидуральных блокад в лечении боли в нижней части спины с радикулярным компонентом

Васильев А.С., Шмырев В.И., Васильева В.В., Васильева Г.А., Олейникова Е.Н.

71 Ведущие функциональные компоненты и клиническое значение торакалгических синдромов и безболевых торакальных дисфункций

Пак Л.А., Браун О.Ю., Фисенко А.П., Орбу А.М., Чибисова К.В., Романова Л.А., Вехова Н.В.

80 Комплементарные методы лечения детского церебрального паралича

Кириллова Н.Ч., Лаукарт Е.Б., Мясникова Е.В., Шунаев В.М., Баркова А.М., Ефремова Н.В.

86 Случай успешной диагностики и лечения синдрома Гийена–Барре в многопрофильном стационаре

Нейрохирургия

Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., Мартынова М.А.

92 КТ-навигируемая технология прямого бокового межтелового спондилудеза (DLIF)

Тома А.И., Абельцев В.П., Дорохов Д.С., Тома И.А.

106 Возможности отечественных инновационных устройств и имплантов в хирургии позвоночника. Опыт использования отечественного протеза межпозвонковых дисков «Эндокарбон»

Grigorev E.A., Nikulina S.Y., Platunova I.M., Chernova A.A., Prokopenko S.V.

55 Possible resistance of polymorphism rs1378942 csk gene with the development of ischemic stroke in women

Oleksenko L.V.

61 Mental disorders in severe brain damage as factors that reduce rehabilitation potential

Tkachenko V.D., Mikhailova N.V., Portniagin I.V., Shmyrev V.I., Belyaeva E.E.

67 The use of epidural steroid injections (ESI) in the treatment of pain in the lower back with a radicular component

Vasil'ev A.S., Shmyrev V.I., Vasil'eva V.V., Vasil'eva G.A., Olein'kova E.N.

71 Leading functional components and clinical value of thoracic pain syndromes and painless thoracic dysfunctions

Pak L.A., Brown O.Yu., Fisenko A.P., Orbu A.M., Chibisova K.V., Romanova L.A., Vekhova N.V.

80 Complementary methods of cerebral palsy treatment

Kirillova N.Ch., Laukart E.B., Myasnikova E.V., Shunaev V.M., Barkova A.M., Efremova N.V.

86 The case of successful diagnosis and treatment of Guillain-Barre syndrome in a multidisciplinary hospital

Neurosurgery

Konovalev N.A., Nazarenko A.G., Asyutin D.S., Martynova M.A.

92 Navigable computed tomography technology of direct lateral interbody fusion (DLIF)

Toma A.I., Abel'tsev V.P., Dorokhov D.S., Toma I.A.

106 Possibilities of domestic innovative devices and implants in spinal surgery. Experience in using domestic prosthesis intervertebral discs "Endocarbon"

Chekhonatskii A.A., Toma A.I., Abel'tsev V.P., Torshin M.B.,
Chekhonatskii V.A., Toma I.A.

117 The possibility of using electrical stimulation of the spinal cord in the treatment of neurological disorders in patients with cervical osteochondrosis

Reutov A.A., Tsarikaev A.V., Kryuchkova O.V.,
Zinoviev A.V., Ryzhova M.V.

123 Intraparenchymal cerebellar schwannoma: case report

MISCELLANEA
Traumatology

Abel'tsev V.P., Prodan V.D., Stepanov N.M.,
Krymzlov V.G., Perejarchenko P.V.

127 Methods for determining the optimal length of the endoprosthesis leg when it is installed using the press-fit method

Ulishchenko A.A.

133 Dupuytren's disease: increased risk factors of development and recurrence

Fedorov S.E., Zagorodni N.V., Abakirov M.D.,
Moldamyrzaev Ch.K., Mamedov R.E.

139 The method of surgical treatment of a complex fracture of the acetabulum combined with a central hip dislocation

Diagnostic radiology

Komolov I.S., Vasil'ev A.Yu., Smyshlyaev I.A.

145 Magnetic resonance tomography of the temporomandibular joint in assessing of evaluation between pain syndrome and internal derangements staged by wilkes scale

Nasnikova I.YU., Kharlap S.I., Salikhova A.R.,
Kruglova E.V., Eksarenko O.V., Miroshnik N.V.

150 Three-dimensional analysis of anatomo-topographic eye structure in congenital pathology

Чехонацкий А.А., Тома А.И., Абельцев В.П., Торшин М.Б.,
Чехонацкий В.А., Тома И.А.

117 Возможность использования электростимуляции спинного мозга в лечении неврологических нарушений у больных с шейным остеохондрозом

Реутов А.А., Царикаев А.В., Крючкова О.В.,
Зиновьев А.В., Рыжова М.В.

123 Интрапаренхиматозная шваннома мозжечка: описание клинического наблюдения

РАЗНОЕ
Травматология

Абельцев В.П., Продан В.Д., Степанов Н.М.,
Крымзлов В.Г., Переярченко П.В.

127 Методика определения оптимальной длины ножки эндопротеза при ее установке методом пресс-фит

Улищенко А.А.

133 Болезнь Дюпюитрена: факторы повышенного риска развития и рецидивирования

Федоров С.Е., Загородний Н.В., Абакиров М.Д.,
Молдамырзаев Ч.К., Мамедов Р.Э.

139 Метод хирургического лечения сложного перелома вертлужной впадины, сочетающегося с центральным вывихом бедра

Лучевая диагностика

Комолов И.С., Васильев А.Ю., Смышляев И.А.

145 Магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстных суставов в оценке взаимосвязи между болевым синдромом и внутренними нарушениями с использованием шкалы Wilkes

Насникова И.Ю., Харлап С.И., Салихова А.Р.,
Круглова Е.В., Эксаренко О.В., Мирошник Н.В.

150 Трехмерный анализ анатомо-топографической структуры глаза при врожденной патологии

Офтальмология

Насникова И.Ю., Харлап С.И., Круглова Е.В., Эксаренко О.В., Салихова А.Р.

160 Изменения глаза и тканей орбиты на фоне системного саркоидоза: современное состояние вопроса

Педиатрия

Блохин Б.М., Лобушкова И.П.

174 Современный подход к лечению острой бронхиальной обструкции и кашля у детей

Урология

Машин Г.А., Шпот Е.В.

184 Актуальные проблемы опухолей почек

Дерматология

Круглова Л.С., Осина А.В., Хотко А.А.

191 Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Кремлевская медицина. Клинический вестник» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Сдано в набор 20.07.2018 г.

Подписано в печать 08.10.2018 г.

Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.

Авт. листов 10,1. Усл.-печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 000

Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.

Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

Ophthalmology

Nasnikova I.Yu., Kharlap S.I., Kruglova E.V., Eksarenko O.V., Salikhova A.R.

160 Changes in the eyes and tissues of the orbit against the background of systemic sarcoidosis. Contemporary status of the question

Pediatrics

Blokhin B.M., Lobushkova I.P.

174 Modern approach to treatment of acute bronchial obstruction and cough in children

Urology

Mashin G.A., Shpot E.V.

184 Current problems of renal-cell carcinoma treatment: a review of the literature

Dermatology

Kruglova L.S., Osina A.V., Choiko A.A.

191 Biological therapy in the treatment of psoriasis: the concept of drugs survival

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации под названием «Кремлевская медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,
перерегистрирован 18.11.2005 г.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Биомаркеры в современной неврологии. Обзор

М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танащян, Н.В. Пономарева, М.Ю. Максимова
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Biomarkers in modern neurology. Review

M.A. Piradov, S.N. Illarionov, M.M. Tanashyan, N.V. Ponomareva, M.Yu. Maksimova
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Аннотация

Важнейшей задачей современной неврологии является разработка и валидация информативных и чувствительных биомаркеров социально значимых заболеваний нервной системы. Цель применения биомаркеров – объективизация состояния больных и характера течения патологического процесса на различных его стадиях (включая латентную), а также верификация результатов проводимой терапии. Некоторые из биомаркеров могут быть полезными в оценке патофизиологии изучаемого заболевания. В персонализированной неврологии востребованными являются не только классические «омиксные» биомаркеры (геномные, транскриптомные, протеомные и т.д.), но и биомаркеры на основе новейших нейровизуализационных и нейрофизиологических технологий, позволяющих осуществлять тонкое структурно-функциональное картирование мозга конкретного пациента. В обзоре данная проблема рассматривается применительно к ряду нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона) и цереброваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: биомаркеры, нервная система, нейродегенеративные заболевания, цереброваскулярные заболевания.

Abstract

The most important task of modern neurology is the development and validation of informative and sensitive biomarkers of socially significant neurological diseases. The purpose of biomarkers is to objectify the condition of patients and the nature of the course of the pathological process at its various stages (including latent), and also to verify the results of the therapy. Some of the biomarkers can be useful in assessing the pathophysiology of the disease. In the personalized neurology, not only the classical "omix" biomarkers (genomic, transcriptomic, proteomic, etc.) are in demand, but also biomarkers based on the latest neurovisualization and neurophysiological technologies allowing to perform fine structural and functional mapping of the brain of a particular patient. In the review, this problem is considered for a number of neurodegenerative (Alzheimer's disease, Huntington's disease) and cerebrovascular diseases.

Key words: biomarkers, nervous system, neurodegenerative diseases, cerebrovascular diseases.

Одним из наиболее значимых достижений неврологии последнего десятилетия является разработка концепции *биомаркеров* как важнейшего средства для проведения диагностического поиска и мониторинга патологического процесса, включая оценку механизмов инициации и прогрессирования болезни, а также объективный контроль эффективности лечения.

В соответствии с общепринятым определением, *биомаркер* (*биологический маркер*) – это характеристика, которая может быть объективно измерена и оценена как индикатор нормальных биологических процессов, патологических процессов или ответов на терапевтическое вмешательство [1]. Для оценки биомаркеров ключевыми являются понятия *чувствительность* и *специфичность*. Чувствительность – это доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием. В

клинике биомаркер с высокой чувствительностью полезен для исключения диагноза, если результат теста отрицателен. Специфичность определяется как доля лиц, у которых тест отрицателен, среди всех людей без заболевания. Биомаркер с высокой специфичностью, как правило, не допускает отнесения здоровых лиц к категории больных.

Биомаркеры должны иметь количественную характеристику, а их применение должно быть экономически оправданным. Наиболее информативные и чувствительные биомаркеры после соответствующей процедуры валидации могут быть признаны в качестве суррогатной конечной точки при анализе результатов клинических исследований и в качестве основания для регистрации новых лекарственных средств. Некоторые из биомаркеров могут быть полезными в оценке патофизиологии изучаемого заболевания.

Для выполнения своих функций любые биомаркеры должны удовлетворять ряду специфических характеристик: простота количественного определения в тканях, стабильность в общей популяции, независимость от коморбидных факторов, быстрота и воспроизводимость измерения в различное время и в различных центрах, высокая чувствительность и специфичность, прогностическая ценность [2]. Очевидно, что никакой конкретный биомаркер не может соответствовать всем указанным критериям, в связи с чем сегодня наиболее привлекательным является формирование определенного «биомаркерного профиля» – комбинации различных методов и технологий. Традиционно в персонализированной медицине основное внимание уделяется различным «омиксным» технологиям (геномным, транскриптомным, протеомным, метаболомным и, в последние годы, пептидомным исследованиям) [2–4]. Это направление актуально и в неврологии: так, например, оценка экспрессии генов рассматривается как перспективная область новых знаний о биомаркерах заболеваний нервной системы. Однако спецификой персонализированной неврологии является активное использование новейших нейровизуализационных и нейрофизиологических технологий, направленных на тонкое структурно-функциональное картирование мозга в различных стадиях патологического процесса, в том числе в доклинической стадии [5–7]. К ним относятся навигационная транскраниальная магнитная стимуляция, функциональная МРТ (фМРТ), в том числе фМРТ покоя, диффузионно-тензорная МРТ, воксел-ориентированная МРТ-морфометрия и др. Эти методы дают четкое представление о церебральной коннективности и многоуровневых нейросетевых перестройках в ЦНС как основе компенсаторной нейропластичности у конкретного пациента, что позволяет обеспечить прижизненный мониторинг изменений в головном мозге на разных этапах развития патологии и создает основу для адресного нейромодулирующего воздействия на ключевые нейронные поля.

Концепция биомаркеров в современной неврологии получила наибольшее развитие применительно к нейродегенеративным и цереброваскулярным заболеваниям.

Нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания представляют собой острейшую медико-социальную проблему в связи с неуклонно прогрессирующим течением, тяжелой инвалидизацией и возраст-зависимым характером, определяющим рост числа пациентов в современном быстро стареющем обществе.

Всем нейродегенеративным заболеваниям свойственно существование многолетней продромальной (латентной) стадии, на протяжении которой в нейронах-мишенях происходит постепенное нарушение укладки ключевых белков (альфа-синуклеина, бета-амилоида, тау, TDP43, полиглутаминовых белков и др.), формирующих типичные для этих заболеваний фибриллярные структуры и запускающих сложные патобиохимические каскады [8]. Поскольку возможности оказания помощи пациентам максимальны именно в латентной стадии нейродегенерации, ее идентификация с помощью валидных прижизненных биомаркеров представляется критически важной [9, 10].

В настоящей статье рассмотрим подробнее эту проблему на примере болезней Альцгеймера и Гентингтона.

Болезнь Альцгеймера. У пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) патологический процесс начинается за несколько десятилетий до первых клинических проявлений заболевания [11]. Патоморфологическим маркером БА является накопление в мозге патологической изоформы бета-амилоида в виде характерных бляшек, а также появление нейрофибриллярных включений, состоящих из фосфорилированного тау-белка – структурного компонента транспортного аппарата нейронов [8].

Для бета-амилоида разработаны и успешно апробированы на практике несколько радиофармпрепаратов, позволяющих визуализировать данный патологический субстрат в мозге при позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), поэтому в неврологии БА занимает лидирующее положение в рамках разработки проблемы биомаркеров [12]. Наличие длительной пресимптоматической стадии нейродегенерации альцгеймеровского типа показано как при постмортальных исследованиях, так и ПЭТ-исследованиях *in vivo*: так, например, у 31% пожилых людей без когнитивных нарушений установлено наличие бета-амилоидных бляшек в церебральной коре, при этом показано надпороговое повышение уровня бета-амилоида в мозге при переходе от возрастной нормы к доклинической стадии БА [13, 14]. Высокий уровень бета-амилоида в головном мозге у здоровых лиц свидетельствует о статистически значимо большей вероятности появления клинической симптоматики БА в течение последующих 3–4 лет по сравнению с людьми без накопления церебрального бета-амилоида [13].

Другие нейровизуализационные биомаркеры ранней и латентной стадии нейродегенерации альцгеймеровского типа не столь специфичны и помогают в большей степени исследовать общий паттерн региональной церебральной патологии

(в том числе в динамике) и патофизиологию данного процесса. Пресимптоматическая стадия БА сопровождается визуализируемой на МРТ атрофией гиппокампа, паралимбических отделов, височных отделов коры и ряда других областей мозга [15]. Есть данные, что лица с генетическим риском БА – носители аллеля $\epsilon 4$ гена *ApoE* – в младенчестве характеризуются меньшим объемом серого вещества в области поясной извилины, медиальной височной и затылочно-височных областях по сравнению с носителями других генотипов [16], что свидетельствует о влиянии полиморфизма ApoE на процессы развития мозга и подчеркивает его биомаркерную роль.

При развивающемся нейродегенеративном процессе альцгеймеровского типа уже на пресимптоматической стадии по данным фМРТ покоя выявляются дезорганизация сети пассивного режима работы головного мозга (СПРР, англ. – *default mode network*) и признаки нарушения функциональной коннективности между предклинем и другими отделами ЦНС – гиппокампом, парагиппокампальной извилиной, поясными извилинами, зрительной корой [17, 18]. Таким образом, изменения паттерна фМРТ покоя могут быть весьма ранним и чувствительным биомаркером нейротоксичности бета-амилоида.

Установленная ассоциация нейровизуализационных изменений с риском развития БА легла в основу концепции *церебрального и когнитивного резерва* [19]. В соответствии с ней существующий структурно-функциональный церебральный резерв позволяет даже при развитии нейродегенеративных изменений обеспечивать когнитивные функции за счет компенсаторных перестроек деятельности мозга. Предполагается, что когнитивный резерв зависит от уровня образования, генетических, алиментарных (например, средиземноморская диета) и других факторов, которые повышают порог возникновения когнитивных нарушений при развитии нейродегенерации [3].

К числу биомаркеров БА можно отнести ряд нейрофизиологических изменений. Так, у лиц с генетической предрасположенностью к БА (носительство аллеля *ApoE*- $\epsilon 4$ и других вариантов риска) выявлена гиперактивация мозга при когнитивной нагрузке по показателям десинхронизации альфа-ритма ЭЭГ и повышению уровня постоянных потенциалов мозга, что связывают с повышенной возбудимостью и компенсаторными усилиями при выполнении когнитивных задач [20]. Такая гиперактивация является предиктором снижения памяти, что указывает на патогенетическую значимость наблюдаемых изменений. У пациентов с БА в ранней стадии заболевания, а также у здоровых

носителей генотипов риска БА (гены *APOE* и *CLU*) выявляется низкая межполушарная когерентность альфа-активности, свидетельствующая о нарушениях межполушарного взаимодействия [21, 22]. У носителей патологического генотипа *CLU*-CC, связанного с риском БА, в пожилом возрасте наблюдается гиперсинхронизация высокочастотного альфа-ритма в лобных и височных областях, которая может являться предиктором нейродегенерации в структурах гиппокампа [23].

Весьма специфическими биомаркерами латентной стадии нейродегенеративного процесса при БА являются снижение уровня изоформы бета-амилоида Ab42 и повышение уровня фосфорилированной изоформы тау-протеина ptau181 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [24, 25]. На доклиническом этапе БА уровень тау-белка в ЦСЖ коррелирует с уровнем накопления Ab42 в головном мозге [24], причем высокий уровень тау сопровождается более выраженными когнитивными расстройствами [26]. Уровень изоформы ptau181 в ЦСЖ пациентов с БА коррелирует с плотностью нейрофибрилярных клубков, выявленных при аутопсиях [27]. Различные эпитопы фосфорилированного тау-белка могут использоваться для дифференцирования БА и возрастной нормы [28]. Эпитоп ptau231 позволяет дифференцировать БА и лобно-височную деменцию [29], а ptau181 – БА и деменцию с тельцами Леви [28]. Анализ соотношения tau/Ab42 и ptau/Ab42 в ЦСЖ у пожилых людей с сохранными когнитивными функциями позволяет достоверно прогнозировать появление клинической симптоматики БА [14].

Интересна оценка биомаркерного потенциала такого показателя, как снижение протеина ApoE в ЦСЖ [30]. Уровень этого белка непосредственно зависит от генотипа *ApoE*, а его функциональное значение определяется влиянием на накопление Ab42 в головном мозге. Показана также корреляция между содержанием аполипопротеина J в плазме крови и депонированием Ab42 в мозге, оцененным с помощью ПЭТ [31].

Болезнь Гентингтона. Болезнь Гентингтона (БГ) является тяжелым нейродегенеративным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и обусловлена экспансией полиглутамин-кодирующих (CAG)_n-повторов в гене *HTT* [32]. Накопление интранейрональных белковых включений с патологически удлиненной полиглутаминовой цепью у пациентов с БГ имеет место преимущественно в неостриатуме, глубоких слоях коры, миндалинах и гиппокампе. Однако тонкие морфофункциональные изменения возникают уже за несколько десятилетий до клинической манифестации БГ, поэтому

важнейшей целью является разработка эффективных подходов к предотвращению манифестации заболевания у клинически здоровых носителей мутации, т.е. у лиц в асимптомном периоде. Для оценки эффективности такой терапии и нужны в первую очередь когнитивные, двигательные, нейрофизиологические, нейровизуализационные, биохимические и другие биомаркеры. Они же позволяют осуществлять объективный мониторинг течения заболевания на всех уровнях, от клинического до клеточного и молекулярного, обеспечивая системный взгляд на происходящие в организме пациента с БГ процессы как при «естественном» ходе событий, так и на фоне проводимого лечения.

Показано, что наиболее ранним изменением головного мозга, выявляемым у асимптомных носителей мутации в гене *HTT* при воксел-ориентированной морфометрии, является уменьшение объема серого вещества в скорлупе и островке [33, 34]. По мере прогрессирования процесса у пациентов с клинической стадией БГ церебральная атрофия усиливается в базальных ядрах (вовлечение хвостатого ядра, бледного шара, прилегающего ядра) и распространяется на ряд корковых регионов, в основном входящих в подкорково-таламокортикальные пути. У всех носителей мутантного гена — как на асимптомной стадии, так и при развернутых клинических проявлениях БГ — имеет место прямая корреляция между длиной мутантного аллеля и выраженностью атрофических изменений хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон. Важно отметить, что первые признаки атрофии скорлупы регистрируются морфометрически уже за 15–20 лет до манифестации клинической стадии БГ [35, 36]. Средний темп нарастания атрофии скорлупы у пациентов с продромальной и ранней симптомной стадиями БГ составляет соответственно 2,3 и 4,5% в год, атрофии хвостатого ядра в тех же группах — 1,5 и 3,9% в год, а общей атрофии головного мозга — 0,2 и 0,6% [37]. Эти цифры статистически значимо превышают аналогичные показатели в группе контроля (клинически и генетически здоровые лица сопоставимого возраста).

В исследовании TRACK-HD было продемонстрировано, что показательным МРТ-признаком неуклонного прогрессирования церебральной патологии при БГ является нарастание атрофии белого вещества больших полушарий [36, 38]. Оно определяется уже в асимптомной стадии, не менее чем за 10 лет до прогнозируемого появления клинически манифестных симптомов БГ, и сохраняется на протяжении всего течения заболевания. Наиболее значительные изменения белого веще-

ства имеют место вокруг стриатума, в мозолистом теле и в задних отделах нисходящих проводящих трактов [39]. Сопоставимость результатов разных авторов при проведении морфометрических исследований говорит о хорошей воспроизводимости методик количественной оценки структурной МРТ при БГ, что нашло свое отражение в использовании этих показателей в качестве конечных точек в ряде клинических исследований.

Перспективными биомаркерами БГ признаны данные фМРТ покоя. У асимптомных носителей мутантного гена *HTT* при исследовании фМРТ покоя выявлены нарушения функциональной коннективности в структурах СПРР — предклинье, поясной извилине, парацентральной дольке, островке и префронтальной коре, а также дезинтеграция связей между моторной корой и стриатумом [40–42]. Выявленные изменения спонтанной активности СПРР при БГ свидетельствуют о сложной функциональной реорганизации головного мозга (повышение нагрузки на недоминантное полушарие, рекрутирование дополнительных участков коры и др.) по мере перехода нейродегенерации из асимптомного периода в клинически манифестную стадию.

Весьма значимыми представляются данные функциональной нейровизуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Так, в асимптомной и манифестной стадиях БГ при ПЭТ-исследовании обнаруживается прогрессирующее снижение связывания радиофармпрепаратов с дофаминовыми рецепторами ЦНС, коррелирующее с ухудшением когнитивных и двигательных функций [43, 44]. Прогрессирующая дофаминергическая дисфункция у пациентов с БГ регистрируется и при ОФЭКТ с применением соответствующих пре- и постсинаптических дофаминовых лигандов [45]. Показано повышение метаболизма флуорозоксиглюкозы в головном мозге пациентов с БГ на фоне применения стабилизатора дофаминергической передачи придопидина [46], что иллюстрирует потенциал ПЭТ-показателей метаболической активности мозга в качестве биомаркеров ответа на лечение.

В последние годы при ПЭТ-исследованиях у носителей мутации БГ получил применение радиофармпрепарат [¹¹C]-PK11195 — лиганд к транслокаторному белку TSPO, экспрессирующемуся на поверхности активированной микроглии. С помощью такого подхода у пациентов с асимптомной и манифестной стадиями БГ было показано повышение активности микроглии и, следовательно, уровня нейровоспаления в стри-

атуме, ряде экстрастриатных областей головного мозга и гипоталамусе [47]. Эти изменения коррелировали со снижением связывания дофаминовых рецепторов и моторной дисфункцией, а также позволяли с высокой точностью предсказывать дебют клинической стадии БГ. Результаты изучения прижизненной визуализации TSPO-микроглиального воспаления с помощью ПЭТ в сочетании с патоморфологическими данными о наличии активированной микроглии в наиболее уязвимых областях мозга больных БГ стали важным подтверждением концепции нейровоспаления как одного из ведущих и ранних молекулярных событий при нейродегенеративной патологии.

Чрезвычайно перспективным биомаркером БГ признана фосфодиэстераза 10A (PDE10A) – фермент, осуществляющий гидролиз вторичных мессенджеров (циклических монофосфатов) и тем самым регулирующий целый ряд внутриклеточных сигнальных каскадов. Наиболее высокая экспрессия PDE10A наблюдается в средних шипиковых нейронах полосатого тела, где данный фермент посредством сложных механизмов регулирует активность прямого и непрямого стриопаллидарных путей [48]. При оценке церебрального уровня PDE10A с помощью специфического радиофармпрепарата [¹⁸F]-MNI-659 и аналогичных трейсеров было показано существенное (на 47–70%) снижение сигнала в скорлупе и хвостом ядре у пациентов с клинической стадией БГ и менее выраженное снижение PDE10A в продромальной стадии [49, 50]. Более того, в ранней асимптомной стадии БГ снижение сигнала от PDE10A-связывающего трейсера отмечалось также в островке и затылочной коре [51]. Таким образом, разнонаправленные изменения PDE10A-сигнализации в патоморфологически интактных нейронных сетях ЦНС являются наиболее ранним нейровизуализационным маркером, который может быть выявлен более чем за 40 лет до прогнозируемого начала симптомной стадии БГ [52]. Изменения экспрессии PDE10A, по-видимому, информативны и для мониторинга течения церебральной патологии при БГ.

В настоящее время при БГ с помощью все новых и новых радиофармпрепаратов изучаются возможности функциональной нейровизуализации аденозиновой, опиоидной, ГАМК-ергической, серотонинергической, гистаминергической и других нейротрансмиттерных систем головного мозга [52]. Очевидно, что наиболее объективная информация о начале развивающейся церебральной патологии и ее многоэтапном прогрессировании может быть получена с помощью комбинации методик, которые

с развитием нейровизуализационных технологий будут становиться все более доступными.

Биохимические показатели, определяемые в различных биологических жидкостях (тканях) пациентов с БГ и имеющие прямое отношение к развивающимся в организме системным молекулярным каскадам, являются значимыми для мониторинга результатов лечения данного заболевания. Среди них в качестве биомаркеров изучались маркеры митохондриальной дисфункции и окислительного стресса, маркеры иммунного ответа, различные маркеры церебрального и системного метаболизма, экспрессионные мРНК-маркеры [37–39]. Наиболее серьезные данные получены к настоящему времени для содержания мутантного белка гентингина (mHTT) и белка нейрофиламентов NFL в ликворе [53]. Независимыми группами было установлено, что повышение концентрации mHTT в ЦСЖ является весьма специфическим биомаркером БГ как на асимптомной, так и на манифестной стадиях заболевания, коррелируя с двигательными и когнитивными нарушениями [54, 55]. Подтверждением патогенетической значимости данного биомаркера и его нейронального происхождения является выявление mHTT в ликворе трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный ген *HTT*, а также подавление иммунологического сигнала в ликворе и мозге мышей после интравентрикулярного введения mHTT-снижающих антисмысловых олигонуклеотидов [54].

Статистически значимое повышение содержания белка NFL в ликворе у пациентов с БГ по сравнению с контролем показано в нескольких независимых исследованиях [56–58]. Это повышение коррелирует с показателями прогрессирования заболевания [56], имеется также четкая взаимосвязь между увеличением концентраций обоих биомаркерных белков NFL и mHTT в ликворе пациентов с БГ [55].

Таким образом, сочетанное исследование обоих указанных белков позволяет объективизировать стадию, степень тяжести, характер течения нейродегенеративного процесса и нозомодифицирующее действие тех или иных лекарственных средств, в том числе препаратов нового поколения, направленных на снижение продукции мутантного гентингина или усиление его выведения из клеток.

Цереброваскулярные заболевания

Биохимические маркеры острой ишемии головного мозга. Гибель нейронов при ишемии мозга происходит в результате каскада патофизиологических процессов, имеющих определенные временные и пространственные характеристики.

В качестве биомаркеров особый интерес вызывают нейроспецифические белки, которые вовлечены в процессы синтеза и обмена нейромедиаторов, синаптической передачи, выполняют цитоскелетную роль, транспортную функцию, являются ферментами основных метаболических путей, модуляторами рецепторов связывания [59]. Так, например, исследование нейроспецифической енолазы (НСЕН) расширяет и дополняет возможность ранней диагностики инфарктов мозга. Повышение уровня НСЕН определяется уже через 6 ч с момента развития признаков острой очаговой ишемии мозга, т.е. задолго до их визуализации с помощью КТ [60]. Установлена зависимость степени повышения уровня НСЕН в ЦСЖ от локализации и объема инфаркта мозга [61]. Имеются убедительные данные о связи высокой экспрессии НСЕН с наиболее важным фактором неблагоприятного прогноза ишемического инсульта — большим объемом инфаркта мозга [62]. Многие авторы расценивают уровень НСЕН как наиболее существенный (по сравнению со всем комплексом используемых параметров — клинических, нейровизуализационных, биохимических) маркер для прогноза ишемического инсульта.

Матриксные металлопротеиназы. Матриксные металлопротеиназы относятся к семейству цинковых эндопептидаз. Для многих из них установлено увеличение экспрессии при ОНМК, причем активация их происходит под действием цитокинов, факторов роста, секретируемых макрофагами и лимфоцитами. Согласно современным представлениям, матриксные металлопротеиназы ММР-2 и ММР-9 оказывают существенное влияние на процессы деструкции внеклеточного матрикса, нарушение функции эндотелия и активацию тромбоцитарного звена гемостаза [63, 64]. Уровни ММР-2 и ММР-9 повышаются в течение 1–3 ч после развития ишемии мозга, а их экспрессия соотносится с объемом инфаркта мозга, риском развития геморрагической трансформации, тяжестью инсульта [65, 66].

Маркеры реакций воспалительного каскада. Реакции воспалительного каскада при острой церебральной ишемии проявляются аксональной и синаптической дисфункцией, изменением межклеточных взаимодействий, нарушением метаболизма и развитием апоптоза. Противовоспалительные факторы, напротив, подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов и способствуют выживаемости нейронов и благоприятному течению ишемического инсульта [67].

Результаты изучения цитокинов в остром периоде инсульта свидетельствуют о том, что эти

показатели можно использовать для прогноза и оценки риска развития повторного инсульта [68]. В первые часы острой фокальной ишемии мозга выявлено изменение баланса цитокинов, характеризующееся увеличением уровня провоспалительных цитокинов [69]. Степень и длительность увеличения уровней интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-10 имеют прогностическое значение для определения тяжести инсульта на протяжении всего острого периода. В первые 3 ч инсульта уровни ИЛ-6 и ФНО- α (фактор некроза опухоли) были ниже, чем в группе больных, поступивших в стационар через 6–12 ч, что свидетельствует об отсроченных реакциях воспалительного каскада по отношению к быстрой реакции глутамат-кальциевого каскада [3, 70].

Установлено, что ИЛ-6 и ФНО- α ассоциированы с ранним увеличением инфаркта и высокой летальностью больных с кардиогенным эмболическим инсультом, обусловленным фибрилляцией предсердий [71–73]. Высокий уровень ИЛ-6 в 1-е сутки инсульта является маркером геморрагической трансформации инфаркта, по-видимому, вследствие активации матриксных металлопротеиназ и нарушения проницаемости ГЭБ [74].

Факторы межклеточного взаимодействия. Существенная роль в иммунном ответе отводится в настоящее время факторам межклеточного взаимодействия, представляющим собой белки, связанные с мембраной. Они обеспечивают взаимодействие эндотелиоцитов и клеток крови, участвуют в реакциях связывания активированных лейкоцитов, вызывая их роллинг («прокатывание» по эндотелию) и проникновение через сосудистую стенку в ткань мозга. Показано, что высокая экспрессия ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1 — молекула межклеточной адгезии 1-го типа) при сердечно-сосудистых заболеваниях коррелирует с факторами риска их развития — артериальной гипертонией, гиперлипидемией, курением, а также с маркером дисфункции эндотелия — повышением содержания фибриногена. Высокий уровень ICAM-1 связан с большим объемом инфаркта мозга и тяжелой степенью неврологических нарушений [75]. В ряде экспериментальных работ было установлено, что антитела к ICAM-1 предотвращают активацию лейкоцитов и микроциркуляторные нарушения, улучшая прогноз фокальной ишемии мозга [76, 77].

В последние годы получены данные о высокой прогностической значимости маркера активации тромбоцитов — sCD40. Было показано, что высокий уровень sCD40 связан с высокой летальностью при мерцательной аритмии [78].

Биомаркеры дисфункции эндотелия. Функциональная активность эндотелия во многом зависит от экспрессии молекул адгезии на мембране эндотелиоцитов. В клинических исследованиях для характеристики этого процесса используют определение уровня растворимых форм клеточных молекул адгезии, таких как sICAM-1 (soluble ICAM-1), sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1 – растворимая молекула сосудистой адгезии 1-го типа), pE-селектин, pP-селектин, а также фактор Виллебранда [79]. При максимальном повышении базального уровня sICAM-1 наблюдается существенное увеличение риска атеротромботического инсульта, а повышение уровня pE-селектина ассоциировалось с риском развития атеросклероза ВСА. У пациентов с инсультом увеличение уровня sVCAM-1 (а также sICAM-1) имело прогностическое значение в отношении риска развития повторного инсульта [80].

Серия исследований была посвящена изучению растворимых форм клеточных молекул адгезии в остром периоде инсульта. У пациентов с ОНМК уровень растворимых форм клеточных молекул адгезии всех четырех типов увеличивается в острый период (первые 48 ч), сохраняется повышенным 3–6 мес, а затем постепенно снижается к концу 12-го месяца. При этом концентрация sVCAM-1 в крови при поступлении была существенно выше у пациентов, у которых в течение последующих 6 мес развивались повторные НМК или летальный исход [76].

Одними из наиболее мощных вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды – эндотелины. Самый изученный представитель этого класса – эндотелин-1, стимулирующий в высоких концентрациях стойкую вазоконстрикцию и экспрессию клеточных молекул адгезии. Уровень эндотелина-1 в крови повышен при ишемическом инсульте и является маркером тяжести состояния больных [81].

Мультиплексные аналитические технологии. В практику ангионеврологии все шире внедряются мультиплексные технологии – принципиально новый уровень лабораторных исследований, предполагающий одновременное тестирование множества биомаркеров в одном образце небольшого микролитрового объема, что значительно сокращает время получения результатов. Показано, что при использовании множественных панелей определенные комбинации биомаркерных молекул в пробах, полученных в течение 12 ч с момента появления неврологических симптомов, характеризуются весьма высокой чувствительностью (до 91%) и специфичностью (до 97%) в диагностике ишемического инсульта [82, 83].

Дальнейшие перспективы совершенствования диагностики цереброваскулярных заболеваний связаны с поиском новых высокочувствительных и специфичных биомаркеров на основе протеомных, транскриптомных и геномных исследований. Большое значение также имеют нейровизуализационные биомаркеры, определяемые с помощью таких методов, как диффузионно-взвешенная и диффузионно-тензорная МРТ, КТ/МРТ-перфузия и др. Комбинированное использование различных методик позволяет судить о сохранности нейронов в области ишемии, оценивать эффективность терапевтических и хирургических вмешательств и определять прогноз заболевания [84–86]. Было показано, в частности, что ишемическая пенумбра существует в течение более длительного, чем полагали ранее, периода. Благодаря этому в ряде случаев достигается расширение «окна терапевтических возможностей» и проведение реперфузионной терапии в сроки, превышающие временной лимит, равный 4,5–6,0 ч [87].

Можно заключить, что результаты исследований биомаркеров являются важным фактором развития современных представлений о ключевых звеньях патогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний, способствуют объективизации оценки состояния больных и течения патологического процесса, верификации результатов терапии и ее персонализации.

Литература

1. Atkinson A.J., Colburn W.A., DeGruttola V.G. et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69(3): 89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
2. Henley S.M., Bates G.P., Tabrizi S.J. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18(6): 698–705. doi: 10.1097/01.wco.0000186842.51129.cb.
3. Иллариошкин С.Н., Танашиян М.М., Максимова М.Ю., Захарова М.Н., Пономарева Н.В. Концепция биомаркеров в клинической неврологии: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. В кн.: *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей.* Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашиян. Т. 1. М.: АТМО, 2015: 363–424 [Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Zakharova M.N., Ponomareva N.V. *Kontseptsiya biomarkerov v klinicheskoi neurologii: vozmozhnosti rannei diagnostiki i prognozirovaniya individual'nogo riska.* In: *Nevrologiya XXI veka: diagnosticheskie, lechebnye i issledovatel'skie tekhnologii: Rukovodstvo dlya vrachei.* М.А. Piradova, S.N. Illarioshkina, M.M. Tanashyan. Т. 1. М.: АТМО, 2015: 363–424. In Russian].
4. Wang J., Hoekstra J.G., Zuo C. et al. Biomarkers of Parkinson's disease: current status and future. *Drug.*

- Discov. Today. 2013;18(3-4):155-162. doi: 10.1016/j.drudis.2012.09.001.
5. Stoessl A.J., Martin W.W., McKeown M.J. et al. Advances in imaging in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10(11): 987-1001. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70214-9.
6. Ziemann U. Pharmacotranscranial magnetic stimulation studies of motor excitability. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 116: 387-397. doi: 10.1016/b978-0-444-53497-2.00032-2.
7. Vucic S., Kiernan M.C. Utility of transcranial magnetic stimulation in delineating amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 116: 561-575. doi: 10.1016/b978-0-444-53497-2.00045-0.
8. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2002. 248 с. [Illarioshkin S.N. Konformatsionnyye bolezni mozga. M.: Yanus-K, 2003. 248 p. In Russian].
9. Abdulkadir A., Ronneberger O., Wolf R.C. et al. Functional and structural MRI biomarkers to detect pre-clinical neurodegeneration. *Curr. Alzheimer Res.* 2013; 10(2): 125-134. doi: 10.2174/1567205011310020002.
10. Potter W.Z. Mining the secrets of the CSF: developing biomarkers of neurodegeneration. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(9): 3051-3053. doi: 10.1172/jci65309.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A. Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: MEDpress-inform, 2010. 272 p. In Russian].
12. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 2: 39-50 [Illarioshkin S.N., Vlassenko A.G., Fedotova E.Yu. Current means for identifying the latent stage of a neurodegenerative process. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii (Annals of clinical and experimental neurology).* 2013; 7(2): 39-50. In Russian].
13. Morris J.C., Roe C.M., Grant E.A. et al. Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66(12): 1469-1475. doi: 10.1001/archneurol.2009.269.
14. Власенко А.Г., Иллариошкин С.Н. Нейровизуализация в дифференциальной диагностике деменций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112(6): 86-90 [Illarioshkin S.N., Vlassenko A.G. Neurovisualization in the differential diagnosis of dementia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry).* 2012; 6: 86-90. In Russian].
15. Bourgeat P., Chételat G., Villemagne V.L. et al. Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. *Neurology.* 2010; 74(2): 121-127. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181c918b5.
16. Dean D.C., Jerskey B.A., Chen K. et al. Brain differences in infants at differential genetic risk for late-onset Alzheimer disease: a cross-sectional imaging study. *JAMA Neurol.* 2014; 71(1): 11-22. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4544.
17. Sheline Y.I., Raichle M.E., Snyder A.Z. et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol. Psychiat.* 2010; 67(6): 584-587. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.024.
18. Braskie M.N., Ringman J.M., Thompson P.M. Neuroimaging measures as endophenotypes in Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheim. Dis.* 2011; 2011: 1-15. doi: 10.4061/2011/490140.
19. Barulli D., Stern Y. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn. Sci.* 2013; 17(10): 502-509. doi: 10.1016/j.tics.2013.08.012.
20. Пономарева Н.В., Андреева Т.А., Протасова М.С., Малина Д.Д., Зеленцова Н.А., Митрофанов А.А. и др. Асимметричная активация мозга при когнитивной нагрузке и ее зависимость от генотипов аполипопротеина Е и кластерина, связанных с предрасположением к болезни Альцгеймера. В кн.: *Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга. Материалы Всероссийской конференции с международным участием.* Под ред. С.Н. Иллариошкина, В.Ф. Фокина. М., 2012: 156-159 [Ponomareva N.V., Andreeva T.A., Protasova M.S., Malina D.D., Zelentsova N.A., Mitrofanov A.A. et al. Asimmetrichnaya aktivatsiya mozga pri kognitivnoi nagruzke i ee zavisimost' ot genotipov apolipoproteina E i klasterina, svyazannykh s predraspolozheniem k bolezni Al'tsgeimera. In: *Funktsional'naya mezhpolusharnaya asimmetriya i plastichnost' mozga. Materialy Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem.* S.N. Illarioshkina, V.F. Fokina. M., 2012: 156-159. In Russian].
21. Jelic V., Julin P., Shigeta M. et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele decreases functional connectivity in Alzheimer's disease as measured by EEG coherence. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1997; 63(1): 59-65. doi: 10.1136/jnnp.63.1.59.
22. Braskie M.N., Jahanshad N., Stein J.L. et al. Common Alzheimer's disease risk variant within the CLU gene affects white matter microstructure in young adults. *J. Neurosci.* 2011; 31(18): 6764-6770. doi: 10.1523/jneurosci.5794-10.2011.
23. Ponomareva N., Andreeva T., Protasova M. et al. Age-dependent effect of Alzheimer's risk variant of CLU on EEG alpha rhythm in non-demented adults. *Front. Aging Neurosci.* 2013; 5: 86. doi: 10.3389/fnagi.2013.00086.
24. Fagan A.M., Mintun M.A., Shah A.R. et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau(181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Mol. Med.* 2009; 1(8-9): 371-380. doi: 10.1002/emmm.200900048.
25. Snider B.J., Fagan A.M., Roe C. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch. Neurol.* 2009; 66(5): 638-645. doi: 10.1001/archneurol.2009.55.
26. Shaw L.M., Vanderstichele H., Knapik-Czajka M. et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's

- disease neuroimaging initiative subjects. *Ann. Neurol.* 2009; 65(4): 403-413. doi: 10.1002/ana.21610.
27. Blennow K., Dubois B., Fagan A.M. et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2015; 11(1): 58-69. doi: 10.1016/j.jalz.2014.02.004.
28. Hampel H., Buerger K., Zinkowski R. et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch. Gen. Psychiat.* 2004; 61(1): 95-102. doi: 10.1001/archpsyc.61.1.95.
29. Buerger K., Zinkowski R., Teipel S.J. et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch. Neurol.* 2002; 59(8): 1267-1272. doi: 10.1001/archneur.59.8.1267.
30. Cruchaga C., Kauwe J.S., Nowotny P. et al. Cerebrospinal fluid APOE levels: an endophenotype for genetic studies for Alzheimer's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21(20): 4558-4571. doi: 10.1093/hmg/dds296.
31. Gupta V.B., Doecke J.D., Hone E. et al. Plasma apolipoprotein J as a potential biomarker for Alzheimer's disease: Australian Imaging, Biomarkers and lifestyle study of aging. *Alzheimer's Dement. (Amst).* 2015; 3: 18-26. doi: 10.1016/j.dadm.2015.12.001.
32. Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. Болезнь Гентингтона. М.: АТМО, 2018. 472 с. [Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Selivyorstov Yu.A. *Bolezn' Gentingtona*. М.: АТМО, 2018. 472 p. In Russian].
33. Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 7(4): 16-19 [Yudina E.N., Kononov R.N., Abramychcheva N.Yu., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. *Opyt primeneniya MRT-morfometrii pri bolezni Gentingtona*. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii (Annals of clinical and experimental neurology).* 2013; 7(4): 16-19. In Russian].
34. Юдина Е.Н. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014 [Yudina E.N. *Morfofunktsional'nye izmeneniya golovnogo mozga pri bolezni Gentingtona*. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. М., 2014. In Russian].
35. Georgiou-Karistianis N., Gray M.A., Dominguez D.J.F. et al. Automated differentiation of pre-diagnosis Huntington's disease from healthy control individuals based on quadratic discriminant analysis of the basal ganglia: the IMAGE-HD study. *Neurobiol. Dis.* 2013; 51: 82-92. doi: 10.1016/j.nbd.2012.10.001.
36. Tabrizi S.J., Scahill R.I., Owen G. et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013; 12(7): 637-649. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70088-7.
37. Weir D.W., Sturrock A., Leavitt B.R. Development of biomarkers for Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10(6): 573-590. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70070-9.
38. Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F. et al. Huntington disease. *Nature Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15005. doi: 10.1038/nrdp.2015.5.
39. Ross C.A., Aylward E.H., Wild E.J. et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10(4): 204-216. doi: 10.1038/nrneuro.2014.24.
40. Селиверстов Ю.А. Клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015 [Seliverstov Yu.A. *Kliniko-neirovizualizatsionnyi analiz funktsional'nykh izmenenii golovnogo mozga pri bolezni Gentingtona*. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. М., 2015. In Russian].
41. Unschuld P.G., Joel S.E., Liu X. et al. Impaired corticostriatal functional connectivity in prodromal Huntington's Disease. *Neurosci. Lett.* 2012; 514(2): 204-209. doi: 10.1016/j.neulet.2012.02.095.
42. Wolf R.C., Sambataro F., Vasic N. et al. Default-mode network changes in preclinical Huntington's disease. *Exp. Neurol.* 2012; 237(1): 191-198. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.06.014.
43. Pavese N., Politis M., Tai Y.F. et al. Cortical dopamine dysfunction in symptomatic and premanifest Huntington's disease gene carriers. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37(2): 356-361. doi: 10.1016/j.nbd.2009.10.015.
44. Politis M., Piccini P. Positron emission tomography imaging in neurological disorders. *J. Neurol.* 2012; 259(9): 1769-1780. doi: 10.1007/s00415-012-6428-3.
45. Ehrlich D.J., Walker R.H. Functional neuroimaging and chorea: a systematic review. *J. Clin. Mov. Disord.* 2017; 4(1): 8. doi: 10.1186/s40734-017-0056-0.
46. Esmaeilzadeh M., Kullingsjö J., Ullmann H. et al. Regional cerebral glucose metabolism after pridopidine (ACR16) treatment in patients with Huntington disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2011; 34(3): 95-100. doi: 10.1097/wnf.0b013e31821c31d8.
47. Politis M., Pavese N., Tai Y.F. et al. Microglial activation in regions related to cognitive function predicts disease onset in Huntington's disease: a multimodal imaging study. *Hum. Brain Mapp.* 2011; 32(2): 258-270. doi: 10.1002/hbm.21008.
48. Girault J-A. Integrating neurotransmission in striatal medium spiny neurons. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 970: 407-429. doi: 10.1007/978-3-7091-0932-8_18.
49. Ahmad R., Bourgeois S., Postnov A. et al. PET imaging shows loss of striatal PDE10A in patients with Huntington disease. *Neurology.* 2014; 82(3): 279-281. doi: 10.1212/wnl.000000000000037.
50. Russel D.S., Jennings D.L., Barret O. et al. Change in PDE10A across early Huntington disease assessed by [18F] MNI-659 and PET imaging. *Neurology.* 2016; 86(8): 748-754. doi: 10.1212/wnl.0000000000002391.

51. Wilson H., Niccolini N., Haider S. et al. Loss of extrastriatal phosphodiesterase 10A expression in early premanifest Huntington's disease gene carriers. *J. Neurol. Sci. Turk.* 2016; 368: 243-248. doi: 10.1016/j.jns.2016.07.033.
52. Wilson H., De Micco R., Niccolini F., Politis M. Molecular imaging markers to track Huntington's disease pathology. *Front. Neurol.* 2017; 8: 11. doi: 10.3389/fneur.2017.00011.
53. Byrne L.M., Wild E.J. Cerebrospinal fluid biomarkers for Huntington's disease. *J. Huntingtons Dis.* 2016; 5(1): 1-13. doi: 10.3233/jhd-160196.
54. Southwell A.L., Smith S.E., Davis T.R. et al. Ultrasensitive measurement of huntingtin protein in cerebrospinal fluid demonstrates increase with Huntington disease stage and decrease following brain huntingtin suppression. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12166. doi: 10.1038/srep12166.
55. Wild E.J., Boggio R., Langbehn D. et al. Quantification of mutant huntingtin protein in cerebrospinal fluid from Huntington's disease patients. *J. Clin. Invest.* 2015; 125(5): 1979-1986. doi: 10.1172/jci80743.
56. Constantinescu R., Romer M., Oakes D. et al. Levels of the light subunit of neurofilament triplet protein in cerebrospinal fluid in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15(3): 245-248. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.05.012.
57. Niemelä V., Landtblom A.M., Blennow K., Sundblom J. Tau or neurofilament light-Which is the more suitable biomarker for Huntington's disease? *PLoS One.* 2017; 12(2): e0172762. doi: 10.1371/journal.pone.0172762.
58. Vinther-Jensen T., Börnsen L., Budtz-Jørgensen E. et al. Selected CSF biomarkers indicate no evidence of early neuroinflammation in Huntington disease. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016; 3(6): e287. doi: 10.1212/wnxi.0000000000000287.
59. Максимова М.Ю., Ионова В.Г., Сыскина Е.Н., Шабалина А.А., Костырева М.В., Сенектутова О.А. Нейроспецифические белки в оценке состояния ткани мозга при атеротромботическом инсульте (клинико-биохимическое исследование). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011; 3(5): 4-9 [Maksimova M.Yu., Ionova V.G., Syskina E.N., Shabalina A.A., Kostyreva M.V., Senektutova O.A. Neurospetsificheskie belki v otsenke sostoyaniya tkani mozga pri aterotromboticheskom insul'te (kliniko-biokhimicheskoe issledovanie). *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii (Annals of clinical and experimental neurology).* 2011; 3(5): 4-9. In Russian].
60. Hill M.D., Jackowski G., Bayer N. et al. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ.* 2000; 162(8): 1139-1140.
61. Ahmad O., Wardlaw J., Whiteley W.N. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 33(1): 47-54. doi: 10.1159/000332810.
62. Selakovic V., Raicevic R., Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J. Clin. Neurosci.* 2005; 12(5): 542-547. doi: 10.1016/j.jocn.2004.07.019.
63. Lo E.H., Wang X., Cuzner M.L. Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases. *J. Neurosci. Res.* 2002; 69(1): 1-9. doi: 10.1002/jnr.10270.
64. Del Zoppo G.J., Milner R., Mabuchi T. et al. Vascular matrix adhesion and the blood-brain barrier. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34(6): 1261-1266. doi: 10.1042/bst0341261.
65. Ramos-Fernandez M., Bellolio M.F., Stead L.G. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011; 20(1): 47-54. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008.
66. Jickling G.C., Liu D., Stamova B. et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34(2): 185-199. doi: 10.1038/jcbfm.2013.203.
67. Seifert H.A., Pennypacker K.R. Molecular and cellular immune responses to ischemic brain injury. *Transl. Stroke Res.* 2014; 5(5): 543-553. doi: 10.1007/s12975-014-0349-7.
68. Segal H.C., Burgess A., Poole D.L. et al. Population-based study of blood biomarkers in prediction of subacute recurrent stroke. *Stroke.* 2014; 45(10): 2912-2917. doi: 10.1161/strokeaha.114.005592.
69. Rodríguez-Yáñez M., Sobrino T., Arias S.V. et al. Early biomarkers of clinical-diffusion mismatch in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2011; 42(10): 2813-2818. doi: 10.1161/strokeaha.111.614503.
70. Domac F.M., Somay G., Misirli H., Erenoglu N.Y. Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke. *Neurosciences.* 2007; 12(1): 25-30.
71. Brea D., Sobrino T., Ramos-Cabrera P., Castillo J. Inflammatory and neuroimmunomodulatory changes in acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27(Suppl 1): 48-64. doi: 10.1159/000200441.
72. Licata G., Tuttolomondo A., Di Raimondo D. et al. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke. *Thromb. Haemost.* 2009; 101(5): 929-937. doi: 10.1160/th08-06-0375.
73. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Di Sciacca R. et al. Effects of clinical and laboratory variables at admission and of in-hospital treatment with cardiovascular drugs on short term prognosis of ischemic stroke. *The GIFA study. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23(7): 642-649. doi: 10.1016/j.numecd.2012.01.010.
74. Rodríguez-Yáñez M., Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21(3): 353-357. doi: 10.1097/wco.0b013e3282ffafbf.
75. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F. et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and

inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc. Dis. 2014; 37(1): 64-75. doi: 10.1159/000356789.

76. Yilmaz G., Granger D.N. Cell adhesion molecules and ischemic stroke. *Neurol. Res.* 2008; 30(8): 783-793. doi: 10.1179/174313208x341085.

77. Del Zoppo G.J. The neurovascular unit, matrix proteases, and innate inflammation. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2010; 1207(1): 46-49. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05760.x.

78. Ehrlich J.R., Kaluzny M., Baumann S. et al. Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100(11): 1029-1036. doi: 10.1007/s00392-011-0337-9.

79. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F. et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2014; 37(1): 64-75. doi: 10.1159/000356789.

80. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003; 170(2): 191-203. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00097-2.

81. Madden J.A. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012; 79(13 Suppl 1): S58-62. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182695836.

82. Reynolds M.A., Kirchick H.J., Dahlen J.R. et al. Early biomarkers of stroke. *Clin. Chem.* 2003; 49(10): 1733-1739. doi: 10.1373/49.10.1733.

83. Lynch J.R., Blessing R., White W.D. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke.* 2004; 35(1): 57-63. doi: 10.1161/01.str.0000105927.62344.4c.

84. González R.G. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From «time is brain» to «physiology is brain». *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27(4): 728-735.

85. Wintermark M., Sesay M., Barbier E. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke.* 2005; 36(9): e83-99. doi: 10.1161/01.str.0000177839.03321.25.

86. Eastwood J.D., Engelter S.T., MacFall J.F. et al. Quantitative assessment of the time course of infarct signal intensity on diffusion-weighted images. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24(4): 680-687.

87. Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Кротенкова М.В. Методы визуализации пенумбры при ишемическом инсульте. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2013; 6: 57-66 [Maksimova M.Yu., Korobkova D.Z., Krotenkova M.V. Neuroimaging of the penumbra in ischemic stroke. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology).* 2013;6: 57-66. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Иллариошкин Сергей Николаевич/ Illarioshkin Sergey
snillario@gmail.com

Лучевые методы в первичной диагностике атеросклероза сонных артерий. Можно ли расширить диагностические возможности «рутинного» скрининга?

И.Д. Стулин¹, Ю.И. Бузиашвили², А.Ю. Васильев¹, С.А. Бойцов^{1,3}, С.А. Труханов¹,
Д.С. Солонский¹, П.В. Садиков, Е.В. Бочкарева³, П.Г. Джувалыков⁵, С.А. Михайлова⁵,
Д.А. Лежнев¹, Ф.А. Селезнев¹, Г.Г. Знайко⁶, А.П. Гусев⁶, М.С. Стародубцева¹

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва,

²ФГБУ НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва,

³ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва,

⁴ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России, Москва,

⁵Министерство здравоохранения Астраханской области,

⁶Институт электронных управляющих машин им. С.С. Брука, Москва

Radiological techniques in the primary diagnosis of atherosclerotic disease of the carotid arteries. Is it possible to expand the diagnostic capabilities of "routine" screening?

I.D. Stulin¹, Yu.I. Buziashvili², A.Yu. Vasil'ev¹, S.A. Boytsov^{1,3}, S.A. Trukhanov¹,
D.S. Solonsky¹, P.V. Sadikov, E.V. Bochkareva³, P.G. Dzhuvalyakov⁵, S.A. Mikhailova⁵,
D.A. Lezhnev¹, F.A. Seleznev¹, G.G. Znayko⁶, A.P. Gusev⁶, M.S. Starodubtseva¹

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia,

²A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia,

³Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia,

⁴National Research Center for Preventive, Moscow, Russia,

⁵Ministry of Health of the Astrakhan Region, Astrakhan, Russia,

⁶MCST, Moscow, Russia

Аннотация

В статье обобщаются результаты многолетнего многоэтапного изучения диагностической ценности анализа результатов «рутинных» рентгенологических методов (рентгенография шейного отдела позвоночника, ортопантомография, конусно-лучевая томография, цифровая флюорография) как способа выявления атерокальциноза сонных артерий, зачастую сочетающегося с атеросклерозом коронарных артерий. Исследования показывают высокую специфичность теней в проекции сосудов шеи как признака атеросклеротического поражения. Этот признак может быть использован наряду с другими критериями для выявления пациентов, которым необходимо проведение дуплексного сканирования и других высокотехнологичных методов обследования.

Ключевые слова: атеросклероз, рентгенография, ортопантомография, флюорография, профилактика.

Abstract

The article summarizes the results of a multi-stage study of the diagnostic consideration of the "routine" X-ray methods (roentgenography of the cervical spine, orthopantomography, cone-ray tomography, digital fluorography) as a way to identify atherocalcinoses of the carotid arteries, often combined with coronary artery atherosclerosis. Studies show high specificity of shadows in the projection of the neck vessels as a sign of atherosclerotic lesion. This feature can be used, along with the other criteria, to identify patients who need to perform duplex scanning and other high-tech examination methods.

Key words: atherosclerosis, radiography, orthopantomography, fluorography, prophylaxis.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной летальности. Доля инфаркта миокарда и инсульта среди причин смерти во всем мире по статистике ВОЗ превышает 26% [1]. В России, по данным Росстата, кардиоваскулярные заболевания привели к гибели более 900 тыс. человек за 2016 г., что составило 47% всех смертей [2]. С другой стороны, известно, что до определенного момента атеросклероз церебральных

и коронарных сосудов может протекать субклинически, т.е. малосимптомно или даже бессимптомно [3-5]. Если принять во внимание «омоложение» инсультов и инфарктов миокарда, становится ясно, что максимально раннее выявление атеросклероза — одна из главных задач первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В силу анатомических преград непосредственное инструментальное обследование коронар-

ных артерий затруднено, а клиническое — и вовсе невозможно. Для оценки их состояния приходится прибегать к инвазивным и достаточно сложным методам, не применимым для массового использования: коронарной ангиографии, КТ-ангиографии, внутрисосудистому ультразвуковому исследованию. Однако атеросклероз — системный процесс. Известно, что поражение значительно более доступных каротид в 60-80% случаев сочетается с поражением артерий сердца [6-7]. То же можно сказать и про крупные сосуды конечностей [8]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2013 г. обнаруженные при ультразвуковом исследовании бляшки сонных артерий расцениваются как значимый независимый предиктор последующих церебральных ишемических событий [9]. Таким образом, исследование этих сосудов для кардиолога не менее ценно, чем для невролога.

Золотым стандартом диагностики атеросклероза сонных артерий в настоящее время считается дуплексное сканирование. Но в силу некоторых особенностей (невысокая пропускная способность, дорогостоящая аппаратура, оператор-зависимость и, как следствие, необходимость опыта и высокой квалификации исследователя) она также не может непосредственно применяться в качестве скринингового метода при диспансеризациях или массовых осмотрах. Таким образом, необходимо выделение некоей группы пациентов высокого риска, которым показано дуплексное сканирование и при необходимости — еще более углубленное и высокотехнологичное обследование. В настоящее время для этого чаще всего используются общепринятые критерии стратификации риска сердечно-сосудистой патологии, однако указанный подход также не оптимален. Многие исследователи продолжают поиск дополнительных параметров оценки рисков, что отражают современные клинические рекомендации [9].

Как показывает наш многолетний опыт, тщательное клиническое обследование пациента — осмотр с выявлением ряда симптомов системного атеросклероза, пальпация каротид и ветвей наружной сонной артерии, аускультация с использованием воронкообразной головки стетоскопа — может в значительной степени помочь в решении этой проблемы [10-12]. Другой аспект касается «случайного» выявления теней в проекции сосудистых пучков на рентгенограммах.

Сама возможность обнаружения кальцинатов в сосудах при рентгенографии известна достаточно давно. Первое сообщение о выявлении таких уплотнений, вероятно, принадлежит Sculler, описавших их на рентгенограмме черепа [13]. Упоминание о диагностической значимости таких находок встречается в трудах А. Е. Плутенко и В. П. Демихова,

А. Л. Мясникова, зарубежных ученых середины XX столетия [14-17]. Более детально они изучены в работах Л.К. Брагиной [13]. На кафедре нервных болезней ЛФ МГМСУ исследования по диагностике атеросклероза, в том числе по оценке значения лучевых методов в его выявлении, ведутся с середины 80-х годов [18-20].

Несмотря на это, врачи лучевой диагностики, анализирующие рентгеновские снимки и томограммы, очень редко указывают в описании на наличие или отсутствие затемнений в проекции сосудов, полностью фиксируясь на состоянии костных структур, тканей легких, сердца. Более того, многие специалисты считают возможность выявления таких изменений чем-то редким, едва ли не из разряда казуистики. Наши собственные данные и работы других исследователей опровергают это мнение, показывая, что при должном внимании частота выявления кальцинатов на рентгенограммах шеи может превышать 15% у пациентов старше 50-55 лет [13, 19].

Если ранее считалось, что петрификация встречается лишь в далеко зашедших случаях атероматоза стенки сосуда, после перенесенных кровоизлияний в бляшку и ее разрывов, то в последнее время применение современных методов ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, тщательные патоморфологические исследования позволили доказать, что небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса [21, 22], иногда начиная с жировых пятен. Учитывая широкий диапазон и высокую разрешающую способность современной цифровой рентгеновской техники, выявление таких мелких кальцинатов вполне возможно, особенно при использовании специальных режимов отображения, которые без особых затрат могут быть реализованы с помощью стандартного программного обеспечения приборов.

Каротиды попадают в проекцию рентгенограмм шейного отдела позвоночника, бифуркации и истоки внутренних сонных артерий — на ортопантограмму [23]. Кроме того, при соответствующей установке пациента часть шеи попадает в поле исследования при флюорографии, что особенно ценно: ведь эту процедуру ежегодно проходят миллионы россиян в рамках диспансеризации и профилактических осмотров. Более внимательный анализ результатов мог бы помочь выявить пациентов, которым необходимы дуплексное сканирование, консультации кардиолога, невролога и, возможно, другие высокотехнологичные методы обследования и лечения. Следует заметить, что это не требует дополнительной нагрузки на пациента (в

том числе лучевой), диагностической аппаратуры – лишь некоторых организационных мероприятий (изменение протоколов обследования, организация обучения врачей и рентгенолаборантов, маршрутизация пациентов при выявлении патологии).

Таким образом, по нашему мнению, с развитием современных методов исследований обозначенная тема не только не потеряла своей актуальности, но, напротив, может помочь существенно оптимизировать диагностику атеросклероза сонных артерий.

Материалы и методы

Представленные в данной статье данные являются результатами последовательного многолетнего многоэтапного изучения проблем диагностики атеросклероза сонных артерий, в сущности, обобщением нескольких исследований в той их части, которая касалась использования «рутинных» рентгенографических методов.

На начальном этапе совместно с врачами рентгеновского отделения ГKB №6 Департамента здравоохранения г. Москвы проведена безвыборочная оценка 468 рентгенограмм шейного отдела позвоночника с подробным описанием состояния мягких тканей в проекции сосудов шеи. Всем больным, снимки которых были просмотрены и учтены, независимо от результата проведенны также тщательный клинический осмотр, ультразвуковая, транскраниальная доплерография и дуплексное сканирование. В последующем данные этих методов были сопоставлены и проанализированы. В эту часть исследования вошли 300 больных из неврологических и 168 – из ЛОР и терапевтических отделений; средний возраст составил 60,8 года (от 47 до 75 лет). Рентгенографические исследования были назначены пациентам стационара по основным показаниям.

Несколько позднее на кафедре лучевой диагностики было проанализировано также 200 ортопантограмм, 200 конусно-лучевых томограмм пациентов стоматологического профиля старше 55 лет без очаговой неврологической симптоматики.

Следующим этапом исследования стала оценка «скрининговых» возможностей цифровой флюорографии легких. Всего на этом этапе были проанализированы данные 886 человек. Сперва в качестве «пилотного» исследования были оценены 150 флюорограмм без ультразвуковой верификации и оптимальной установки головы на предмет принципиальной возможности и частоты выявления кальцинатов. Затем в поликлинических отделениях городов Истра и Протвино Московской области более детально обследовано 736 человек. 85% обследованным флюорографию проводили в рамках

диспансеризации или профилактического осмотра, 15% - для диагностики вероятной легочной патологии при соответствующих жалобах; средний возраст составил 62 года. К цифровым рентгенограммам предъявлялись некоторые требования: попадание на снимок области шеи; исследование с установкой головы, при которой тени нижней челюсти и затылочной кости не «прикрывали» изображение шейного отдела позвоночника. Цифровые рентгенограммы производились с помощью отечественных систем ПроСкан-7000 и Проскан-2000 при напряжении на трубке 100-110 кВ, с использованием программы, оптимизирующей визуализацию мягких тканей шеи.

Последним этапом, продолжающимся в настоящее время, стал пилотный проект по внедрению скрининговых диагностических методов выявления атеросклероза брахиоцефальных артерий, в реализации которого участвуют МГМСУ им. А. И. Евдокимова, НМИЦ профилактической медицины и Министерство здравоохранения Астраханской области. В рамках этого проекта планируется оценить практическую ценность разработанной концепции клинико-инструментальной диагностики атеросклероза «от простого к сложному» - от тщательного осмотра, сбора анамнеза, оценки данных рентгенологических методов до высокотехнологичного инструментального обследования. Для этого проведен ряд организационных мероприятий: разработаны специальные анкеты, внесены изменения в протоколы рентгенологических обследований, изданы наглядные учебные пособия, проведены обучающие мастер-классы с рентгенологами, рентгенолаборантами, организована маршрутизация пациентов с выявленными признаками атеросклероза и атерокальциноза с обязательным проведением дуплексного сканирования, консультации невролога и кардиолога, при необходимости – и ангиохирурга. В проекте участвует целый ряд поликлиник Астраханской области.

Результаты и обсуждение

Тени различной степени выраженности и протяженности в проекции сосудов шеи на снимках пациентов, которым проводилась рентгенография шейного отдела позвоночника, были выявлены в 116 наблюдениях, что составило чуть менее 25%.

Чаще это были гомогенные тени около 0,5 см округлой, клинообразной или линейной формы, реже встречались точечные двойные – тройные кальцификаты (рис. 1). В редких случаях фиксировались резко выраженные конгломераты кальцификатов, напоминавшие четки или муфты, как бы окаймляющие просвет сонной артерии. Ука-

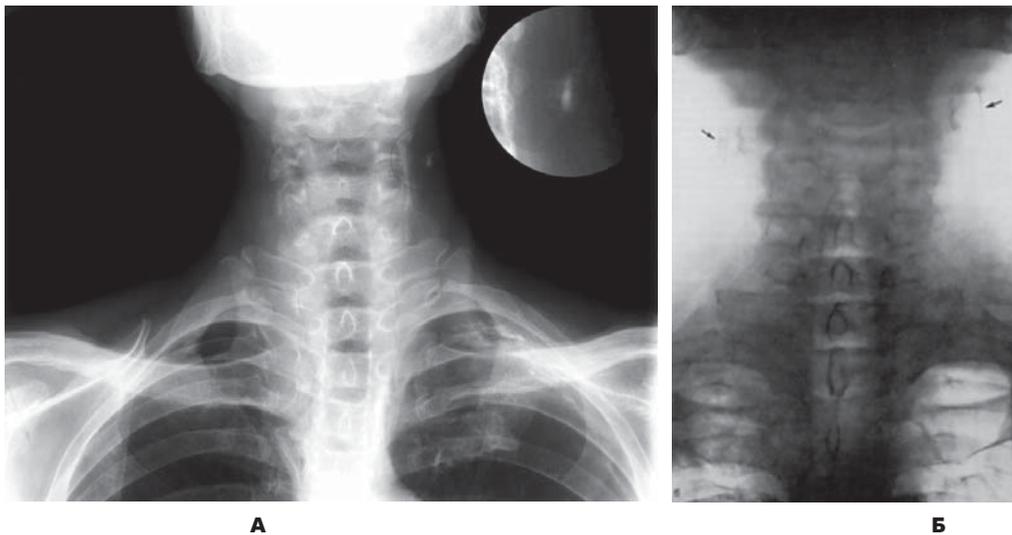


Рис. 1. Примеры кальцинатов, выявленных при обзорной рентгенографии шейного отдела позвоночника в прямой проекции. **А.** Линейный кальцинат в проекции общей сонной артерии; **Б.** Множественные тени в проекции бифуркаций сонных артерий с двух сторон.

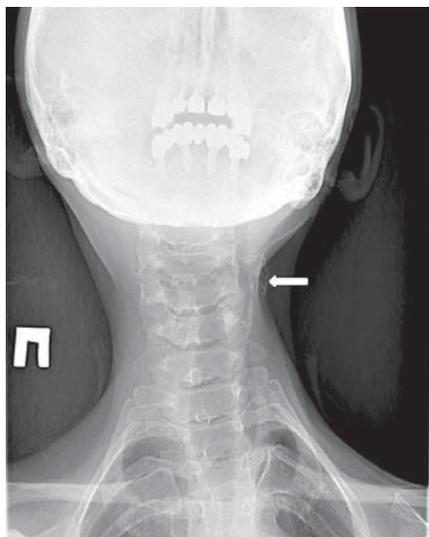


Рис. 2. Муфтообразный кальцинат в проекции общей сонной артерии.



Рис. 3. Кальцинат в проекции внутренней сонной артерии, выявленный при ортопантомографии.

занные изменения обычно располагались книзу от угла нижней челюсти, приблизительно на уровне С5. Они имели различную насыщенность — от малозаметных точек или полосок до включений вы-

сокой плотности, порой не уступающих по интенсивности костным структурам позвоночного столба (рис. 2).

Большая часть находок (93 случая) относилась к больным из отделений сосудистой неврологии, имевших клиническую картину острого нарушения мозгового кровообращения, перенесенной транзиторной ишемической атаки или обострения вертебробазилярной недостаточности ($n=300$, средний возраст 59,7 года). Характерные тени на рентгенограммах найдены у 31% этих пациентов. Напротив, у больных, проходивших лечение в ЛОР и терапевтических отделениях и не имевших очаговой неврологической симптоматики, частота выявления кальцинатов составила чуть менее 15%, даже несмотря на несколько больший средний возраст (62 года).

Дуплексное сканирование подтвердило наличие атеросклеротических бляшек сонных артерий с гиперэхогенными включениями в подавляющем большинстве наблюдений. Лишь в двух случаях тени были связаны с наличием кальцинатов в ткани щитовидной железы и в лимфатических узлах.

При этом следует отметить невысокую чувствительность рентгенографии, которая едва достигала 45%.

Анализ данных ортопантомографии и конусно-лучевой томографии в значительной части случаев свелся к констатации факта обнаружения признаков кальцинатов и их описанию, дуплексная верификация проведена не во всех наблюдениях, что не позволяет охарактеризовать чувствительность и специфичность метода. При анализе панорамных снимков характерные тени выявлялись в 6% случаев (рис. 3), а при конусно-лучевой томографии - в 22%. Чаще они располагались на уровне

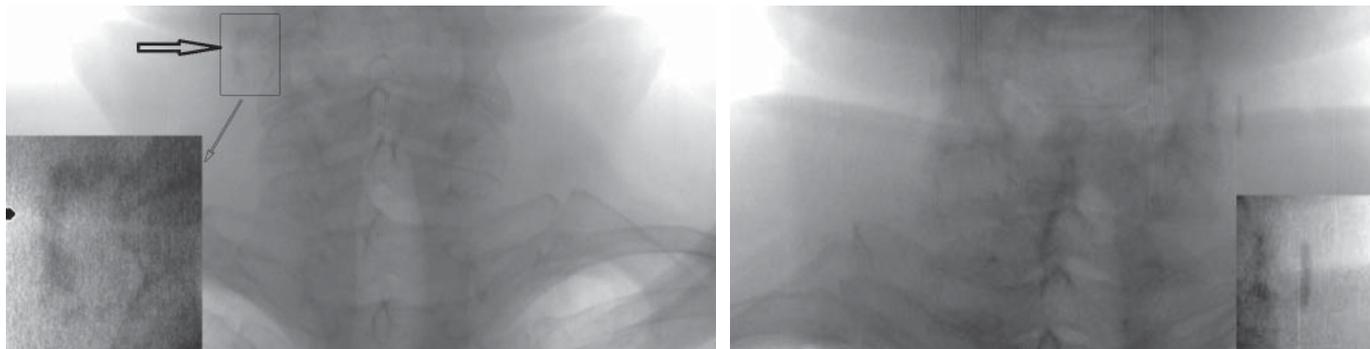


Рис. 4. Фрагменты цифровых флюорограмм. Кальцинаты в проекции сонных артерий (увеличены фрагменты с характерными линейными тенями).

С3 (54,1 %) или С4 (33,7 %) и более чем в половине наблюдений (53,13 %) были двусторонними.

На начальном, “пилотном” этапе изучения возможностей цифровой флюорографии (без оптимальной установки головы и без дальнейшего подтверждения с помощью дуплексного сканирования) тени характерной локализации были обнаружены на 16 изображениях (10,6% от проанализированных снимков). В дальнейшем при анализе снимков применялось программное обеспечение, увеличивающее “область интереса”, оптимизирующее диапазон отображения, яркость и контрастность для более быстрой и точной оценки состояния мягких тканей шеи (рис. 4). При этом вероятные кальцинаты были выявлены у 90 человек (12,2%).

Приблизительно половина пациентов с выявленными тенями в проекции мягких тканей шеи были старше 70 лет, около половины – в возрасте от 56 до 69 лет (средний возраст 65 лет). Следует особо отметить 3 случая рентгенологических признаков атеросклероза у пациентов моложе 50 лет.

Лишь в одном случае найденные изменения были связаны не с атеросклерозом, а с отложением кальция в массивном кожном доброкачественном образовании.

В настоящее время ведется разработка универсального программного обеспечения, не зависящего от конкретного производителя и модели цифрового флюорографа и способного в полуавтоматическом режиме выявлять и выделять “подозрительные” на наличие теней кальцинатов области рентгенограммы.

Заключение

По нашему мнению, приведенные данные достаточно наглядно демонстрируют диагностическую ценность выявляемых при различных видах рентгенографии изменений. Эти признаки весьма специфичны, и пусть чувствительность их не слишком высока, это полностью компенсируется отсутствием необходимости проводить дополни-

тельные исследования. Всего лишь более тщательный анализ имеющихся результатов в сочетании с некоторыми организационными мероприятиями могут значительно улучшить диагностику малосимптомного атеросклероза и, соответственно, позволят проводить более раннюю и эффективную профилактику острых нарушений мозгового кровообращения.

Литература

1. *The top 10 causes of death. Updated January 2017 [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>*
2. *Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. Росстат. М., 2017. С. 100-101 [The demographic yearbook of Russia. 2017: Statistical handbook. Rosstat. M., 2017. P. 100-101. In Russian].*
3. *Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е., Уразалина С.Ж. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(3): 82-86 [Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A., Sergienko I.V., Drapkina O.M., Semenova A.E., Urazalina S.Zh. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2012; 11(3): 82-86. In Russian].*
4. *Головина А.Е., Катамадзе Н.О., Бондарева Е.Б., Сайганов С.А., Берштейн Л.Л. Роль ультразвуковой визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий в прогнозировании сердечно-сосудистого риска в рамках первичной кардиоваскулярной профилактики. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 1(26): 5-16 [Golovina A.E., Katamadze N.O., Bondareva E.B., Saiganov S.A., Berstein L.L. The role of ultrasound imaging of subclinical carotid atherosclerosis in predicting of cardiovascular risk in primary prevention of cardiovascular diseases. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 1(26): 5-16. In Russian].*
5. *Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. Intern. J. Clin. Pract. 2008; 62(8): 1246-1254.*
6. *Orzan F., Anselmino M., Cannillo M. Cardiovascular Risk in Subjects with Carotid Pathologies. In: Suri J.S.,*

Kathuria C., Molinari F. *Atheroscler. Dis. Management*. New York: Springer; 2011: 37-51.

7. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R. et al. Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *J. Amer. College Cardiol.* 2010; 55(15): 1600-1607.

8. Cournot M., Taraszkievicz D., Cambou J.P. et al. Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention. *Amer. Heart J.* 2009; 158(5): 845-851.

9. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии. Российский кардиологический журнал. 2014; 1 (105): 7-94 [Guidelines for the management of arterial hypertension. ESH/ESC 2013. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (Esh) and of the European society of Cardiology (EsC). *Russian journal of cardiology.* 2014; 1 (105): 7-94. In Russian].

10. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Бузиашвили Ю.И., Солонский Д.С., Садилов П.В., Мацкеплишвили М.Т., Сазонова А.Г., Лысейко Н.В., Труханов С.А. Должен ли кардиолог быть каротидологом? Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова: Материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». 2014; 114(8): 405 [Stulin I.D., Musin R.S., Buziashvili YU.I., Solonskiy D.S., Sadikov P.V., Matskeplishvili M.T., Sazonova A.G., Lyseiko N.V., Trukhanov S.A. Should a cardiologist be a carotidologist? *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014; 114(8): 405. In Russian].

11. Стулин И.Д., Белоусов Ю.Б., Васильев А.Ю., Стулин Г.И., Лочан Н.В., Лысейко Н.В. и др. Как улучшить распознавание атеросклероза сонных артерий у так называемых бессимптомных пациентов в условиях рядовой клинической больницы? Труды первого национального конгресса «Кардионеврология». М., 2008. С. 69-72 [Stulin I.D., Belousov Yu.B., Vasil'ev A.Yu., Stulin G.I., Lochan N.V. Lyseiko N.V. How to improve the recognition of carotid atherosclerosis in the so-called asymptomatic patients in an ordinary clinical hospital? *Trudy pervogo nacional'nogo kongressa «Kardionevrologiya».* М., 2008. P. 69-72. In Russian].

12. Клиническая диагностика атеросклероза сонных артерий. Под ред. И.Д. Стулина. М., 2015. 22 с. [Stulin I.D., ed. *Clinical diagnosis of carotid atherosclerosis.* М. 2015. 22 p. In Russian].

13. Брагина, Л.К. Рентгенологическая диагностика атеросклеротических поражений в системе сонных артерий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1966. 23 с.

14. Плутенко А.Е., Демихов В.П., Цуренко Г.И. К обоснованию рентгенодиагностики коронаросклероза. Клиническая медицина. 1957; 35(5): 116-124 [Plutenko A.E., Demihov V.P., Tsurenko G.I. Roentgenologic diagnosis of coronary sclerosis. *Klinicheskaya medicina.* 1957; 35(5): 116-124. In Russian].

15. Мясников А.Л. Атеросклероз: Происхождение, клинические формы и лечение. М.: Медгиз, 1960. 444 с. [Myasnikov A.L. *Atherosclerosis: Etiology, clinical forms and treatment.* М., Medgiz, 1960. In Russian].

16. Wolffe J.B., Siegal E.I. X-ray of the abdominal aorta in detection of atherosclerosis. *Clin. med. (Northfield, Ill).* 1962; 69: 401-406.

17. Fisher C.M. Occlusion of the internal carotid artery. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1951; 65: 346-377.

18. Карлов В.А., Стулин И.Д., Богин Ю.Н. Ультразвуковая и тепловизионная диагностика сосудистых поражений нервной системы. М.: Медицина, 1986. 260 с. [Karlov V.A., Stulin I.D., Bogin Yu.N. *Ultrasound and thermal imaging in diagnosis of vascular lesion of nervous system.* М., Meditsina, 1986. 260 p. In Russian].

19. Стулин, И.Д., Васильев А.Ю., Белоусов Ю.Б. Рентгенография шейного отдела позвоночника для выявления атеросклероза сонных и позвоночных артерий. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2006; 16: 35-40 [Stulin, I.D., Vasil'ev A.Yu., Belousov Yu.B. An X-rays study of the cervical part of spinal cord for detection of atherosclerosis of carotid and vertebral arteries. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2006; 16: 35-40. In Russian].

20. Стулин И.Д., Садилов П.В., Варшавский Ю.В., Солонский Д.С., Васильев А.Ю., Белоусов Ю.Б., Стулин Г.И. Выявление атерокальциноза сонных артерий при массовой цифровой флюорографии органов грудной клетки. Радиология - практика. 2010; 1: 6-20 [Stulin I.D., Sadikov P.V., Varshavsky Yu.V., Solonskiy D.S., Vasil'ev A.Yu., Belousov Yu.B., Stulin G.I. Revealing of carotids atherosclerosis with calcification at mass digital X-ray of a thorax. *Radiologiya - praktika.* 2010; 1: 6-20. In Russian].

21. Jeziorska M., McCollum C., Woolley D.E. Calcification in atherosclerotic plaque of human carotid arteries: associations with mast cells and macrophages. *J. Pathol.* 1998; 185(1): 10-17.

22. Demer L.L., Tintut Y. Vascular Calcification: pathobiology of a Multifaceted Disease. *Circulation.* 2008; 117: 2938-2948.

23. Лежнев Д.А., Стулин И.Д., Садилов П.В., Васильев А.Ю., Стародубцева М.С. Ортопантомография как скрининговый метод выявления кальцинатов сонных артерий (обзор литературы). Радиология - практика. 2017; 1: 47-58 [Lezhnev D. A., Stulin I. D., Sadikov P. V., Vasil'ev A. Yu., Starodubtseva M. S. Orthopantomography as a Screening Method for Detection of Carotid Arteries Calcifications (Literature Review). *Radiologiya - praktika.* 2017; 1: 47-58. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Стулин Дмитрий Игоревич/Stulin Igor
stu-clinic@mail.ru

Изменения вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с хронической ишемией головного мозга старшей возрастной группы

В.Н. Абрамова, Т.А. Слюсарь

ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университету» Минздрава России, Тверь

Changes of brain matter based on magnetic resonance tomography data in elderly patients with chronic brain ischemia

V.N. Abramova, T.A. Slusar

Tver State Medical University, Tver, Russia

Аннотация

Цель: изучить изменения вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с хронической ишемией головного мозга старше 75 лет. **Материалы и методы.** Обследовано 106 пациентов с хронической ишемией головного мозга в возрасте от 75 до 93 лет. При анализе МРТ рассчитывали относительные размеры желудочков, определяли линейные размеры желудочков мозга и степень выраженности лейкоареоза. **Результаты.** Отклонения от нормы относительных размеров желудочков мозга были выявлены практически у всех пациентов, без статистически значимых различий в группах. У женщин была более выражена атрофия в левом полушарии. У мужчин процессы атрофии в головном мозге были в целом более выражены по сравнению с женщинами. **Заключение.** Для пациентов старческого возраста характерны сложные структурные изменения головного мозга (сосудистые и дегенеративные) независимо от наличия инсульта в анамнезе.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, старческий возраст, магнитно-резонансная томография.

Abstract

Purpose: to study the changes in the substance of the brain according to magnetic resonance imaging in patients with chronic brain ischemia (CBI) elder than 75 years. **Material and methods:** 106 patients with CBI at the age of 75 to 93 years were examined. MRI analysis included calculation of the relative sizes of the ventricles, the linear dimensions of the ventricles of the brain and parameters of periventricular white matter hyperintensities. **Results:** Deviations from the norm of the relative size of the ventricles of the brain were detected in most of all patients, without statistically significant differences in the groups. Women had more pronounced atrophy in the left hemisphere. Men had more pronounced processes of atrophy in the brain. **Conclusion:** for patients of senile age, complex structural changes in the brain (vascular and degenerative) are characteristic regardless of the occurrence of a stroke in the anamnesis.

Key words: chronic brain ischemia, senile age, magnetic resonance imaging.

В современном обществе наблюдается неуклонное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста, причем возрастает удельный вес людей старше 75 лет. Особенно большая продолжительность жизни наблюдается в индустриально развитых странах. По данным ВОЗ, ожидаемая продолжительность жизни по достижении 65 лет составляет в настоящее время 16,7 года, а по достижении 80 лет — более 8 лет [1, 2]. В связи с происходящими демографическими изменениями возрастает доля пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, в частности с хронической ишемией головного мозга.

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) — хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [3]. К этиологическим факторам ХИГМ относят атероскле-

роз (церебральных и прецеребральных сосудов), артериальную гипертензию, кардиальную патологию (в том числе с нарушением сердечного ритма), компрессию вертебральных артерий на фоне дегенеративных изменений позвоночника, гормональные расстройства, нарушение гемостаза и сочетание этих факторов [4]. Основой патогенеза ХИГМ является нарушение кровоснабжения головного мозга вследствие воздействия вышеперечисленных факторов, приводящее к повреждению мозговой ткани [5]. Морфологическим субстратом ХИГМ являются диффузное поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия), множественные лакунарные инфаркты, микроинфаркты, микрокровоизлияния, склероз гиппокампа и вторичная церебральная атрофия [6]. Для диагностики и дифференциальной диагностики сосудистых и дегенеративных процессов головного мозга и степени их выраженности широко применяется магнитно-резонансная томография (МРТ).

Учитывая сложившиеся демографические особенности, актуальным является изучение клинических проявлений, методов диагностики и коррекции цереброваскулярных заболеваний. Кроме того, высокий процент инвалидизации больных с хронической цереброваскулярной патологией определяет социальную и медицинскую значимость данной проблемы [7].

Цель исследования: изучить изменения вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с хронической ишемией головного мозга старше 75 лет.

Материалы и методы

В исследование включены 106 пациентов с хронической ишемией головного мозга 2-й и 3-й стадии. Перед началом исследования все пациенты были ознакомлены с целями и задачами исследования и подписали добровольное информированное согласие. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России. Возраст обследованных составил от 75 до 93 лет (средний возраст $81,9 \pm 0,5$ года), средняя длительность заболевания на момент исследования – $15,6 \pm 0,6$ года. Все обследованные были разделены на две группы. Первая группа – пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в анамнезе ($n=49$, 20 мужчин и 29 женщин); вторая группа – пациенты без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе ($n=57$, 17 мужчин и 40 женщин).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 75 лет, верифицированный диагноз ХИГМ. Критерии исключения: тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, эндокринные заболевания (сахарный диабет), гематологические и онкологические заболевания; перенесенные черепно-мозговые травмы, инфекционно-воспалительные заболевания центральной нервной системы.

Всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию на аппарате General Electric Medical Systems мощностью 1,5 Тл.

При анализе МР-томограмм рассчитывали относительные размеры желудочков мозга (ИПР – индекс передних рогов, ИТБЖ – индекс тел боковых желудочков справа и слева, индекс III и IV желудочков или вентрикулокраниальные индексы – ВКИ 3 и ВКИ 4) [8], проводили оценку лейкоареоза (с использованием пятибалльной рейтинговой шкалы лейкоареоза) [9], определяли линейные размеры центральных отделов тел и передних рогов боковых желудочков мозга справа и слева, линейные размеры III и IV желудочков. Измерения проводили в режиме T2 Flair. Анализировали различия показателей у мужчин и женщин.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows. При обработке данных для количественных признаков рассчитывались среднее значение и стандартная ошибка среднего значения ($M \pm m$). Для определения соответствия выборки закону нормального распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Для анализа достоверности различий использовали *t*-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей (независимых выборок). Связи показателей в группах оценивали с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе магнитно-резонансных томограмм обследованных пациентов отклонения от возрастных норм различной степени выраженности были выявлены у всех больных. При определении относительных размеров желудочков мозга средние значения показателей ИТБЖ, индексов III и IV желудочков (ВКИ 3 и ВКИ 4) превышали возрастные нормы в обеих группах (табл. 1), что свидетельствовало о наличии внутренней заместительной гидроцефалии.

Средние значения ИПР в обеих группах укладывались в возрастные нормы ($28,5 \pm 0,3$ и $29,01 \pm 0,4$ мм – показатели для первой и второй

Таблица 1

Средние значения индексов желудочков мозга в исследуемых группах, % ($M \pm m$)

| Группа | Показатели | | | | |
|------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | ИПР | ИТБЖ справа | ИТБЖ слева | ВКИ 3 | ВКИ 4 |
| 1-я ($n=49$) | $29,01 \pm 0,4$ | $38,5 \pm 0,2$ | $38,9 \pm 0,2$ | $9,01 \pm 0,2$ | $14,5 \pm 0,3$ |
| 2-я ($n=57$) | $28,5 \pm 0,3$ | $38,4 \pm 0,2$ | $38,8 \pm 0,2$ | $8,7 \pm 0,1$ | $13,8 \pm 0,2$ |
| Возрастные нормы | $28,2-29,4^1$ | $22,6-26,0^2$ | $22,6-26,0^2$ | $4,8^3$ | $11,3-13,0^4$ |

Примечание: *n* – количество пациентов; ИПР – индекс передних рогов; ИТБЖ – индекс тел боковых желудочков; ВКИ 3 – вентрикулокраниальный индекс III желудочка; ВКИ 4 – вентрикулокраниальный индекс IV желудочка; ¹ – норма для возраста 61-80 лет, ² – норма для возраста старше 50 лет, ³ – норма для возраста старше 70 лет, ⁴ – норма для всех возрастных групп [10].

Таблица 2

Средние значения линейных размеров желудочков мозга в исследуемых группах, мм ($M \pm m$)

| Группа | Показатели | | | | | |
|-------------------|------------|----------|-----------|----------|---------------|--------------|
| | ПР справа | ПР слева | БЖ справа | БЖ слева | III желудочек | IV желудочек |
| 1-я ($n=49$) | 8,7±0,4 | 9,5±0,4 | 12,9±0,4 | 13,5±0,4 | 12,03±0,3 | 15,6±0,3 |
| 2-я ($n=57$) | 8,7±0,3 | 9,6±0,3 | 12,8±0,3 | 13,8±0,3 | 11,8±0,2 | 14,8±0,3 |
| Возрастные нормы* | 6,3 | 6,3 | 11,1 | 11,1 | 4,33 | 12-14 |

Примечание: n – количество пациентов; * – нормы линейных размеров желудочков мозга для возраста старше 70 лет [10]; ПР – передний рог, БЖ – боковой желудочек (центральные отделы).

Таблица 3

Средние значения линейных размеров передних рогов и боковых желудочков мозга справа и слева в исследуемых группах, мм ($M \pm m$)

| Группа | Показатели | | | |
|----------------|------------|----------|-----------|-----------|
| | ПР справа | ПР слева | БЖ справа | БЖ слева |
| 1-я ($n=49$) | 8,7±0,4 | 9,5±0,4 | 12,9±0,4 | 13,5±0,4 |
| 2-я ($n=57$) | 8,7±0,3 | 9,6±0,3* | 12,8±0,3 | 13,8±0,3* |

Примечание: n – количество женщин в исследуемых группах; * – достоверные различия показателей справа и слева, $p < 0,05$; ПР – передний рог, БЖ – боковой желудочек (центральные отделы).

групп соответственно, возрастная норма для пациентов от 61 до 80 лет – 28,2-29,4 мм). При этом статистически значимых различий между группами по данным показателям не выявлено ($p > 0,05$). При оценке линейных размеров желудочков мозга также не обнаружено статистически значимых различий между исследуемыми группами, но средние значения превышали возрастные нормы практически по всем показателям ($p < 0,01$, табл. 2).

Следует также отметить, что у пациентов второй группы (без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе) была выявлена четкая межполушарная асимметрия желудочков мозга (табл. 3).

При оценке лейкоареоза средний балл в первой группе был статистически значимо выше ($3,6 \pm 0,08$), чем во второй ($3,0 \pm 0,09$) ($p < 0,001$). У всех пациентов с инсультом в анамнезе в веществе головного мозга были выявлены постинсультные или лакунарные кисты различной локализации (бассейн средней мозговой артерии – 48,9%,

подкорковые ганглии – 32,6%, вертебробазилярный бассейн – 12,2%, бассейн задней мозговой артерии – 6,1%).

Анализ различий показателей у мужчин и женщин выявил у пациентов второй группы (без инсульта в анамнезе) значимые различия линейных размеров IV желудочка ($15,9 \pm 0,7$ у мужчин, $14,3 \pm 0,3$ у женщин; $p < 0,05$) и ИТБЖ справа (соответственно $37,8 \pm 0,3$ и $38,6 \pm 0,2$, $p < 0,05$). В этой же группе у женщин был выше показатель лейкоареоза по сравнению с мужчинами ($3,1 \pm 0,1$ у женщин и $2,7 \pm 0,1$ у мужчин, $p < 0,001$). В первой группе пациентов (с инсультом в анамнезе) были выявлены статистически значимые различия линейных размеров III желудочка ($13,1 \pm 0,5$ у мужчин и $11,2 \pm 0,3$ у женщин, $p < 0,01$) и бокового желудочка справа (соответственно $13,9 \pm 0,7$ и $12,2 \pm 0,4$, $p < 0,05$), а также показателя ВКИ 3 (соответственно $9,5 \pm 0,3$ и $8,6 \pm 0,2$, $p < 0,05$). У мужчин и женщин данной группы статистически значимо выше был показатель лейкоареоза по сравне-

Таблица 4

Линейные размеры боковых желудочков и передних рогов у женщин в исследуемых группах, мм ($M \pm m$)

| Группа | Показатели | | | |
|------------------|------------|-----------|-----------|------------|
| | ПР справа | ПР слева | БЖ справа | БЖ слева |
| 1-я ($n=29$) | 8,7±0,6 | 9,2±0,5 | 12,2±0,4 | 13,1±0,5 |
| 2-я ($n=40$) | 8,3±0,3 | 9,5±0,3** | 12,4±0,3 | 13,6±0,4* |
| Всего ($n=69$) | 8,4±0,3 | 9,4±0,3* | 12,3±0,2 | 13,4±0,3** |

Примечание: n – количество женщин в исследуемых группах; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достоверные различия показателей справа и слева; ПР – передний рог, БЖ – боковой желудочек (центральные отделы).

нию с мужчинами и женщинами второй группы ($p < 0,001$).

Была установлена корреляционная связь между ИПР и ИТБЖ справа ($r = -0,522$, $p < 0,01$) и слева ($r = -0,503$, $p < 0,01$), а также между полом и размерами III ($r = 0,229$, $p < 0,05$) и IV ($r = 0,238$, $p < 0,05$) желудочков мозга. У женщин была выявлена четкая межполушарная асимметрия желудочков, более выраженная во второй группе (табл. 4), у мужчин статистически значимой асимметрии желудочков в исследуемых группах не обнаружено.

При анализе данных, полученных при МРТ-исследовании, отклонения от возрастных норм были выявлены практически у всех больных. Так, показатели относительных размеров желудочков (кроме ИПР) и средние значения линейных размеров желудочков превышали возрастные нормы, что свидетельствовало о наличии внутренней заместительной гидроцефалии у данных пациентов вследствие развивающейся внутренней церебральной атрофии, которая способствует функциональному разобщению лобной коры с нижележащими подкорковыми структурами, активно участвующими в когнитивных процессах [11]. Отсутствие различий между указанными показателями у пациентов первой и второй групп свидетельствует о наличии атрофических изменений в веществе головного мозга независимо от наличия в анамнезе сосудистой катастрофы, что можно считать особенностью данной возрастной группы пациентов. Полученные данные свидетельствуют о сложном характере изменений вещества головного мозга у пациентов старческого возраста: помимо характерного для ХИГМ сосудистого поражения (лейкоареоз, лакунарные и постинсультные кисты), выявляются и атрофические изменения. Нормальные значения ИПР у большей части пациентов в обеих группах (соответствующие возрастным нормам) можно связать с менее выраженной атрофией в лобных долях, которая более характерна для дегенеративных процессов, например, для лобно-височной дегенерации или более поздних стадий болезни Альцгеймера [12].

Средний балл лейкоареоза оказался более высоким в группе больных с инсультом в анамнезе, а также у женщин по сравнению с мужчинами. Лейкоареоз является маркером хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга и отражает уменьшение плотности белого вещества головного мозга при МРТ-исследованиях [13]. Лейкоареоз не является специфическим проявлением цереброваскулярной недостаточности, он может наблю-

даться при нормальном старении, а также при дегенеративном, дисметаболическом, демиелинизирующем, воспалительном и иных патологических процессах. У пациентов пожилого и старческого возраста с наличием сосудистых факторов риска в анамнезе хроническую сосудистую мозговую недостаточность следует рассматривать как наиболее вероятную причину лейкоареоза [12]. У всех пациентов исследуемых групп имелись верифицированный диагноз ХИГМ и соответствующие факторы риска (атеросклероз, артериальная гипертензия, ИБС и их сочетания), что в данном случае позволяет рассматривать лейкоареоз как проявление хронической сосудистой мозговой недостаточности, более выраженной в группе больных с инсультом в анамнезе.

Асимметрия желудочков, выявленная у женщин по данным МРТ, свидетельствует о более выраженной атрофии в левом (речевом) полушарии. Значимые различия линейных размеров III и IV желудочков у мужчин и женщин, выявленная корреляционная связь данных показателей с полом, а также статистически значимые различия размеров бокового желудочка справа свидетельствуют о более выраженных атрофических процессах в веществе головного мозга у мужчин. Данный факт, вероятно, связан с более поздним обращением пациентов мужского пола за медицинской помощью и большей их приверженностью вредным привычкам (курение, алкоголь), усугубляющим эндотелиальную дисфункцию и патологические изменения стенок церебральных сосудов и паренхимы головного мозга [14, 15].

Заключение

Таким образом, у пациентов старческого возраста с ХИГМ выявляются значительные изменения вещества головного мозга при МРТ-исследовании, которые имеют сложный характер (сосудистые и дегенеративные), что необходимо сопоставлять с клиническими проявлениями заболевания и учитывать при планировании дифференцированной терапии.

Литература

1. Прошчаев К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. Избранные лекции по гериатрии. Под ред. члена-корр. РАМН Хавинсона В.Х. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. 778 с. [Proshchaev K.I., Il'nikskii A.N., Konovalov S.S. Selected lectures on geriatrics. Khavinson V.Kh., editor. SPb.: Praim-EVROZNAK, 2008. 778. In Russian].
2. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации. Успехи геронтологии. 2009; 22(1): 185-195 [Shabalin V.N. The

organization of geriatric service in conditions of progressing demographic aging the population of the Russian Federation. *Advances in Gerontology*. 2009; 22(1): 185-195. In Russian].

3. Абраменко Ю.В., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Клинические проявления хронической ишемии головного мозга у мужчин и женщин пожилого возраста. М., 2017. 206 с. [Abramenko Yu.V., Yakovlev N.A., Slyusar' T.A. Clinical manifestations of chronic cerebral ischemia in elderly men and women. М.; 2017. 206. In Russian].

4. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения. М.: Сервье, 2006. 24 с. [Levin O.S. Encephalopathy: modern ideas about the mechanisms of development and treatment. М.: Serv'е; 2006. 24. In Russian].

5. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В., Баранова О.А. Индивидуальные и комбинированные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(11): 78-85 [Solovyeva E.Yu., Karneev A.N., Chekanov A.V., Baranova O.A. The individual and combined antioxidant effects of citicoline ethylmethylhydroxypyridini succinas. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (SS. Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry)*. 2016; 116(11): 78-85. In Russian].

6. Трусова Н.А., Левина Н.О., Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия – LETZTE WIESE отечественной ангионеврологии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016; 2: 11-17 [N.A. Trusova, N.O. Levina, O.S. Levin. Encephalopathy – letzte wiese domestic angioneurology. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii (Modern therapy in psychiatry and neurology)*. 2016; 2: 11-17. In Russian].

7. Бережная С.В., Якупов Э.З. Нейропротективная терапия хронической ишемии головного мозга в амбулаторных условиях. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015; 115(6): 48-52 [Berezhnaya S.V., Yakupov E.Z. The neuroprotective therapy of outpatient treatment of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (SS. Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry)*. 2015; 115(6): 48-52. In Russian].

8. Пурас Ю.В., Григорьева Е.В. Методы нейровизуализации в диагностике черепно-мозговой травмы. Часть 1. Компьютерная и магнитно-резонансная томография. *Нейрохирургия*. 2014; 2: 7-16 [Puras Yu.V., Grigorieva E.V. Neurovisualization methods in diagnostics of head injury. Part 1. Computer and magnetic resonance tomography. *Neirokhirurgiya (Neurosurgery)*. 2014; 2: 7-16. In Russian].

9. Mäntylä R., Erkinjuntti T., Salonen O. et al. Variable agreement between visual rating scales for white matter

hyperintensities on MRI. *Stroke*. 1997; 28(8): 1614-1623. doi: 10.1161/01.str.28.8.1614.

10. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография и ее развитие в неврологии. М.: Медицина, 1986. 256 с. [Vereshchagin N.V., Bragina L.K., Vavilov S.B., Levina G.Ya. Computed tomography and its development in neurology. М.: Medicine, 1986. 256. In Russian].

11. Sijens P.E., Heijer T., Origi D. et al. Brain changes with aging: MR spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. *Radiology*. 2003; 226(3): 889-896. doi: 10.1148/radiol.2263011937.

12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитрян Э.А. Деменции. Руководство для врачей, 3-е изд. М.: «МЕДпресс-информ»; 2011. 272 с. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitryan E.A. Dementia. A guide for doctors. 3rd edition. М.: «MEDpress-inform»; 2011. 272. In Russian].

13. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012; 3: 40-46 [Levin O.S., Distirkulyatorny encephalopathy: anachronism or clinical reality? *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii (Modern therapy in psychiatry and neurology)*. 2012; 3: 40-46. In Russian].

14. Ясаманова А.Н., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Функциональное состояние эндотелия при хронической ишемии головного мозга. *Материалы IX Всероссийского съезда неврологов*. Ярославль, 2006. 509 с. [Yasamanova A.N., Martynov M.Yu., Gusev E.I. Functional state of the endothelium in chronic ischemia of the brain. *Proceedings of the 9th Russian Congress of Neurologists. Yaroslavl*; 2006. 509. In Russian].

15. Абраменко Ю.В., Яковлев Н.А. Сравнительная характеристика нейропсихологических расстройств и морфологических изменений головного мозга у мужчин и женщин пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Успехи геронтологии*. 2011; 24(3): 433-437 [Abramenko Yu. V., Yakovlev N. A. Comparative characteristic of neuropsychological disorders and morphological brain changes in elderly men and women with chronic brain ischemia. *Advances in Gerontology*. 2011; 24(3): 433-437. In Russian].

Для корреспонденции / Corresponding author
Абрамова Валерия Николаевна / Valeria Abramova
lera_4491@mail.ru

Транзиторная глобальная амнезия в практике врача-невролога

Н.В. Михайлова^{1,3}, В.И. Шмырев^{1,4}, Г.И. Резков¹, М.А. Струк¹, Ф.А. Селезнев^{2,5},
¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,
²ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва,
³ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ, Москва,
⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,
⁵ФГБОУ ВО МГМСУ им.А.И. Евдокимова, кафедра нервных болезней лечебного факультета, Москва

Transient global amnesia in the practice of a neurologist

N.V. Mikhailova^{1,3}, V.I. Shmyrev^{1,4}, G.I. Rezkov¹, M.A. Struk¹, F.A. Seleznev^{2,5}

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,
²Polyclinic No 1», Moscow, Russia,
³Polyclinic No 2», Moscow, Russia,
⁴«CCH with Polyclinic», Moscow, Russia,
⁵A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Аннотация

В литературе недостаточно освещаются вопросы этиологии и клинической картины транзиторной глобальной амнезии. Впервые одна из форм преходящих расстройств памяти у взрослых описана в 1956 г. М.В. Бендер. Этой проблемой занимались такие специалисты, как G. Crowel, M. Alexander, M. Freedman и соавт. (1984 г.). Было проанализировано более 3000 случаев и дано заключение по распространенности среди населения. В советской литературе описание этого синдрома встречается с 80-х годов XX века. Однако, несмотря на то, что транзиторная глобальная амнезия в современном мире изучается многими специалистами, найти единый механизм возникновения данной патологии не удается, что подчеркивает актуальность настоящего исследования. В статье представлены данные о транзиторной глобальной амнезии, основных клинических критериях, трудностях дифференциальной диагностики. С 2013 по 2017г. под нашим наблюдением оказались 46 пациентов с данной патологией. Все больные разделены на 2 возрастные группы: 1-я – от 50 до 60 лет, 2-я – от 60 лет и старше. Первую группу составили 9 пациентов, из них 4 (8,6%) мужчин и 5 (10,9%) женщин, вторую группу – 37 пациентов, из них 10 (21,8%) мужчин и 27 (58,7%) женщин.

Цель исследования: уточнить сопутствующие заболевания, провоцирующие факторы у пациентов, перенесших транзиторную глобальную амнезию, а также проанализировать данные дополнительных методов исследования (ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, магнитно-резонансная томография головного мозга).

Материалы и методы: В основу проведения исследования положен принцип комплексного клинико-статистического анализа для изучения синдрома транзиторной глобальной амнезии у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Исследование проводилось в неврологических отделениях ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) Управления делами Президента РФ.

Результаты: Нами выявлена следующая закономерность. В первой группе пациентов более молодого возраста (от 50 до 60 лет) отмечается равномерное распределение пациентов по полу: 5 (10,9%) женщин и 4 (8,6%) мужчины. В то же время в более старшей возрастной группе (от 60 лет и старше) из 37 пациентов было 27 (58,7%) женщин и всего 10 (21,8%) мужчин. В этой группе установлено значительное (почти в 3 раза) преобладание женщин над мужчинами.

Ключевые слова: транзиторная глобальная амнезия, транзиторная ишемическая атака, преходящие нарушения памяти, преходящие нарушения мозгового кровообращения.

Abstract

The literature does not fully cover the issues of etiology and clinical picture of transient global amnesia. For the first time, one of the forms of transient memory disorders in adults is described in 1956. M.B. Bender. This problem was dealt with by specialists such as G. Crowel, M. Alexander, M. Freedman and co-workers. (1984). More than 3,000 cases were analyzed and a conclusion was made on prevalence among the population. In the Soviet literature the description of this syndrome has been encountered since the 80s of the XX century. TGA in the world studied by many specialists, despite on that find a single mechanism for starting this pathology. Therefore, this work is actual today. The article presents data on transient global amnesia, the main clinical criteria, the difficulties of differential diagnosis. From 2013 to 2017, under our supervision with this pathology, there were 46 patients. All patients are divided into 2 age groups: the 1st from 50 to 60 years, the 2nd from 60 and older. In the first group, 9 patients were observed, 4 (8.6%) men and 5 (10.9%) women. In the second group, 37 patients were observed, 10 of them (21.8%) men and 27 (58.7%) women.

Objective: To clarify concomitant diseases, provoking factors in patients undergoing transient global amnesia, and also analyzed data from additional research methods (Ultrasound duplex scanning of brachiocephalic vessels, Magnetic resonance imaging of the brain).

Materials and methods: The basis of the study is the principle of complex clinical and statistical analysis for the study of transient global amnesia syndrome in patients with chronic cerebrovascular diseases. The study was conducted in neurological departments of

the Federal Clinical Hospital "Central Clinical Hospital with a Polyclinic" of the Presidential Administration of the Russian Federation, the Clinical Hospital No. 1 (Volynskaya) of the Presidential Administration of the Russian Federation.

Results: We have discovered an interesting pattern. The predominance of women is practically absent in the group of younger patients (from 50 to 60 years). Of the 9 patients in the first group, there are 5 (10.9%) women and 4 (8.6%) men. At the same time, in the older age group (60 years and over) of 37 patients, there were 27 (58.7%) women and only 10 (21.8%) men. In this group, there is a significant almost 3-fold greater prevalence of women over men.

Key words: transient global amnesia, transient ischemic attack, transient memory disorders, transient cerebral circulation disorders.

Транзиторная глобальная амнезия, по данным МКБ-10 кодируемая G45.4, отнесена к преходящим нарушениям мозгового кровообращения и характеризуется как внезапно наступающая тотальная (ретро- и антероградная) амнезия, сопровождающаяся нарушением ориентации во времени и пространстве при сохранении сознания, критики к своему состоянию и нормального поведения, регрессирующая в течение нескольких минут или часов (24-48 ч) [1, 2].

Термин «амнезия» характеризует состояния, при которых происходит полная или частичная утрата способности усваивать новую или использовать полученную ранее информацию [3]. Амнезия является весьма распространенным синдромом. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы именно на нарушения памяти.

Память является фундаментальной функцией мозга, важной для адаптации индивидуального поведения к окружающей среде. Охарактеризовать память можно как свойство центральной нервной системы усваивать из опыта необходимую информацию, сохранять ее и использовать для решения последующих задач [1, 4]. Память существует как биологическая, так и психическая функции: биологическая (генетическая) заключается в определении строения каждого организма в соответствии с историей его вида. Психическая функция памяти рассматривается с точки зрения познавательной деятельности.

Классификация памяти включает в себя следующие понятия:

1.1. Антероградная является способностью усваивать новую информацию, приобретать навыки, связана с медиальными структурами в височной доле, с гиппокампом и прилегающими к нему образованиями.

1.2. Ретроградная характеризует возможность извлечения информации, полученной в прошлом (недавнем или отдаленном), связана с полюсом височной доли, нижневисочной и затылочно-височной областями. Особой формой ретроградной памяти является автобиографическая, которая анатомически связана с передними отделами височных долей, не относящимися к медиальным структурам.

2.1. Вербальная (структуры левого полушария): слова в письменной и устной форме, имена собственные, события, песни (слова), последовательное запоминание, основанное на характерных чертах.

2.2. Невербальная (структуры правого полушария): образы, лица, географические маршруты, сложные мелодии, целостное запоминание, основанное на едином образе.

3.1. Декларативная (детальная) относится к информации, которая может быть представлена «перед мысленным взором», т.е. произвольно извлечена для осознанной проверки. В ее функционировании участвуют гиппокамп и структуры височной доли.

3.2. Недекларативная (скрытая) представляет собой сенсомоторные навыки, привычки и непровольные действия, выработанные в тренировках. Ответственны за скрытую память неостриатум, мозжечок и сенсомоторные зоны коры.

4.1. Мгновенная (сенсорная, перцептивная) — запечатление следов в одном из сенсорных регистров — несколько секунд. На данном этапе происходит регистрация информации в сенсорном регистре и контакт между ней и информацией, накопленной в прошлом.

4.2. Кратковременная (электрофизиологическая) — длительность хранения секунды-минуты, несколько минут, ограничена по объему (примерно 7 ± 2 единицы), удерживает сенсорные характеристики информации, но не ее суть. В основе данного механизма лежит импульсная активность нейронов — циркуляция возбуждения по замкнутым нейронным сетям.

4.3. Промежуточная (нейрохимическая) - процесс перехода кратковременной памяти в долговременную (консолидация), продолжительность - минуты-часы. На этом этапе развиваются биохимические реакции, активизируется синтез медиаторов, рецепторов, ионных каналов, запускающиеся с помощью электрофизиологических процессов и вторых посредников (цАМФ, NO), важную роль играют нейропептиды, оказывающие пре- и постсинаптическое модулирующее действие.

4.4. Долговременная (нейроструктурная) — отличается большей длительностью, практически

безграничным объемом, включает сохранение следов, смысловых характеристик. Формируется с протеканием структурных изменений в синапсах и отростках нейронов и синтеза белка. По механизмам кодирования разделяется на ультраструктурную и макромолекулярную.

4.4.1. Ультраструктурная включает синаптические процессы (в процессе обучения увеличиваются размеры пре- и постсинаптических мембран постсинаптических рецепторов, увеличивается количество медиаторов) и структурные изменения в отростках нейрона (разрастание дендритного древа, увеличение числа шипиков на дендритах, увеличение ветвления аксона нейронов, миелинизация пресинаптических терминалей, увеличение числа синапсов между нейронами).

4.4.2. Макромолекулярная память характеризуется синтезом белка в нейронах, ведущего к формированию энграммы долговременной памяти — ее нейроструктурных следов.

Обработка информации головным мозгом человека:

1.1. Кодирование — способ введения информации в систему, преобразование в надлежащую форму.

1.2. Хранение — удержание, информация может изменяться под поступлением новой или утрачиваться.

1.3. Извлечение (воспоминание) — получение доступа к информации.

Модально-специфический (зрительная, тактильная, слуховая, обонятельная, аффективная) и модально-неспецифический уровни структур мозга, участвующих в запоминании.

1.3.1. Модально-специфический:

Височная кора — запечатление и хранение образной информации.

Гиппокамп — консолидация и извлечение.

Мозжечок — хранение автоматизированных двигательных навыков.

Ретикулярная формация — хранение и извлечение.

1.3.2. Неспецифический. Организация по полисистемному принципу, когда имеется множество систем, обеспечивающих различные виды и фазы памяти с общими и разными звеньями функционирования. Долговременная память является не процессом, а структурой с многоуровневой организацией.

Процесс забывания связан с деятельностью структур гиппокампа и височной доли коры большого мозга. Механизмы забывания малоизучены, однако во многих исследованиях этот процесс связывают с нарушением консолидации [1, 3–5].

Нарушения памяти:

2.1. Парамнезии — ложные узнавания (характерны для экзогенных психических расстройств).

2.2. Гипермнезия — повышенная способность к запоминанию и воспроизведению информации (которая может встречаться при локальных поражениях мозга, например, гипофиза).

2.3. Гипомнезия — ослабление памяти.

2.4. Амнезия — снижение или отсутствие памяти.

2.5. Модально-специфические расстройства — акустико-мнестическая афазия, оптико-мнестическая.

2.6. Модально-неспецифические по Н.К. Киященко.

2.6.1. «Чистые» с грубой амнезией на текущие события при сохранном интеллекте, внимании и мотивации — двустороннее медиальное поражение височных долей.

2.6.2. «Чистые» без клиники — опухоли гипофиза.

2.6.3. Поражение «круга Пейпеца» в звене корково-подкорковых связей — амнезия с дезориентировкой, спутанностью, конфабуляциями — корсаковский синдром.

Материалы и методы

Транзиторная глобальная амнезия представляет собой преходящее нарушение памяти, проявляющееся внезапным и кратковременным грубым нарушением памяти на текущие и прошлые события, при котором пациент дезориентирован во времени, однако находится в сознании, ориентирован в собственной личности. Дезориентация в месте во время осмотра выявляется только в случае, если пациент был осмотрен во время приступа.

Впервые транзиторную глобальную амнезию (ТГА) описал Bender в середине 50-х годов XX века. В литературе изначально ТГА получила название острого синдрома Корсакова [9] и рассматривалась скорее как транзиторный амнестический синдром. Однако на данный момент ТГА включается в его структуры только как одна из причин наряду с легкой черепно-мозговой травмой, транзиторной эпилептической амнезией, постиктальной и психогенной амнезией [6].

К триггерным факторам можно отнести: эмоциональный стресс, физическую перегрузку в условиях сильных температурных воздействий или контакта с водой, боль, половой акт, медицинские процедуры и др. К факторам риска можно отнести наличие в анамнезе артериальной гипертензии, мигрени, сахарного диабета, дислипидемии, гиперкоагуляции, патологии кардиоваскулярной системы, вируса Эпштейна–Барр, нейросифили-

са. Также эпизод ТГА может быть спровоцирован приемом пропранолола, дигиталиса, силденафила (описаны 2 клинических случая, связь с приемом силденафила не является достоверной) [5–7].

Распространенность транзиторной глобальной амнезии составляет около $3,5 \pm 1,8\%$ среди всех нарушений памяти [1]. Чаще всего возникает у лиц среднего и старшего возраста (типичный возрастной диапазон 40–80 лет), по данным литературы, женщины страдают в 4 раза чаще мужчин [5]. Также имеются данные о том, что больные с ТГА могут отличаться личностными особенностями, делающими их более подверженными психическому стрессу [8].

Компонентами синдрома ТГА являются:

- нарушение способности вспоминать информацию, запомненную до болезни (ретроградная амнезия);
- нарушение способности запоминать новую информацию и отсутствие воспоминаний о событиях, происходивших с больным после развития церебральной дисфункции (антероградная амнезия);
- нарушение размещения прошлого опыта во времени.

При этом могут сохраняться кратковременная и процедурная память — навыки, рутинные действия.

Критерии диагностики ТГА по D.Owen 2007:

- информация от свидетелей приступа;
- острое начало антероградной амнезии;
- отсутствие признаков спутанности и помрачения сознания во время эпизода амнезии;
- отсутствие других когнитивных нарушений;
- сохранность личностной идентификации;
- отсутствие очаговой неврологической симптоматики или признаков эпилептического припадка во время атаки и после нее;
- отсутствие в недавнем прошлом черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или эпилепсии;
- прекращение приступа в течение 24 ч;
- исключение других причин амнезии.

У пациентов с ТГА память утрачивается по закону Рибо, согласно которому наиболее уязвимы воспоминания о недавних событиях [7]. Чаще всего пациенты помнят имена детей, также безошибочно могут назвать общеизвестные даты (например, начала и окончания Великой Отечественной войны), при этом зачастую не могут назвать свой адрес, телефон, профессию и возраст. Помимо ретроградной, для транзиторной глобальной амнезии характерна антероградная амнезия - пациенты перестают усваивать новую информацию, не могут повторить предложенные фразы,

не способны образовывать новые впечатления: не помнят, принимали ли пищу, не узнают врача, не могут запомнить смысл небольшого рассказа, имеют трудности при счете через десятки, не находят свою палату, иногда нарушаются различные цвета, запахов, высоты звуков, тональности музыки. При этом пациенты сохраняют способность к оценке происходящего: видя белые халаты, отвечают, что находятся в больнице, но, если были доставлены в стационар во время эпизода ТГА, не могут назвать точное название или адрес медицинского учреждения. Так как критика к своему состоянию остается сохранной, больные зачастую обеспокоены и тревожны. Если непосредственно перед развитием ТГА пациенты переносили стресс, то задавали вопросы, касавшиеся взволновавших их событий (например, о том, как прошел экзамен).

При общем осмотре у пациентов с артериальной гипертензией во время эпизода ТГА в большинстве случаев выявлялось повышение артериального давления. При неврологическом осмотре у большинства пациентов мнестические нарушения являлись единственными клиническими симптомами, у других же сочетались со зрительной агнозией, обманами зрительного восприятия, простыми слуховыми галлюцинациями, речевыми затруднениями по типу акустико-гностической или моторной афазии, апраксией, речевыми или двигательными автоматизмами. Также часто пациенты жаловались на головную боль.

Длительность эпизода амнезии составляет от 1 до 6 ч, в среднем — 3 ч. Регресс ретроградной амнезии происходит постепенно, в течение нескольких дней, дольше всего пациенты вспоминают события, которые происходили во время приступа и некоторое время до его развития.

После восстановления мнестических функций возможно полное или частичное воспроизведение всех событий и действий, совершаемых в период амнестического синдрома. Данный факт указывает на то, что сохранена фиксация, но нарушено извлечение информации [1, 6, 9, 10].

Результаты и обсуждение

Для обследования пациента с ТГА важным является грамотный сбор анамнеза, особенно если есть свидетели эпизода, с ними нужно провести интервью, включающее вопросы относительно особенностей поведения больного во время эпизода нарушения памяти, возможности установления с ним контакта, связности речи, способности поддерживать внимание, ориентировки в места, времени и собственной личности. Ключевую роль также играет нейропсихологическое исследование, направленное

на выявление функциональной недостаточности определенных зон мозга. Для исследования обычно используются Монреальская шкала оценки когнитивных функций, стандартные тесты, разработанные А.Р. Лурией, пробы Шульте и Бурдона. Во время эпизода ТГА нейропсихологическое исследование выявляет грубые нарушения памяти, спустя день преобразующиеся в легкие расстройства нейродинамического компонента психической деятельности – нарушения устойчивости внимания, негрубые модально-неспецифические нарушения памяти в виде умеренного снижения объема кратковременной слухоречевой и зрительной памяти, с преимущественным нарушением активного воспроизведения при сохранной возможности узнавания стимульного материала [1, 6].

С 2013 по 2017 г. под нашим наблюдением оказались 46 пациентов с синдромом ТГА. Все пациенты были разделены на 2 возрастные группы: 1-я – от 50 до 60 лет, 2-я – от 60 лет и старше. Первую группу составили 9 пациентов, из них 4 (8,6%) мужчин и 5 (10,9%) женщин, вторую группу – 37 пациентов, из них 10 (21,8%) мужчин и 27 (58,7%) женщин.

Одним из провоцирующих факторов ТГА являлся подъем артериального давления, которое мы наблюдали у 20 (43%) из 46 пациентов. В 1-й группе этот фактор спровоцировал синдром ТГА у 4 человек, из них у 2 (22,2%) мужчин и 2 (22,2%) женщин. Во 2-й группе подъем АД как провоцирующий фактор встречался у 13 (35,1%) женщин и у 3 (8,1%) мужчин. На втором месте следует отметить стрессовый фактор без подъема АД. Данный провоцирующий фактор выявлен у 9 (19,5%) пациентов. В 1-й группе из 9 человек данный

фактор спровоцировал ТГА у 1 (11,1%) мужчины и 1 (11,1%) женщины, во 2-й группе из 37 пациентов – у 3 (8,1%) женщин и 4 (10,8%) мужчин. Под нашим наблюдением с ТГА после проведения эзофагогастродуоденоскопии были 6 (13%) пациентов из 46. Из них в 1-й группе этот фактор спровоцировал ТГА у 1 женщины. Во 2-й группе данный фактор спровоцировал ТГА у 5 (13,5%) пациентов, из них у 4 (10,8%) женщин и 1 (2,7%) мужчины. Мы считаем, что в данном наблюдении ТГА возникла в результате цереброваскулярной дисциркуляции в связи с колебаниями общего артериального давления.

В обеих группах доминирующей сопутствующей патологией являлась гипертоническая болезнь II и III стадии, из 46 пациентов она выявлена у 40 (85%). Из 9 пациентов 1-й группы гипертоническая болезнь имела у 3 (33,3%) мужчин и 2 (22,2%) женщин, из 37 пациентов 2-й группы – у 8 (21,6%) мужчин и 27 (73%) женщин. Сахарный диабет 2-го типа был отмечен у 7 (15,2%) пациентов из 46, в 1-й группе он наблюдался только у 1 (11,1%) женщины из 9 пациентов, а во 2-й группе – у 4 (10,8%) женщин и 3 (8,1%) мужчин из 37 пациентов.

Наиболее важными дополнительными методами исследования в данном случае представляются: ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, магнитно-резонансная томография головного мозга. Ниже будут перечислены основные изменения по результатам различных методов исследования.

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов выполнено у 37 (80,5%) из 46 пациентов. Как следует из табл. 1, при вы-

Таблица 1

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов

| | | | 1-я группа (50-60 лет) | | 2-я группа (старше 60 лет) | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|------------|------------------------|------------------|----------------------------|-------------------|
| | | | м. | ж. | м. | ж. |
| Количество пациентов в группах | | | 2 (5,4%) | 4 (10,8%) | 8 (21,3%) | 21 (56,7%) |
| УЗДС БЦС | Общая сонная артерия | Л | 1 | - | - | 2 |
| | | П | 1 | - | - | 3 |
| | Внутренняя сонная артерия | Л | - | 1 | 2 | 2 |
| | | П | - | 1 | 2 | 3 |
| | Подключичная артерия | Л | - | - | - | - |
| | | П | 1 | - | 2 | 6 |
| | Область каротидной бифуркации | Л | - | - | 2 | 5 |
| | | П | - | - | 2 | 5 |
| | Внутренняя яремная вена (расширена) | С 2 сторон | - | 1 | 1 | 2 |

Примечание: представлено количество пациентов с тем или иным поражением сосуда, полученные при выполнении УЗДС БЦС.

Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга

| | | 1-я группа (50-60 лет) | | 2-я группа (старше 60 лет) | |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|-----------------|----------------------------|-------------------|
| | | м. | ж. | м. | ж. |
| Количество пациентов | | 2 (5,4%) | 2 (5,4%) | 7 (21,8%) | 21 (65,6%) |
| Очаги на МРТ | Лобные доли | - | - | 2 | 1 |
| | Височные доли | 1 | - | - | - |
| | Теменные доли | 1 | - | 1 | 1 |
| | Гипофиз | - | 1 | - | - |
| | Гиппокамп | - | 1 | - | - |
| | Множественные очаги | - | 1 | 4 | 19 |

полнении выявлены признаки нарушения кровотока в различных сосудистых бассейнах, обусловленные диффузными атеросклеротическими изменениями: гетерогенные бляшки на стенках общей сонной и/или внутренней сонной артерии с одной или обеих сторон, утолщение стенки экстракраниальных отделов сонных артерий, извитость позвоночных артерий в первом сегменте, повышение тонуса и периферического сопротивления церебральных сосудов, более выраженное в вертебрально-базиллярной системе, признаки затруднения венозного оттока.

Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнена у 32 (69,5%) из 46 пациентов. На диффузно-взвешенных изображениях чаще встречаются множественные мелкие очаги гипоперфузии в различных областях, результаты представлены в табл. 2.

Заключение

Механизмы развития транзиторной глобальной амнезии до сих пор остаются не выясненными. Существует множество теорий, которые связывают возникновение ТГА с дисциркуляторными расстройствами, затруднением венозного оттока из полости черепа. По данным наших наблюдений, одним из ведущих провоцирующих факторов является кризовое течение гипертонической болезни. Также можно отметить взаимосвязь с сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы и венозной недостаточностью. При диагностике, включающей выполнение УЗДС БЦС, обнаружены диффузные атеросклеротические изменения, а на МРТ головного мозга – множественные очаги сосудистого характера разной локализации.

Нами выявлена определенная закономерность. Преобладание женщин практически отсутствует в группе пациентов более молодого возраста (от 50 до 60 лет). Среди 9 пациентов 1-й груп-

пы было 5 (10,9%) женщин и 4 (8,6%) мужчины. В то же время в более старшей возрастной группе (от 60 лет и старше) среди 37 пациентов было 27 (58,7%) женщин и всего 10 (21,8%) мужчин. В этой группе установлено значительное (почти в 3 раза) преобладание женщин над мужчинами. Этот факт нуждается в дальнейшем уточнении и изучении.

Исход ТГА в целом благоприятный, однако имеется риск рецидивов, которые могут возникнуть в различные сроки после эпизода ТГА.

Литература

1. Стаховская Л.В. Транзиторная глобальная амнезия: Дисс. ... 2006 г.
2. Шток В.Н., Левин О.С. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. 2-е изд., 2013. с. 39.
3. Биллер Х. Практическая неврология: Диагностика. Перевод с английского. Под ред.: Лихачева С.А, Алексеенко Ю.В., Тетоян Н.А. М.: Медицинская литература, 2008. с. 42-56.
4. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология. М.: Московское информационное агентство, 2009. с. 436-445.
5. Мироненко Т.В., Мироненко М.О., Смирнова М.П., Жукова И.Ю. Транзиторная глобальная амнезия. Украинский неврологический журнал. 2012; 4: 9-15 [Mironenko T.V., Mironenko M.O., Smirnova M.P., Zhukova I.Yu.; *Transient global amnesia; Ukrainian neurological journal.* 2012; 4: 9-15. In Russian].
6. Григорьева В.Ю., Нестерова В.Н., Сорокина Т.А. Транзиторная глобальная амнезия в практике невролога приемно-диагностического отделения сосудистого центра. Неврологический журнал. 2014; 19(3): с.13-20 [Grigorieva V.Yu. Nesterova V.N. Sorokina T.A.; *Transient global amnesia in the practice of a neurologist in the receiving and diagnostic department of the vascular center; Neurological journal.* 2014; 19(3): 13-20. In Russian].

7. Gandolfo C., Sugo A., M. Del Sette Sildenafil and transient global amnesia. *Neurol. Sci.* 2003; 24: 145–146.
8. Quenette P., Guilerry-Girard B., Dayan J. et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain.* 2006; 129(7): 1640-1658.
9. Доровских И.В., Заковряшин А.С., Жиздюк А.А., Мальцев Г.Ю., Стымковская С.К., Заковряшина С.Е. Синдром глобальной амнезии: мифы и клиническая реальность. *Медицина катастроф.* 2009; 2(66): 32-35 [Dorovskikh I.V., Zakovryashin A.S., Zhydyuk A.A., Maltsev G.Yu., Stymkovskaya S.K., Zakovryashina S.E.; The syndrome of global amnesia: myths and clinical reality; *Emergency Medicine.* 2009; 2 (66): 32-35 In Russian].
10. Рухманов А.А. Синдром транзиторной глобальной амнезии как проявление вертебро-базиллярной недостаточности у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Современные вопросы лечебной и профилактической медицины.* Под ред. Ю.А.Князева, 1991. 28-35.
11. Белова Л.А., Машин В.В. Роль нарушения венозного кровообращения в развитии транзиторной глобальной амнезии. *Неврологический вестник.* 2015; 3: 74-77 [Belova L.A., Mashin V.V. The role of the venous circulation disorders in the development of transient global amnesia. *Herald of neurology.* 2015; 3: 74-77. In Russian].
12. Роллак Лоран А. Секреты неврологии. Пер. с англ. Под ред. О.С.Левина. М.: Бином, 2017. 72-78.
13. Сакс Оливер. Человек, который принял жену за шляпу, 2003. с. 75.
14. Тихонова И.В., Гнездицкий В.В., Стаховская Л.В., Скворцова В.И. Нейрофизиологическая характеристика синдрома ТГА. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Т. 101, 11, 2001. с. 35-39.
15. Ameriso S.F., M.Romano Transient global amnesia, cerebral veins and the need to find the “Smoking gun” *Stroke.* 2012; 43: 9: 2275-2276.
16. Baron J.C., Petit-Tabou M.C., Le Doze F. et al. Right frontal cortex hypometabolism in transient global amnesia. A PET-study *Brain.* 1994; 117 (pt.3): 545-552.
17. Cejas C., Cisneros L.F., Lagos R. et al. Internal jugular vein valve incompetence is highly prevalent in transient global amnesia. *Stroke.* 2010; 41 (1): 67-71.
18. Chung C., Hsu H., Chao A. et al. Detection of intracranial venous reflux in patients with transient global amnesia. *Neurology.* 2006; 66: 1873-1877.
19. Constantinovici A., Radutoini E., Osanu M. et al. Transient global amnesia *Rev. Med. Literna Neurol. Psychiatr. Neurochir. Dermatolovenerol. Neuropsychiatry. Neurochi.* 1990 Jan, 35(1): 61-68.
20. Crowell G.F., Stump B.A., Biller J.M.C. et al. The transient global amnesia-migraine connection *Arch. Neurol.* 1984; 41: 75-79.
21. Lewis S.L. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet.* 1998; 352: 397-399.
22. Rittman M., von Kummer R. Zerebrale angiographie bei transitorischer globaler amnesia *Nervenerzt.* 1984; 55 #12: 644-650.

Для корреспонденции / Corresponding author
 Михайлова Надежда Владимировна / Mikhaylova Nadezhda
 Mihajlova_n@mail.ru

Вариабельность сердечного ритма у больных ишемическим инсультом: диагностическая и прогностическая значимость

И.Е. Каленова¹, Е.Ю. Мелкумова¹, В.Н. Ардашев^{1,2},
О.М. Масленникова², С.В. Стеблецов^{1,2}

¹ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Heart rate variability in ischemic stroke: diagnostic and prognostic significance

I.E. Kalenova¹, E.Yu. Melkumova¹, V.N. Ardashev^{1,2},
O.M. Maslennikova², S.V. Stebletsov^{1,2}

¹Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Цель: исследовать закономерности возникновения аритмий и прогностическое значение variability сердечного ритма (BPC) в остром периоде ишемического инсульта по данным холтеровского мониторирования (ХМ).

Материалы и методы. Основная группа - 90 пациентов с острым ишемическим инсультом (58 мужчин, 32 женщины, средний возраст 65 ± 11 лет). Через 6 мес после развития инсульта повторно обследовано 48 человек (32 мужчины, 16 женщин, средний возраст 66 ± 11 лет). Контрольная группа - 22 пациента (13 мужчин, 9 женщин, средний возраст 56 ± 10 лет) без органической патологии сердца и мозга. Программа обследования: оценка неврологического статуса, эхокардиография, КТ и/или МРТ головного мозга, ХМ ЭКГ с оценкой BPC суточной записи ЭКГ с вычислением статистических и спектральных показателей.

Результаты. Желудочковые экстрасистолы высоких градаций чаще регистрируются в острой стадии ишемического инсульта. Установлено, что увеличение суточного количества желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол пропорционально объему поражения мозга. Отмечено существенное повышение мощности спектра суточной ритмограммы в остром периоде инсульта в основном за счет высоких частот, с последующим снижением спустя 6 мес.

Заключение. Пациентам в острой стадии ишемического инсульта целесообразно выполнение холтеровского мониторирования ЭКГ с анализом спектральных характеристик суточной ритмограммы для раннего выявления аритмий и определения предрасположенности сердечно-сосудистой системы к нарушениям ритма, что позволит скорректировать лечебную тактику, направленную на улучшение сердечной деятельности и предотвращение аритмических событий.

Ключевые слова: ишемический инсульт, variability сердечного ритма, холтеровское мониторирование.

Abstract

Purpose: to investigate the patterns of arrhythmias and prognostic value of heart rate variability (HRV) in the acute period of ischemic stroke according to Holter monitoring.

Material and methods. The main group consisted of 90 patients with acute ischemic stroke (58 men, 32 women, mean age 65 ± 11 years). Six months after the stroke, 48 people (32 men, 16 women, mean age 66 ± 11 years) were re-examined. Control group - 22 patients (13 men, 9 women, mean age 56 ± 10 years) without organic pathology of heart and brain. Examination program: assessment of neurological status, echocardiography, CT and/or MRI of the brain, Holter monitoring with HRV assessment of daily ECG recording with the calculation of statistical and spectral parameters.

Results. Ventricular extrasystoles of high gradations are more often registered in the acute stage of ischemic stroke. It was found that the increase in the daily number of ventricular and supraventricular extrasystoles is proportional to the volume of brain damage. A significant increase in the power of the spectrum of the daily rhythm in the acute period of stroke was observed, mainly due to high frequencies, followed by a decrease after 6 months.

Conclusion. Patients in the acute stage of ischemic stroke should perform Holter monitoring with analysis of the spectral characteristics of the daily rhythm for early detection of arrhythmias and identify the predisposition of the cardiovascular system to arrhythmias, which will adjust the treatment tactics aimed at improving cardiac activity and prevention of arrhythmia events.

Key words: ischemic stroke, heart rate variability, Holter monitoring.

Ишемический инсульт (ИИ) - одно из наиболее социально значимых заболеваний, которое является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения в мире. Несомненное влияние на развитие ИИ оказывает патология сердца, являясь причиной развития

гемодинамических и кардиоэмболических инсультов [1–8].

Для раннего выявления кардиологических осложнений необходима методика определения вегетативных расстройств сердечной деятельности, чтобы иметь возможность предотвратить

их более «зримые» последствия. Наиболее перспективной группой методов изучения статуса вегетативной нервной системы является исследование вариабельности ритма сердца (ВРС). основоположником этой методики является Р.М. Баевский [9].

Наиболее широко в настоящее время применяются статистические и спектральные способы оценки ВРС. При этом статистические параметры получили клиническое осмысление и стандартизированы, они активно применяются для оценки тяжести и прогноза течения патологии сердца в клинической кардиологии. Эта группа показателей преимущественно описывает функциональный статус сердца [7, 10, 11]. Группа спектральных показателей ВРС в большей мере характеризует экстракардиальные влияния на ритм сердца [9, 12].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных спектральным характеристикам ВРС [13–16], результаты их противоречивы, а способы оценки малосопоставимы. Нечетко разработаны и нормативные значения. Для суточных записей ЭКГ эти методы в настоящее время не используются, хотя современные технические возможности холтеровских систем позволяют выполнять спектральный анализ ритмограммы любой длительности. Следовательно, возможно оценивать вегетативный статус пациента при выполнении холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ.

Мы задались вопросом, насколько выраженность аритмического синдрома и изменения показателей ВРС зависят от тяжести ишемического инсульта и будут ли они меняться по истечении острого периода заболевания. Таким образом, мы хотели выяснить, какую роль в развитии аритмий играет патология мозга и есть ли закономерности изменений ВРС, позволяющие прогнозировать развитие аритмий и оценивать тяжесть течения инсульта.

Цель: исследовать закономерности возникновения аритмий и прогностическое значение вариабельности сердечного ритма в остром периоде ишемического инсульта по данным холтеровского мониторирования.

Материалы и методы

Обследовано 112 пациентов (71 мужчина, 41 женщина). Основную группу составили 90 пациентов с острым ИИ (58 мужчин, 32 женщины, средний возраст 65 ± 11 лет), госпитализированных в отделение для больных с острым нарушением мозгового кровоснабжения ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ. В контрольную

группу были включены 22 пациента (13 мужчин, 9 женщин, средний возраст 56 ± 10 лет), госпитализированных в это же отделение по поводу транзитного нарушения мозгового кровоснабжения с регрессом очаговой симптоматики в течение суток, при обследовании у них не выявлено органической патологии сердца и мозга. Все больные поступали в стационар в первые сутки от начала заболевания.

Из числа пациентов основной группы спустя 6 мес после развития инсульта были повторно обследованы 48 человек (32 мужчины, 16 женщин, средний возраст 66 ± 11 лет).

В соответствии с целями исследования критериями исключения были: инфаркт миокарда, в том числе в анамнезе; стенокардия; пороки сердца; выявленные при обследовании признаки ишемии миокарда; фракция выброса левого желудочка $\leq 50\%$; атриовентрикулярные и синоатриальные блокады II и III степени, признаки синдрома слабости синусового узла, наличие искусственного водителя ритма, постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП); применение во время обследования препаратов, влияющих на сердечный ритм.

В период обследования все пациенты получали терапию согласно стандарту, утвержденному приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007 г. № 513. Различия в лечении при исследовании не учитывались.

Подбор пациентов в группы исследования производился в соответствии с критериями включения и исключения сплошным случайным способом в порядке поступления в стационар.

Программа обследования включала традиционное клиническое обследование с оценкой неврологического статуса, выполнение стандартных лабораторных методов исследования, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиографию, компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. У всех пациентов в течение ХМ регистрировался синусовый ритм, однако у 24% в анамнезе выявлена пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП). ХМ ЭКГ проводилось в течение первой недели от момента развития симптоматики, на фоне отмены препаратов, влияющих на сердечный ритм.

Помимо анализа ритма и динамики сегмента ST, выполнялась оценка ВРС суточной записи ЭКГ с вычислением статистических и спектральных показателей согласно международным и национальным рекомендациям [17, 18]. При статистическом анализе ВРС учитывались

два основных показателя: SDNN (мс) – стандартное отклонение всех NN-интервалов от средней длительности и RMSSD (мс) – квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных NN-интервалов. При спектральном анализе оценивали мощностные и частотные показатели: суммарную мощность спектра (TP, мс²), очень низкую (ОНЧ: диапазон 0,003–0,04 Гц) низкочастотную (НЧ: диапазон 0,04–0,15 Гц) и высокочастотную (ВЧ: диапазон 0,15–0,40 Гц) мощности спектра, а также их соотношение (НЧ/ВЧ); пиковые значения частот каждого из диапазонов (Гц).

Для анализа использовались только кардиосигналы синусового происхождения, экстрасистолы интерполировались, артефакты удалялись.

Суточная запись целиком без разделения на короткие участки ритмограммы использовалась для оценки статистических и спектральных показателей ВРС. Для оценки спектральных характеристик ВРС использованы авторегрессионный анализ и преобразование Фурье. Обработке подвергались суточные записи с показателем «стационарности» не менее 30%.

ХМ ЭКГ проводилось на системе «ДМС-Передовые технологии» (Россия). Всем больным выполнялась КТ или МРТ головного мозга, подтверждавшая или исключавшая диагноз ишемического инсульта. КТ головного мозга выполнялась на аппарате «Somatom Plus 4» фирмы «Siemens» (Германия), магнитно-резонансная томография головного мозга – на аппарате фирмы «Siemens» с напряженностью 1,5 Тл. Оценка объема очага ишемического инсульта производилась с помощью соответствующей программы с использованием трехмерного компьютерного моделирования.

Чтобы иметь возможность выполнить статистический компьютерный анализ полученных результатов, разработана формализованная медицинская карта стационарного больного, состоящая из 37 признаков. Для математической обработки полученных результатов количественные признаки вводились в программу расчета в их абсолютном значении. Качественные признаки подвергались кодировке, для чего использовалась балльная оценка типа: «нет-0» или «да-1». Выполнена статистическая обработка данных с помощью критерия *t* Стьюдента, статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Применялись методы многомерной статистики: факторный, регрессионный, корреляционный, дискриминантный анализ [19].

Результаты и обсуждение

Характеристика выявленных очагов инфаркта мозга. У больных острым ИИ выявлено от одно-

го до пяти очагов ишемии объемом от 1 до 320 см³ (среднее значение - 91,6 см³), у 23% пациентов выявлены два очага и более, все они были небольших размеров, а у 67% - одиночные, преимущественно крупные. Мы условно разделили выявленные очаги инфаркта мозга на крупноочаговые (более 10 см³) и мелкоочаговые (менее 10 см³), их соотношение в исследуемой группе оказалось приблизительно равным – 47 и 53% соответственно.

В 38% случаев область инфаркта мозга локализовалась в корковых отделах полушарий с переходом на подкорковые отделы, в 34% наблюдений очаги обнаруживались только в белом веществе полушарий. В 11% случаев выявлены несколько очагов, причем одни из них – в белом веществе большого мозга, другие – в различных отделах мозжечка. В 6% случаев область ишемии локализовалась только в корковых, в 4% наряду с подкорковыми очагами зоны поражения выявлялись и в стволовых структурах мозга. Ишемические очаги были локализованы в правом каротидном бассейне у 53% больных, в левом каротидном бассейне у 48%. У 12% пациентов выявлены дополнительные очаги в вертебрально-базиллярном бассейне в дополнение к полушарным. Пациенты с поражением только вертебрально-базиллярного бассейна не вошли в исследование.

Оценка выявленных нарушений ритма сердца. В соответствии с критериями включения и исключения из исследования у всех пациентов регистрировался синусовый ритм без признаков нарушения АВ-проводимости и дисфункции синусового узла; значимой динамики сегмента ST не было. Выявлялись аритмии суправентрикулярного и желудочкового происхождения.

Среди суправентрикулярных нарушений ритма фиксировались: 1) одиночные суправентрикулярные экстрасистолы (СВЭ), в том числе с абберацией желудочковых комплексов; 2) короткие пароксизмы автоматической предсердной и АВ-узловой тахикардии с ЧСС не более 180 ударов в минуту (продолжительностью менее 30 с с последующим самопроизвольным восстановлением синусового ритма); 3) короткие эпизоды ускоренного предсердного ритма и миграции водителя ритма по предсердиям с последующим самопроизвольным восстановлением синусового ритма; 4) единичные паузы продолжительностью менее 3 с, не превышающие 2 RR-интервала, регистрировались преимущественно во время сна.

Среди желудочковых нарушений ритма фиксировались: 1) одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), единичные, периодически с аллоритмией по типу бигеминии и тригеминии и парные моно- и полиморфные, в том числе I, III, IV класса по В. Lown – М. Wolf, периодически

Частота встречаемости и характер нарушений ритма сердца пациентов с ишемическим инсультом в динамике и в сравнении с группой контроля

| Нарушения ритма сердца | Частота встречаемости, n(%) | | |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| | основная группа (n=90) | спустя 6 мес после ОНМК (n=48) | контрольная группа (n=22) |
| Пароксизмальная ФП в анамнезе | 22 (24%) | 12 (25%) | 0 |
| Пароксизмы ЖТ | 12 (14%) | 5 (10%) | 0 |
| ЖЭ, из них ЖЭ IV класса (по Лауну) | 66 (73%) 18 (20%) | 44 (91%) 5 (10%)* | 18 (81%) 2 (9%)* |
| Пароксизмы СВТ | 52 (58%) | 32 (66%) | 16 (72%) |
| СВЭ | 90 (100%) | 48 (100%) | 20 (90%) |
| Паузы | 14 (15%) | 6 (12%) | 6 (54%) |

Примечание. ФП - фибрилляция предсердий, ЖТ - желудочковая тахикардия, ЖЭ - желудочковая экстрасистолия, СВЭ – суправентрикулярная экстрасистолия.

*- достоверность различий по сравнению с основной группой, $p < 0,05$.

с признаками АВ-диссоциации; 2) среди групп мономорфных экстрасистол регистрировались ЖЭ с разными интервалами сцепления, в том числе поздние – парасистолия; 3) короткие пароксизмы неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) с последующим самопроизвольным восстановлением синусового ритма, продолжительностью от 1,7 до 4,8 с.

У пациентов в острой стадии ИИ более часто выявлялись желудочковые нарушения ритма сердца (табл. 1). Через 6 мес после развития инсульта частота этих нарушений несколько снизилась, но превышала ее в группе контроля: ЖЭ зарегистрированы при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) в 73% случаев, в том числе ЖЭ IV класса по В. Lown – М. Wolf – в 20%, ЖТ – в 14% случаев. Через 6 мес после ОНМК ЖЭ зарегистрированы в 91% случаев, при этом экстрасистолы высоких градаций – в 10%, ЖТ – в 10% случаев. У лиц контрольной группы ЖЭ зарегистрированы в 81% случаев, экстрасистолы высоких градаций – в 9%, ЖТ не выявлена.

Суправентрикулярная экстрасистолия зарегистрирована практически у всех пациентов, при этом частота суправентрикулярных пароксизмов тахикардии (СВТ) была больше в группе контроля – у 72% пациентов, тогда как при ОНМК пароксизмы СВТ зафиксированы в 58% случаев, а в группе перенесенных инсультов – в 66% случаев. Паузы продолжительностью более 2 с, обусловленные физиологическими причинами, существенно чаще регистрировались в контрольной группе, чем у пациентов с ОНМК и его последствиями: в 54%, 12% и 13% случаев соответственно.

Оценка показателей variability сердечного ритма.

Среднесуточная ЧСС существенно не отличалась в анализируемых группах, при этом показатель SDNN (табл. 2) был недостоверно ниже в группе острого инсульта, а в группах перенесенного инсульта и контрольной существенно не отличался. Надо отметить, что во всех группах этот показатель не выходил за пределы возрастной нормы. Показатель RMSSD, напротив, существенно не отличался в группах острых инсультов и контроля, а в группе перенесенных ОНМК был ниже.

Спектральные характеристики суточной записи ритмограммы существенно различались по группам: в группе острых ИИ общая мощность спектра практически в два раза превышала эти значения в контрольной группе и группе перенесших инсульт.

Это увеличение произошло за счет всех видов частот, однако наиболее существенно возросла мощность высоких частот. Соотношение мощностей НЧ и ВЧ во всех трех группах было примерно одинаковым, преобладали показатели ВЧ. Следует отметить, что при анализе коротких 5-10-минутных ритмограмм, на которых спектральные характеристики исследуются в настоящее время, соотношение частот в норме противоположно, т.е. преобладают низкие частоты. Между мощностями спектра в группах, перенесших ОНМК и здоровых, существенных отличий не прослеживалось.

В результате авторегрессионного анализа получены пиковые значения частот в высокой и низких областях спектра, они существенно не различались во всех трех группах и находились

Таблица 2

Статистические и спектральные показатели variability сердечного ритма пациентов с ишемическим инсультом в динамике и в сравнении с группой контроля (Me [Q25÷Q75])

| Признак | Основная группа (n = 90) | Спустя 6 мес после ОНМК (n = 48) | Контрольная группа (n = 22) |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Средняя ЧСС за сутки, уд/мин | 67 [56÷79] | 69 [52÷80] | 70[57÷81] |
| Средний NN, мс | 913 [824÷1040] | 878[831÷1060] | 844 [858÷1013] |
| SDNN, мс | 106 [81÷145] | 113 [82÷149] | 114 [88÷146] |
| RMSSD, мс | 48 [37÷58] | 30 [21÷44] | 49 [38÷60] |
| Результаты преобразования Фурье | | | |
| Общая мощность спектра, мс ² | 9720 [8251÷11340] | 4188* [3518÷6371] | 4354* [3196÷5332] |
| Мощность ОНЧ, мс ² | 1912 [1803÷2045] | 1351* [1085÷1566] | 1609* [1403÷1831] |
| Мощность НЧ, мс ² | 2419 [2100÷2613] | 861* [702÷973] | 952* [824÷1076] |
| Мощность ВЧ, мс ² | 5432 [5099÷5911] | 2092* [1895÷2207] | 1958* [1730÷2192] |

Примечание. ОНЧ - очень низкая частота, НЧ- низкая частота, ВЧ – высокая частота.

n – число наблюдений; * - достоверность различий при сравнении с основной группой, p<0,05.

Таблица 3

Ранговые корреляции Спирмена статистических и спектральных характеристик суточной ритмограммы пациентов в остром периоде ишемического инсульта, полученных при ХМ ЭКГ (p<0,05)

| | SDNN | RMSSD | Общая мощность спектра, мс ² | Мощность ОНЧ, мс ² |
|---|-------|-------|---|-------------------------------|
| SDNN | | | | |
| RMSSD | 0,68 | | | |
| Общая мощность спектра, мс ² | 0,44 | 0,77 | | |
| Мощность ОНЧ, мс ² | 0,51 | 0,84 | 0,74 | |
| Мощность НЧ, мс ² | 0,43 | 0,77 | 0,97 | 0,73 |
| Мощность ВЧ, мс ² | 0,395 | 0,76 | 0,95 | 0,66 |

Примечание. ОНЧ - очень низкая частота, НЧ- низкая частота, ВЧ – высокая частота.

в середине нормальных пределов, принятых Рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [17].

Выполнена оценка корреляции показателей, полученных в группе острого инсульта, методом Спирмена (p<0,05) (табл. 3). Примечательно, что SDNN имел корреляционную связь с показателями мощности спектра ритмограммы (общая и мощности ОНЧ, НЧ и ВЧ частот) в пределах 0,39-0,51. RMSSD коррелировал с этими показателями более четко – в пределах 0,76-0,84. Полученные результаты не совпадают с данными исследований [20, 21], в которых оценивалась корреляция между спектральными и статистическими показателями коротких 5-минутных отрезков ритмограмм. В них показатели корреляции между SDNN, RMSSD и мощностями спектра превышали 0,85. Работ, в которых в таком контексте оценивались бы суточные ритмограммы, в доступной литературе нет.

Таким образом, ЖЭ IV класса по В.Lowp – M.Wolf регистрируются чаще у пациентов ИИ в острой стадии, через 6 мес после развития инсульта их частота снижается, но превышает ее у здоровых лиц, тогда как суправентрикулярные нарушения ритма и пароксизмы ЖТ достоверно различаются в группах.

Выявлено достоверное увеличение всех спектральных характеристик и статистически недостоверное снижение частотных характеристик ВРС в остром периоде ИИ, по истечении острого периода отмечается достоверное снижение спектральных мощностных показателей до уровня, сопоставимого с показателями контрольной группы. Информативная ценность статистических показателей ВРС низкая. Полученные данные могут указывать на увеличение активности и симпатической, и парасимпатической составляющих ВНС в остром периоде ИИ.

Полученные данные позволяют предположить, что именно динамика спектральных характери-

стик, отражающая изменения экстракардиальных влияний на сердечный ритм, более специфична для патологии нервной системы, тогда как динамика статистических показателей более специфична для органической кардиальной патологии.

Заболевания мозга, в частности ИИ, провоцируют расстройства высших надсегментарных звеньев вегетативной регуляции, что влечет за собой каскад событий, приводящих в конечном итоге к расстройствам сердечной деятельности в виде аритмий и расстройств сократительной функции миокарда. Этот механизм развития аритмий должен быть рассмотрен как самостоятельный этиологический фактор, приводящий к нарушениям ритма сердца, по аналогии с аритмиями, вызванными патологией эндокринной системы. Очевидно, необходима методика выявления вегетативных расстройств сердечной деятельности, чтобы иметь возможность предотвратить их более «зримые» последствия.

Заключение

Патология мозга, в частности ишемический инсульт, провоцирует расстройства высших надсегментарных звеньев вегетативной регуляции, что влечет за собой каскад событий, приводящих в конечном итоге к расстройствам сердечной деятельности в виде аритмий. В свою очередь, ухудшение центральной гемодинамики приводит к гипоперфузии мозга. Желудочковые нарушения ритма сердца регистрируются чаще у пациентов ИИ в острой стадии. Через 6 мес после развития инсульта их частота снижается: реже регистрируются ЖЭ IV класса по В. Lown – М. Wolf ($p < 0,05$).

В результате проведенного исследования показано, что анализ спектральных характеристик суточной ритмограммы, полученный при ХМ ЭКГ, может быть полезен в прогнозе аритмических осложнений ИИ, а также для оценки степени вегетативного дисбаланса при этой патологии.

Спектральные показатели ВРС в большей мере оценивают экстракардиальные влияния на ритм сердца, что может быть полезно для оценки неблагоприятных влияний патологии мозга на сердечный ритм.

Исследование ВРС, в том числе ее спектральных характеристик, может оказать существенную помощь в диагностике предрасположенности сердечно-сосудистой системы к нарушениям ритма, а сопоставление изменений ВРС с морфологическими изменениями при ИИ, полученными при нейровизуализации, несут самостоятельную диагностическую и прогностическую значимость. Изучение суточных спектральных показателей как

самостоятельный метод оценки вегетативного статуса требует дальнейшей разработки.

Литература

1. Каленова И.Е., Шмырев В.И., Ардашев В.Н. Оценка клинических подтипов острого ишемического инсульта и прогноз его исходов. *Российские медицинские вести*. 2012; 4: 11-19 [Kalenova I.E., Shmyrev V.I., Ardashev V.N. Assessment of the clinical subtypes of acute ischemic stroke and predicting its outcomes. *Russian Medical News*. 2012; 4: 11-19. In Russian].
2. Суслина З.А. *Практическая кардионеврология*. Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фоныкина. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. 304 с. [Suslina Z.A. *Practical cardioneurology*. Under the editorship of Z.A. Suslina, A.V. Pomyakina. Moscow: IMA-PRESS, 2010. 304 p. In Russian].
3. Бояринцев В.В., Шмырев В.И., Каленова И.Е., Ардашев В.Н., Пасько В.Г. *Профилактика и лечение*. 2013, 3: 55–59 [Boyarintsev V.V., Shmyrev V.I., Kalenova I.E., Ardashev V.N., Pasko V.G. *Preventive cardioneurology. Prevention and Treatment*. 2013; 3: 55-59. In Russian].
4. Ойноткинова О.Ш., Афанасьев Б.Г. *Современные методы диагностики и лечения больных цереброваскулярными заболеваниями*. *Военно-медицинский журнал*. 2009; 8: 67-69 [Oynotkinova O.Sh., Afanasev B.G. *Modern methods in diagnostics and treatment of patients with cerebrovascular diseases*. *Military Medical Journal*. 2009; 8: 67-69. In Russian].
5. Масленникова О.М. *Диагностика поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии*. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2010, 15(2): 34–35 [Maslennikova O.M. *Diagnosis of target organs damage in arterial hypertension*. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2010, 15 (2): 34-35. In Russian].
6. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. *Guidelines for the prevention of stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association*. *Stroke*. 2010; 42: 227-276.
7. Рыбыкина Г.В., Соболев А.В. *Вариабельность сердечного ритма*. М., 1998. 200 с. [Ryabykina G.V., Sobolev A.V. *Heart rate variability*. М., 1998. 200 p. In Russian].
8. Addams L.R., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. *Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke*. *Stroke*. 2007; 38: 1655-711.
9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. *Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения*. М., 2000. 240 с. [Bayevsky R.M., Ivanov G.G. *Heart rate variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application*. М., 2000. 240 p. In Russian].
10. Ардашев А.В., Лоскутов А.Ю. *Практические аспекты современных методов анализа вариабельности сердечного ритма*. М: Медпрактика, 2011. 128 с. [Ardashev A.V., Loskutov A.Yu. *Practical aspects of modern methods of heart rate variability analysis*. М: Medical Practice, 2011. 128 p. In Russian].

11. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Ардашев А.В. Клиническая аритмология. М.: Медпрактика. 2009: 119–156 [Makarov L.M., Komolyatova V.N., Ardashev A.V. *Clinical Arrhythmology*. M.: Medical Practice. 2009: 119–156. In Russian].
12. Malliani A., Pagani M., Lombard F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84: 1482–1492.
13. Берлогина С.Ю., Герасимова Л.И. Вегетативная регуляция в системе кровообращения у лиц в раннем восстановительном периоде ишемического гемодинамического инсульта. *Фундаментальные исследования*. 2011; 10: 3–5 [Berlogina S.Yu., Gerasimova L.I. *Autonomic regulation of the circulatory system in individuals in early rehabilitation period of ischemic hemodynamic stroke*. *Fundamental Study*. 2011; 10: 3–5. In Russian].
14. Прекина В.И., Самолькина О.Г. Ишемический инсульт и вариабельность сердечного ритма. *Современные проблемы науки и образования*. 2014, 5 [Prekina V.I., Samolkina O.G. *Ischemic stroke and heart rate variability*. *Modern Problems of Science and Education*. 2014, 5. In Russian].
15. Palma J.A., Benarroch E.E. Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations. *Neurology*. 2014; 83: 261–271.
16. Graff B., Gqsecki D., Rojek A. et al. Heart rate variability and functional outcome in ischemic stroke: a multiparameter approach. *J. Hypertens*. 2013 Aug; 31(8):1629–1636.
17. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996 Mar; 93(5): 1043–1065.
18. Рабочая группа по подготовке рекомендаций РКО, РОХМИНЭ, РАСФД, ВНОА, ОССН. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014, 2(106) [National Russian recommendations on the use of Holter monitoring in clinical practice. *Russian Cardiology Journal*. 2014, 2 (106). In Russian].
19. Ардашев В.Н., И.Е. Каленова, Ляпкина Н.Б., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Доказательная медицина: обзор современных математических методов анализа. Под ред. Бояринцева В.В. М., 2013. 223 с. [Ardashev V. N., Kalenova I.E., Lyapkina N.B., Potekhin N.P., Fursov A.N. *Evidence-based medicine: a review of modern mathematical methods of analysis*. Under the editorship of Boyarintsev V.V. M., 2013. 223 p. In Russian].
20. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol*. 1987; 59: 256–62.
21. Massin M., von Bernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Pediatr. Cardiol*. 1997; 18: 297–302.

Для корреспонденции/Corresponding author
Масленникова Ольга Михайловна / Maslennikova Olga
maslennikova@cgma.su

Хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона: долгосрочное влияние на моторные и немоторные нарушения

И.Г. Смоленцева¹, М.Р. Нодель², Н.А. Амосова¹, **Е.В. Онопченко³**

¹ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва,

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва,

³ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

Chronic stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a long-term effect on motor and non-motor disorders

I.G. Smolentseva¹, M.R. Nodel², N.A. Amosova¹, **E.V. Onopchenko³**

¹Clinical Hospital, Russian, Moscow,

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian, Moscow,

³Rehabilitation center Ministry of Health, Russian, Moscow

Аннотация

Эффективность частотной стимуляции глубинных структур головного мозга (СГС) в отношении основных двигательных симптомов болезни Паркинсона достоверно установлена, однако влияние на немоторные симптомы недостаточно изучено. В результате 2-летнего исследования у 12 пациентов с болезнью Паркинсона было показано, что хроническая нейростимуляция субталамического ядра привела к существенному стойкому уменьшению выраженности двигательных нарушений, тогда как ее положительное влияние на немоторные проявления преходящее – первоначальное улучшение может смениться нарастанием их выраженности.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, хроническая нейростимуляция субталамического ядра, моторные и немоторные нарушения.

Abstract

The effectiveness of deep brain stimulation (DBS) in relation to the basic motor symptoms of Parkinson's disease has been reliably established, but the effect on non-motor symptoms has not been sufficiently studied. As a result of a 2-year study in 12 patients with Parkinson's disease, it was shown that chronic neurostimulation of the subthalamic nucleus resulted in a significant sustained improvement in motor disorders, while its positive effect on non-motor manifestations is transient, their initial improvement may be replaced by an increase in their severity.

Key words: Parkinson's disease, chronic neurostimulation of the subthalamic nucleus, motor and non-motor symptoms.

Одним из методов хирургического лечения болезни Паркинсона (БП) является частотная стимуляция глубинных структур головного мозга (СГС). В настоящее время во всем мире, несмотря на сложность процедуры, необходимость совместной работы специалистов (неврологов, нейрохирургов, нейрофизиологов) и ее высокую стоимость, СГС активно применяется при болезни Паркинсона.

Стимуляция отдельных участков головного мозга с помощью высокой частоты по сравнению с деструктивными методиками обладает *следующими преимуществами*: (1) не сопровождается повреждением структур головного мозга; (2) при двусторонней стимуляции ниже риск развития нарушений глотания и речи, характерный для двусторонних деструкций; (3) возможно изменение параметров стимуляции после выполнения операции с целью улучшения эффективности лечения и снижения выраженности побочных действий; (4)

метод не исключает возможности использования других видов лечения, которые требуют сохранности базальных ганглиев [1-4].

Осложнения при использовании СГС могут быть связаны с хирургическим вмешательством, использованием устройства или действием стимуляции. Для выполнения процедуры требуется проведение электрода через мозговую ткань, что сопровождается риском кровоизлияния (около 1%) и повреждения соседних мозговых структур. Осложнения при использовании устройства могут носить механический (например, поломка или смещение электрода, эрозия кожи) или инфекционный характер, что может потребовать переустановки электрода или временного удаления стимулятора у 2% больных. Побочные эффекты, связанные со стимуляцией, возникают достаточно часто, но в большинстве случаев носят транзиторный характер и устраня-

ются с помощью коррекции параметров стимуляции или выключения стимулятора [5].

Недостатки стимуляционных методик: 1) необходимость введения электрода в ткань головного мозга с риском развития осложнений; 2) механические и инфекционные осложнения, связанные с имплантацией устройства; 3) необходимость периодической замены источника питания; 4) оптимальная мишень для стимуляции не установлена; 5) механизм действия неясен; 6) высокая стоимость метода.

Основными мишенями СГС являются субталамическое ядро (СТЯ) или внутренний сегмент бледного шара. Из применяемых стимуляционных методик предпочтение отдается стимуляции СТЯ.

Эффект нейростимуляции СТЯ сходен по действию с эффектом леводопы, но не превосходит его. Основное показание для применения СГС – коррекция моторных флуктуаций и дискинезий при исчерпании ресурсов медикаментозного подхода. СГС обеспечивает непрерывное 24-часовое действие, с сохранением эффективности и в ночное время. Кроме того, позволяет уменьшить суточную дозу препаратов леводопы до 50% и тем самым уменьшить выраженность побочных эффектов, связанных с высокими дозами дофаминергических препаратов [1-4, 6-8]. Механизм действия СГС остается не до конца изученным. В качестве возможных причин рассматриваются блокада депполяризации, высвобождение тормозных нейромедиаторов, подавление патологической импульсации нейронов и торможение посредством активации тормозных нейронов других церебральных структур [3].

Эффективность СГС в отношении основных двигательных симптомов болезни Паркинсона достоверно установлена, однако влияние на немоторные симптомы еще предстоит выяснить, хотя результаты проведенных исследований являются многообещающими [9-13]. Так, было доказано, что СГС может влиять на немоторные симптомы за счет снижения их распространенности, выраженности и на немоторные флуктуации [10]. Однако влияние СГС на разные моторные и немоторные симптомы не однозначно, учитывая, что по мере прогрессирования болезни Паркинсона происходит нарастание аксиальных двигательных и немоторных нарушений с развитием деменции. Долгосрочные исследования СГС по эффективности влияния на моторные и немоторные проявления имеют решающее значение для оценки риска или пользы от этого метода на поздней стадии заболевания.

Таким образом, изучение долгосрочного влияния СГС на моторные и немоторные симптомы является актуальным.

Материалы и методы

Основную группу составили 12 пациентов БП, которым проводилась двусторонняя хроническая нейростимуляция субталамического ядра (ХСТ СТЯ) (4 женщины и 8 мужчин), из них 3 больных с акинетико-ригидной и 9 больных со смешанной формой заболевания в возрасте от 52 до 70 лет с длительностью заболевания от 7 до 14 лет. Средний возраст больных составил $57,9 \pm 6,7$ года, стадия заболевания – $2,9 \pm 0,2$, длительность заболевания – $10,5 \pm 2,6$ года. Хирургическое лечение больных БП осуществлялось в ФГАУ «Лечебно-диагностический центр Росздрава» Федеральный центр нейрохирургии боли, ультразвуковой, лазерной нейрохирургии. Операции проводились в 2008-2010 гг. Срок катамнестического наблюдения составил от 6 до 24 мес. 5 больных БП были прооперированы в 2008 г., 7 больных – в 2009 г. В группе ХСТ СТЯ через 1, 3, 6 мес после операции наблюдались все 12 пациентов, через 12 мес – 7 пациентов, через 24 мес – 5 пациентов. В контрольной группе наблюдались все 10 пациентов в течение всего срока исследования.

Контрольную группу составили 10 больных с БП, средний возраст $59,2 \pm 7,1$ года, средняя продолжительность заболевания $9,6 \pm 2,7$ года, стадия заболеваний от 3 до 4. Длительность наблюдения в контрольной группе составила 2 года, и коррекция противопаркинсонической терапии проводилась по потребности.

Статистически значимых различий по возрасту, стадии и длительности заболевания между группами не было.

Методы исследования включали клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений по следующим шкалам: унифицированная шкала болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS), 3-я версия (S.Fahn и соавт., 1987), шкала равновесия и двигательной активности M.Tinetti (Tinetti Balance and Mobility Scale – TBMS, Tinetti и соавт., 1986); исследование повседневной активности по шкале повседневной активности (Schwab&England, 1967), II части унифицированной шкалы болезни Паркинсона; оценку моторных и немоторных флуктуаций по шкале оценки тяжести моторных флуктуаций и дискинезий BSF (T.E. Eichhorn и соавт., 1995), IV части унифицированной шкалы болезни Паркинсона (осложнения лечения), дневнику больного с БП для оценки длительности и тяжести периодов «включения» и «выключения» и дискинезий (R.A. Hauser и соавт., 2000); исследование когнитивных функций по шкале оценки когнитивных функций при БП (SCOPA-Cog) (J. Marinus и со-

авт., 2003); исследование других немоторных проявлений проводилось с помощью шкалы немоторных симптомов при болезни Паркинсона PD NMS (K.R. Chaudhuri и соавт., 2004); исследование качества жизни проводилось с помощью шкалы качества жизни при БП PDQ-39 (V. Peto и соавт., 1995).

Критерии выбора кандидата для хирургического лечения БП: 1) наличие болезни Паркинсона, соответствующей критериям Банка головного мозга Общества БП Великобритании; 2) длительность заболевания более 5 лет; 3) снижение эффективности адекватной схемы медикаментозной терапии; 4) наличие моторных флуктуаций и/или дискинезий и/или выраженного тремора; 5) хороший ответ на препараты леводопы (уменьшение выраженности двигательных расстройств на 50% и более во время теста с леводопой); 6) отсутствие выраженных функциональных расстройств в периоде «выключения», 3-4-я стадии заболевания.

Критерии, исключающие хирургическое лечение: 1) возраст пациентов 70 лет и старше; 2) наличие выраженных когнитивных нарушений; 3) наличие психотических расстройств; 4) наличие тяжелой депрессии, диагностированной по DSM IV; 5) наличие тяжелой соматической патологии, являющейся противопоказанием для оперативного вмешательства.

Алгоритм оценки пациента до операции: 1) двигательные расстройства в периоде «включения» и «выключения»; 2) когнитивные и аффективные нарушения в периоде «включения»; 3) функциональные расстройства в периоде «выключения»; 4) эффективность препаратов леводопы; 5) проведение МРТ головного мозга.

Дизайн исследования

Для оценки эффективности ХСТ СТЯ количественное исследование двигательных нарушений по двигательной III части (UPDRS) проводилось до операции и через 1, 3, 6, 12, 24 мес после операции. Оценка выраженности двигательных нарушений проводилась в периоде «включения»

и «выключения» по II, III части шкалы UPDRS в до- и послеоперационном периодах.

Изучение влияния ХСТ СТЯ на немоторные симптомы, включая когнитивные и аффективные, а также качества жизни осуществлялось до операции и через 1, 6, 12, 24 мес после операции.

Результаты исследования

Влияние ХСТ СТЯ на моторные симптомы болезни Паркинсона

В динамике отмечено статистически достоверное снижение оценки по двигательной III части UPDRS в периоде «включения» после ХСТ СТЯ через 1 мес на 48,5%, через 3 мес на 49,5%, через 6 мес на 46,1%, через 12 мес на 44,7%, через 24 мес на 40,9% по сравнению с данными до операции.

Также отмечено достоверное снижение оценки по двигательной III части UPDRS и в периоде «выключения» после ХСТ СТЯ через 1 мес на 16,1%, через 3 мес на 16,0%, через 6 мес на 19,0%, через 12 мес на 19,0%, через 24 мес на 16,0% по сравнению с данными до операции (см. таблицу).

Динамика в группе с ХСТ СТЯ в виде снижения оценки по двигательной III части UPDRS в периоде «включения» и «выключения» статистически достоверно сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, до 24 мес. Тогда как в контрольной группе в течение периода наблюдения отмечено постепенное нарастание двигательных нарушений в сравнении с первичным осмотром (статистически достоверное увеличение оценки по двигательной III части UPDRS, полученной в периоде «выключения»).

В группе с ХСТ СТЯ по данным двигательной III части шкалы UPDRS выраженность тремора уменьшилась через 1 мес на 95,8%, через 3 мес на 95,8%, через 6 мес на 95,8%, через 12 мес на 72,9%, через 24 мес на 64,5%; гипокинезии – на 16,6%, 15,4%, 15,3%, 16,6%, 16,6% соответственно и ригидности – на 44,4%, 48,1%, 44,4%, 44,4%, 44,4% соответственно по сравнению с данными до операции.

Выраженность нарушений ходьбы и поструральной неустойчивости достоверно уменьшилась че-

Таблица

Динамика средних показателей по моторной III части UPDRS через 1, 3, 6, 12, 24 мес в группе с ХСТ СТЯ

| Общая оценка по III части UPDRS | Моторная III часть UPDRS, баллы (M±δ) | | | | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | сроки наблюдения | | | | | |
| | до операции | 1 мес | 3 мес | 6 мес | 12 мес | 24 мес |
| Период «включения» | 21,0±5,9 | 10,8±5,2** | 10,6±5,9** | 11,3±4,9** | 11,6±3,1** | 12,4±2,7** |
| Период «выключения» | 48,4±8,8 | 40,0±11,6* | 40,1±11,7* | 39,2±11,2* | 39,1±11,6* | 40,1±11,4* |

Различия статически достоверны: *p<0,05; ** - p<0,005.

рез 1 – 3 мес после операции, а затем вернулась к исходному дооперационному уровню.

Продолжительность действия разовой дозы леводопы в среднем увеличилась в течение дня на 19%, а длительность периода «выключения» в среднем сократилась на 29,8%.

Тяжесть симптомов периода «выключения» снизилась в среднем на 30%. Тяжесть сложных флуктуаций: непредсказуемых «выключений» (феномен «включения - выключения») снизилась на 60,3%, а феномена «застывания» – на 34,1% в первые полгода после операции, и этот эффект сохранялся в течение всего 2-летнего послеоперационного периода наблюдения.

На фоне лечения значительно (на 50%) уменьшилась выраженность дискинезии «выключения», и этот эффект сохранялся в течение всего срока наблюдения. Уменьшение степени выраженности дискинезий пика дозы на 38% отмечалось только в течение 1 года наблюдения, затем выраженность дискинезий незначительно выросла, но не вернулась к дооперационным показателям.

ХСТ СТЯ позволила в динамике статистически достоверно снизить суточную дозу препаратов леводопы через 1 мес на 50%, через 3 мес на 49,7%, через 6 мес на 49,6%, через 12 мес на 37,8%, через 24 мес на 47,7% по сравнению с данными до операции. В контрольной группе в ходе наблюдения отмечалось постепенное нарастание суточной дозы препаратов леводопы, достигающее достоверных значений через 24 мес от исходного.

Влияние ХСТ СТЯ на повседневную активность при болезни Паркинсона

Динамика в группе с ХСТ СТЯ – улучшение оценки повседневной активности по II части UPDRS и шкале Шваба-Ингланда, полученной в периоде «включения» и «выключения», статистически достоверно сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, до 24 мес. В контрольной группе с течением периода наблюдения была

отмечена обратная динамика – постепенное достоверное снижение повседневной активности через 24 мес после операции по сравнению с первичным осмотром (увеличение оценки повседневной активности по II части UPDRS и шкале Шваба-Ингланда, полученной в периоде «выключения» и «включения»).

Влияние ХСТ СТЯ на когнитивные функции

Динамика результатов нейропсихологических субтестов по шкале SCOPA-Cog после ХСТ СТЯ изучалась через 1, 6, 12 и спустя 24 мес. Через 6 мес улучшились показатели нейропсихологических субтестов на память и вербальную активность ($p < 0,05$). Тенденция к улучшению выполнения субтестов на память, статистически значимая, сохранялась и после 12-месячного наблюдения. Однако через 24 мес после ХСТ СТЯ по сравнению с показателями до операции статистически достоверных изменений результатов выполнения нейропсихологических тестов не отмечено. И кроме того, показатели вербальной активности снизились по отношению к дооперационным. В контрольной группе по сравнению с группой ХСТ СТЯ отмечено некоторое ухудшение результатов выполнения субтестов по шкале SCOPA-Cog через 12 и 24 мес, но статистически незначимое.

Влияние ХСТ СТЯ на другие немоторные симптомы

Динамика немоторных симптомов по шкале NMS в группе с ХСТ СТЯ показала уменьшение выраженности вегетативных (желудочно-кишечные расстройства, нарушения мочеиспускания, гипергидроз), аффективных (депрессия, тревога), когнитивных (память, внимание), диссомнических проявлений и утомляемости ($p < 0,05$) (рис. 1). Однако большинство немоторных проявлений к 24-му месяцу либо вернулись к исходному уровню до операции, либо их выраженность выросла (рис. 2).

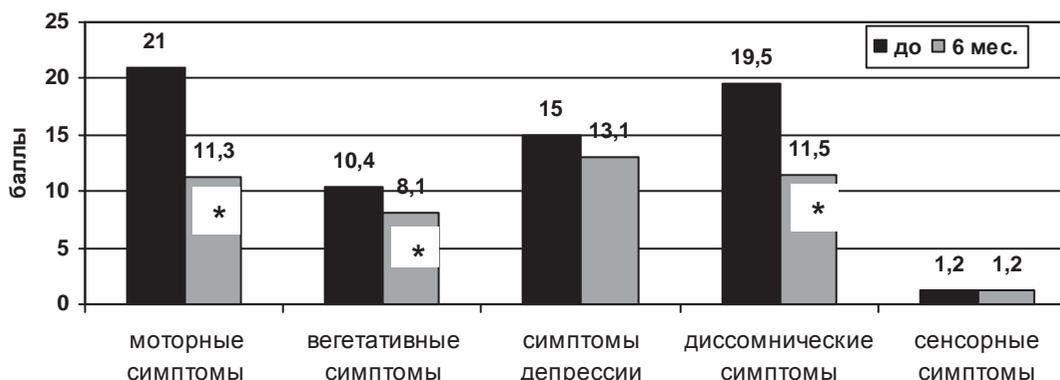


Рис. 1. Динамика долгосрочного влияния ХСТ СТЯ на моторные и немоторные нарушения. Различия статически достоверны: * $p < 0,05$.

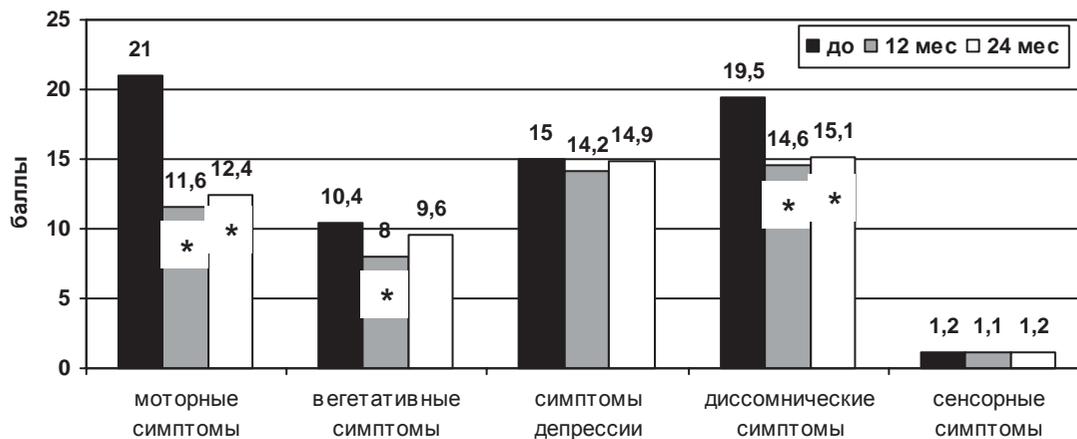


Рис. 2. Динамика долгосрочного влияния ХСТ СТЯ на моторные и немоторные нарушения.
Различия статически достоверны: * $p < 0,05$.

Побочные эффекты ХСТ СТЯ

У 8 из 12 больных отмечались побочные эффекты после ХСТ СТЯ: у 2 выросли симптомы депрессии/тревоги, у 2 ухудшились показатели нейропсихологических тестов на внимание и вербальную активность, у 1 отмечалась гиперсексуальность, у 2 – дизартрия, у 1 усилилась постуральная неустойчивость, у 1 – нарушения ходьбы, у 1 – инсомния, у 1 отмечалось укорочение периода «включения».

Влияние СТМС на качество жизни больных БП

Отмечено положительное влияние ХСТ СТЯ на качество жизни у больных по данным опросника PDQ-39 за счет улучшения мобильности ($p < 0,005$), социальных контактов ($p < 0,05$), уменьшения эмоциональных нарушений ($p < 0,05$), стигматизации ($p < 0,05$). А к концу 24 мес по сравнению с исходными данными сохранялось улучшение мобильности ($p < 0,005$) и уменьшение стигматизации ($p < 0,05$).

Коррекция противопаркинсонической терапии и параметров стимуляции в ходе наблюдения

В процессе наблюдения за больными при необходимости проводилась коррекция противопаркинсонической терапии и параметров стимуляции.

Важным послеоперационным периодом наблюдения являются первые 6 мес, когда больным чаще всего требуется коррекция противопаркинсонической терапии и параметров стимуляции.

Через 1 мес после операции 11 из 12 больных была проведена коррекция лечения: 3 больным – коррекция противопаркинсонической терапии, 8 больным – изменение параметров стимуляции. Через 3 мес 10 из 12 больных проводилась коррекция лечения: 1 больному – коррекция противопаркинсонической терапии, 9 больным – изменение параметров стимуляции. Через 6 мес после операции из наблюдаемых 12 больных

6 больным проводилась коррекция лечения: 3 больным – коррекция противопаркинсонической терапии, 3 – изменение параметров стимуляции. Через 12 мес из наблюдаемых 7 больных одному не потребовалось коррекции лечения. Через 24 мес из наблюдаемых 5 больных только 1 больному проведена коррекция противопаркинсонической терапии.

Обсуждение

В результате исследования было показано долгосрочное положительное влияние ХСТ СТЯ на основные симптомы болезни Паркинсона: тремор, гипокинезию и ригидность. Эффективность ХСТ СТЯ в отношении аксиальных двигательных недофаминергических симптомов была краткосрочной и сохранялась в течение первых 3 мес наблюдения, а затем показатели вернулись к исходному уровню до операции. При оценке влияния на моторные флуктуации установлено, что ХСТ СТЯ позволила не только увеличить продолжительность периода «включения», но и уменьшить тяжесть симптомов простых и сложных моторных флуктуаций. На фоне ХСТ СТЯ удалось снизить суточную дозу препаратов леводопы в среднем на 50% и тем самым значительно (на 50%) уменьшить выраженность дискинезий.

Однако положительное влияние ХСТ СТЯ на когнитивные функции было преходящим, а к 24-му месяцу даже отмечено ухудшение регуляторных функций (за счет вербальной активности). Динамика других немоторных симптомов по шкале NMS показала уменьшение выраженности вегетативных (желудочно-кишечные расстройства, нарушения мочеиспускания, гипергидроз), аффективных (депрессия, тревога), диссомнических проявлений и утомляемости, но либо большинство из них к 24-му месяцу наблюдения вернулись к исходному уровню до операции, либо их выраженность выросла.

Результаты различных исследований, посвященных оценке влияния стимуляции СТЯ на когнитивные функции, противоречивы [10, 14-16]. Большинство авторов указывают на отсутствие ухудшений со стороны психических функций [14-17]. Другие авторы говорят об улучшении настроения, поведенческих и когнитивных функций [10]. Однако часть исследователей отмечают ухудшение когнитивных функций, особенно у лиц пожилого возраста с наличием когнитивных нарушений или апатии до операции [18]. Наличие деменции является противопоказанием к оперативному вмешательству. Требуется осторожности и наличие депрессии. Описаны случаи самоубийства у больных при стимуляции СТЯ, у которых до операции отмечалась выраженная депрессия [19].

В сравнении с другими долгосрочными исследованиями ХСТ СТЯ продолжительностью от 2 до 9 лет также было продемонстрировано положительное влияние на основные дофаминергические симптомы болезни Паркинсона и моторные флуктуации и дискинезии [4, 13]. Однако 9-летнее наблюдение после ХСТ СТЯ показало, что, несмотря на долгосрочный эффект в отношении моторных симптомов и моторных флуктуаций, больные отметили заметное ухудшение их повседневной активности по сравнению с 1- и 5-летним наблюдением, что, вероятно, было связано с дальнейшим прогрессированием заболевания [13].

Патологический процесс при болезни Паркинсона включает в себя дегенерацию в первую очередь дофаминергических нейронов, затем с течением заболевания в нейродегенеративный процесс включаются холинергические нейроны базального ядра Мейнерта, норадренергические нейроны голубого пятна и серотонинергические нейроны ядер шва, нейронов обонятельной луковицы, полушарий головного мозга, спинного мозга и периферической вегетативной нервной системы. Именно расширение области нейродегенерации, вероятно, объясняет развитие аксиальных двигательных симптомов и деменции, которые не поддаются коррекции с помощью как дофаминергической терапии, так и СГС. Однако существует гипотеза, что нейростимуляция СТЯ может влиять на недофаминергические симптомы в виде нарушения ходьбы и когнитивных функций, блокируя гиперактивные глутаматергические нейроны субталамического ядра, приводящие к эксайтотоксичности и процессу нейродегенерации и восстанавливая более физиологические паллидарные связи, через педункулопонтинное ядро и полушария головного мозга [3]. Тем не менее, по данным исследований, за исключением тремора,

СГС не влияет на симптомы, которые не реагируют на дофаминергические препараты [20]. Одним из установленных показаний для проведения СГС обычно является длительность заболевания около 10 лет, однако не исключено, что лучший долгосрочный эффект может быть достигнут у больных с меньшей длительностью заболевания. Кроме того, существуют противопаркинсонические препараты, эффективные и безопасные на ранней стадии, и нет достаточных данных о долгосрочном эффекте СГС, сравнимом с медикаментозным лечением. Предикторами эффективности ХСТ СТЯ являются более молодой возраст, длительность заболевания не более 10 лет, хороший эффект препаратов леводопы.

Возможные достижения в терапевтическом направлении, связанные с непрерывной дофаминергической стимуляцией, скорее всего будут способствовать эффективности медикаментозного лечения и дальнейшему сокращению применения более инвазивных хирургических методов лечения. А разработка новых хирургических мишеней при БП направлена в первую очередь на аксиальные двигательные, когнитивные и аффективные нарушения, которые в большей степени инвалидизируют больных на поздних стадиях заболевания.

Заключение

Таким образом, при наличии моторных флуктуаций и дискинезий методом выбора может стать хроническая нейростимуляция субталамического ядра, которая приводит к существенному стойкому уменьшению выраженности двигательных нарушений, тогда как ее положительное влияние на немоторные проявления преходящее — первоначальное улучшение может смениться нарастанием их выраженности. В связи с этим нейрохирургическое вмешательство представляется наиболее целесообразным у пациентов с выраженными моторными флуктуациями, но относительно мягкими немоторными проявлениями.

Литература

1. Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P. et al. A randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 896–908.
2. Hariz M.I., Rehncrona S., Quinn N.P. et al. Multicentre Advanced Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation Group. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov. Disord.* 2008; 23: 416–421.
3. Hauser R.A., Freeman T.B., Olanow C.W. Surgical Therapies for Parkinson's Disease. In: Kurlan R. Ed. *Treatment of Movement Disorders*. Philadelphia: JB Lippincott.

4. Ostergaard K., Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov. Disord.* 2006; 21: 624–631.
5. Lyons K.E., Wilkinson S.B., Overman J., Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology.* 2004; 63: 612–616.
6. Kleiner–Fisman G., Herzog J., Fisman D. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21(suppl 14): S290–S304.
7. Томский А.А., Федорова Н.В., Шабалов В.А., Гамалея А.А., Бриль Е.В. Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона. Пожилой пациент. 2016; 6(2): 31–34 [Tomskiy A.A., Fedorova N.V., Shabalov V.A., Gamaley A.A., Bril E.V. Neurosurgical treatment of Parkinson's disease. Elderly patient. 2016; 6(2): 31–34 in Russian].
8. Zibetti M. et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur. Neurol.* 2007; 58: 218–223.
9. Reich M.M. et al. Changes in the non-motor symptom scale in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *Basal Ganglia.* 2011; 1: 131–133.
10. Dafsari H.S. et al. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2016; 9: 78–85.
11. Krack P., Batir A., Van Blercom N. et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1925–1934.
12. Witjas T., Kaphan E., Régis J. et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1729–1734.
13. Schupbach M., Gargiulo M., Welter M.L. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J. Neurol.* 2005; 76(12): 1640–1644.
14. Parsons T.D., Rogers S.A., Braaten A.J. et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 578–588.
15. Voon V., Kubu C., Krack P. et al. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov. Disord.* 2006; 21(suppl. 14): S305–S327.
16. Morrison C.E., Borod J.C., Perrine K. et al. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2004; 19: 165–181.
17. Омарова С.М., Федорова Н.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Бриль Е.В., Губарева Н.Н., Поддубская А.А. Синдром дофаминовой дизрегуляции и хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(12): 27–32 [Omarova S.M., Fedorova N.V., Tomskiy A.A., Gamaley A.A., Bril E.V., Gubareva N.N., Poddubskaya A.A. Dopamine dysregulation syndrome and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2017; 117(12): 27–32 in Russian].
18. Kaiser I., Kryspin-Exner I., Brücke T. et al. Long-term effects of STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow-up. *BMC Neurol.* 2008; 8: 43.
19. Higuchi M. et al. Predictors of the emergence of apathy after bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Neuromodulation.* 2015; 18: 113–117.
20. Kurtis M.M., Rajah T., Delgado L.F., Dafsari H.S. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Parkinsons Dis.* 2017; 3: 16024.

Для корреспонденции/Corresponding author
Смоленцева Ирина Геннадьевна /Smolentseva Irina
smolik_71@mail.ru

Применение международной классификации функционирования в реабилитации при болезни Паркинсона

И.Г. Смоленцева, Н.А. Амосова

ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва

The application of the International Classification of Functioning, Disability and Health in the rehabilitation of Parkinson's disease

I.G. Smolentseva, N.A. Amosova

Clinical Hospital, Russian, Moscow, Russia

Аннотация

Международная классификация функционирования (МКФ) в реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона необходима для постановки реабилитационного диагноза, определения плана мероприятий с оценкой эффективности. Реабилитационный диагноз устанавливается в категориях МКФ и является списком проблем пациента, которые могут быть решены в процессе социальной и медицинской реабилитации. Кроме того, применение МКФ позволяет обеспечить возможность вести диалог между различными службами, специалистами и системами.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, медицинская реабилитация, международная шкала функционирования, реабилитационный диагноз.

Abstract

International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the rehabilitation of patients Parkinson's disease is necessary for setting a rehabilitation diagnosis, defining an action plan with an assessment of effectiveness. Rehabilitation diagnosis is established in the categories of the ICF and is a list of patient problems that can be solved in the process of social and medical rehabilitation. In addition, the application of the ICF allows for the opportunity to conduct a dialogue between different services, specialists and systems.

Key words: Parkinson's disease, medical rehabilitation, International Classification of Functioning, Disability and Health, rehabilitation diagnosis.

Статьей 40 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» определено понятие «медицинская реабилитация» как комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и/или компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

В соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации, утвержденным приказом Минздрава России №1705н от 29.12.2012 г., меди-

цинская реабилитация осуществляется в плановой форме при оказании как первичной медико-санитарной помощи, так и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская реабилитация может осуществляться амбулаторно, в условиях дневного стационара и стационара.

Медицинская реабилитация включает в себя оценку клинического состояния пациента с учетом противопоказаний и ограничений к проведению реабилитации; определение реабилитационного потенциала; формирование цели и программы реабилитации с использованием лекарственной терапии, методов физической, социальной, когнитивной реабилитации, а также с использованием адаптивных средств; оценку эффективности реабилитационных мероприятий и прогноз.

Кроме того, в зависимости от тяжести состояния пациента предусмотрено проведение мероприятий по медицинской реабилитации в три этапа: первый этап – в острый период заболевания или

травмы в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;

второй этап – в ранний восстановительный период заболевания или травмы, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений, при хроническом течении вне обострения в стационарных условиях специализированных реабилитационных центров или отделений;

третий этап – в ранний и поздний реабилитационный период, при остаточных явлениях течения заболевания, при хроническом течении вне обострения в амбулаторных условиях и выездными бригадами на дому.

В медицинской реабилитации применяется международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, известная как МКФ, которая является классификацией доменов здоровья и доменов, связанных со здоровьем. Эти домены описаны с позиций организма, индивида и общества посредством двух основных перечней: 1) функции и структуры организма, 2) домены социальной активности и участия в общественной жизни. Учитывая то, что функциональное здоровье индивида зависит от внешних условий, МКФ содержит перечень факторов окружающей среды, которые взаимодействуют со всеми этими категориями.

МКФ признана в различных областях науки и практики во всем мире. МКФ была официально одобрена всеми странами-членами ВОЗ на пятнадцатой четвертой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 22 мая 2001 г. (резолюция WHA 54,21). В отличие от своей предшественницы, МКФ была одобрена для применения в странах-членах ВОЗ в качестве международного стандарта для описания и измерения степени нарушений здоровья.

Таким образом, оценка основных нарушенных функций, доменов социальной активности и участия в общественной жизни и факторов внешней среды в соответствии с МКФ при болезни Паркинсона позволит поставить реабилитационный диагноз, определить план мероприятий с оценкой эффективности.

Реабилитация при болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются двигательные (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя и постуральные нарушения) и недвигательные (вегетативные, аффективные, когнитивные, сенсорные) нарушения. Двигательные и недвигательные нарушения при БП оказывают негативное влияние на повседневную активность и качество жизни пациентов [1-5]. БП чаще встречается в пожилом возрасте.

Болезнь Паркинсона является второй по распространенности из нейродегенеративных заболеваний после болезни Альцгеймера. В мире насчитывается около 7-10 млн больных болезнью Паркинсона. По всей Европе около 1,2 млн человек страдают болезнью Паркинсона [6]. Что касается пяти самых густонаселенных стран Западной Европы, число пациентов с БП в возрасте старше 50 лет в Великобритании составило 90 000, в Германии – 110 000, во Франции – 120 000, в Италии – 240 000 и в Испании – 260 000. Эти цифры к 2030 г. возрастут в 2 раза в связи с постарением населения [7]. Заболеваемость среди мужчин примерно в 1,5 раза выше, чем у женщин [8]. Большинство случаев болезни Паркинсона начинается в возрасте старше 60 лет, у 5% – моложе 40 лет [9]. Следовательно, распространенность увеличивается с возрастом, от 1,4% в возрасте старше 60 лет до 4,3% в возрасте старше 85 лет [10].

Величина затрат при болезни Паркинсона в Европе составляет 13,9 млрд € в год [11]. Общая стоимость затрат варьирует в разных странах. Самые большие прямые затраты, как правило, связаны со стационарным лечением и домами престарелых. Косвенные затраты в основном связаны с уходом. Затраты возрастают с прогрессированием заболевания от 5000 € в год на ранней стадии заболевания до 17 000 € и более на поздней стадии [12-13].

В лечении БП выделяют основные направления: 1) нейропротекторная терапия, направленная на замедление/остановку процесса нейродегенерации; 2) симптоматическая терапия, позволяющая уменьшить выраженность основных симптомов заболевания за счет коррекции возникающего в мозге нейромедиаторного дисбаланса; 3) хирургическое лечение; 4) физическая и социально-психологическая реабилитация. В настоящее время нет доказанных болезнь-модифицированных препаратов.

Реабилитацию при БП можно рассматривать как дополнение к медикаментозному лечению для коррекции снижения двигательной активности, связанного с заболеванием. Термин «физическая медицина» как подход в лечении БП был впервые введен в 1950 г. Несмотря на появление препаратов леводопы, которые оказали огромное влияние на лечение БП, некоторые исследователи продолжали указывать на важность применения физических упражнений в дополнение к лекарственной терапии. Начиная с первых экспериментальных исследований в 80-х годах до сегодняшнего дня, эффективность реабилитации при болезни Паркинсона была доказана и признана научным сообществом. Согласно опубликованным обзорам, реабилитация позволяет улучшить мобильность, ходьбу, баланс и мышечную силу у пациентов с БП [14-21]. Реабилитологи в первую очередь должны основываться

ся на доказанных методах реабилитации. Тем не менее влияние реабилитации на другие нарушенные функции, такие как когнитивные функции, повседневная активность и психосоциальные аспекты жизни, остается неясным, что требует дальнейших исследований.

Целью реабилитации при болезни Паркинсона является улучшение качества жизни путем поддержания или увеличения независимости пациента, безопасности и благополучия. Это достигается за счет профилактики малоподвижного образа жизни и падений, улучшения повседневной активности и снижения ограничений в повседневной деятельности.

К общим принципам реабилитации пациентов с БП относят:

- 1) раннее начало;
- 2) мультидисциплинарный подход;
- 3) постановка индивидуальных целей (долгосрочной и краткосрочной), согласованных с пациентом и его родственниками;
- 4) активное участие пациентов в программе реабилитации;
- 5) комплексность применяемых методов;
- 6) регулярность и адекватная интенсивность занятий, постепенное увеличение сложности и скорости выполнения упражнений с учетом и подкреплением достигаемых успехов.

Основными задачами реабилитации у пациентов с болезнью Паркинсона являются:

- 1) обеспечение безопасности и независимости пациента в повседневной жизни с акцентом на трансфер, постуральную устойчивость, мышечную силу, объем движений и ходьбу;
- 2) сохранение или улучшение двигательной активности;
- 3) сохранение и увеличение выносливости;
- 4) профилактика падений;
- 5) профилактика пролежней;
- 6) уменьшение выраженности когнитивных расстройств;
- 7) уменьшение выраженности эмоциональных расстройств;
- 8) понимание ограничения в повседневной жизни в связи с нарушенными двигательными функциями.

Реабилитация при БП показана при наличии:

- ограничения в повседневной активности и нарушений двигательных функций, особенно в отношении трансфера, постуральной устойчивости, мышечной силы, объема движений и ходьбы, позы;
 - снижения физической нагрузки;
 - повышенного риска и страха падений;
 - высокого риска развития пролежней;
- появление ограничения движения в области шеи и плечевых суставов;

Относительные противопоказания к реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона:

- у пациентов после глубокой стимуляции головного мозга с имплантированными электродами (например DBS-стимуляция) противопоказано проведение диатермии (терапия короткими волнами, микроволнами);
- наличие психических нарушений, таких как психотические и выраженные когнитивные (например, деменция и выраженные галлюцинации);
- наличие застываний является относительным противопоказанием для гидротерапии. Гидротерапию можно применять у пациентов с застываниями только под контролем;
- наличие патологической утомляемости может существенно влиять на реабилитацию. При этом возможно, например, распределять занятия в течение дня.

Что нужно учитывать при проведении реабилитационных мероприятий у пациентов с болезнью Паркинсона:

- наличие периодов «включения и «выключения» в течение дня у пациентов, которые требуют разных реабилитационных подходов, продолжительности и интенсивности;
- оценка когнитивных функций и возраст пациента определяют темп и степень сложности выбора метода реабилитации;
- проведение обучения пациентов компенсаторным приемам в первую очередь при нарушениях ходьбы.

Оценка двигательных и недвигательных нарушений при болезни Паркинсона с помощью международной шкалы функционирования.

Пациенты с БП сталкиваются с множеством нарушений, прежде всего первично или вторично связанных с заболеванием или с побочными действиями противопаркинсонической терапии. Эти нарушения функций, а также активность и участие и факторы среды участвуют в обеспечении функционирования и отражаются в МКФ [22] (табл. 1).

Домены МКФ для оценки основных двигательных и недвигательных функций, активности и участия могут быть использованы для осмотра и описания пациента с БП. Одной из основных шкал для оценки степени нарушения функций при болезни Паркинсона является MDS-UPDRS.

Реабилитационный диагноз при болезни Паркинсона

Реабилитационный диагноз является комплексным отражением проблем пациента и его потребности в реабилитационной помощи, описывающим все компоненты здоровья (медицин-

Взаимодействия между составляющими МКФ (функции, активность, участие, факторы окружающей среды, личные факторы) при болезни Паркинсона [22, 23]

| Болезнь Паркинсона (G20) | | | |
|--|--|--|---|
| Функции | | Активность | Участие |
| <p><i>Первичные нарушения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - скелетно-мышечная система - сенсорные функции - когнитивные функции - желудочно-кишечный тракт - урогенитальные функции - нарушения сна | <p><i>Вторичные нарушения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - скелетно- мышечная система - кардиоваскулярная система - дыхательная система - сенсорные функции - когнитивные функции - желудочно-кишечный тракт - урогенитальные функции - нарушения сна | <p><i>Ограничение:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - мобильность (трансфер и позные нарушения, постуральная неустойчивость и ходьба) - другие виды деятельности | <p><i>Проблемы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - межличностные взаимодействия и отношения - обучение, работа и другие виды занятий - бытовая жизнь, самообслуживание - коммуникабельность, общественная и гражданская жизнь |
| <p><i>Факторы окружающей среды (позитивные и негативные)</i></p> <p>e1 Продукты и технологии, включая лекарства, вспомогательные устройства, финансовые активы</p> <p>e2 Природная среда и антропогенные изменения в окружающей среде, включая плотность населения, интенсивность и качество света</p> <p>e3 поддержка и взаимоотношения, включая семью, друзей, коллег, медицинских работников</p> <p>e4 установки, включая в отношении людей</p> <p>e5 служба, административные системы и политика, включая жилье, транспорт, социальную поддержку, связь с медицинскими услугами и образованием</p> | | <p><i>Личностные факторы (с позитивным и негативным влиянием на функционирование и в целом на качество жизни)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - возраст, пол - обучение - социокультурный уровень - опыт, предпочтения, мотивация | |

ские, психологические, социальные в категориях МКФ).

Реабилитационный диагноз является инструментом управления реабилитационной командой, необходимым для осуществления персонализированного, проблемно-ориентированного подхода, определения цели и задач реабилитации (табл. 2).

Реабилитационный диагноз используется наравне с клиническим диагнозом по МКБ-10.

Реабилитационный диагноз описывает возможности пациента, его деятельность в характерном для пациента образе жизни. При БП оценивают домены МКФ: функции, активность и участие, факторы среды.

Активность и участие представляют собой категории, описывающие деятельность, и оба имеют два определителя. На первом месте идет реализация (первый определитель), на втором месте – определитель потенциальной способности. Определитель реализации определяет, что индивид делает в условиях реально окружающей его среды. Определитель потенциальной способности определяет способность

индивида выполнять или справляться с какой-либо задачей или действием.

Факторы окружающей среды имеют один определитель со знаком «+» или «-».

Функции имеют один количественный определитель – степень нарушения функции.

При оценке нарушенных двигательных функций отмечены нарушения речи, повышение мышечного тонуса и дрожание в конечностях, нарушения ходьбы, постуральная неустойчивость, из недвигательных функций – апатия, когнитивные нарушения (нарушения нейродинамики), нарушения сна (инсомния). Оценка выраженности нарушений функций проводилась по шкале MDS-UPDRS.

Нарушения в повседневной жизни (активность и участие) у пациента связаны с ухудшением мобильности (перемещением позы тела, перемещением тела, поднятием и переносом объекта), самообслуживания (мытьё, одевание, физиологические отправления), ведения домашнего хозяйства.

Все факторы среды положительные (семья и ближайшие родственники, друзья, индивидуальные

Пример реабилитационного диагноза у пациента с болезнью Паркинсона, смешанная форма, 3-я стадия по Хен-Яру. Умеренные когнитивные нарушения. Апатия. Инсомния

| Реабилитационный диагноз в категориях МКФ | Специалист МДБ |
|---|---|
| <i>Активность и участие</i> | |
| d4100.21 Перемещение позы тела | Врач по медицинской реабилитации |
| d4200.21 Перемещение тела | Врач по медицинской реабилитации |
| d4300.21 Поднятие и перенос объектов | Эрготерапевт |
| d5100.21 Мытье | Эрготерапевт |
| d5300.21 Физиологические отправления | Эрготерапевт |
| d5400.21 Одевание | Эрготерапевт |
| d6200.21 Приобретение товаров и услуг | Эрготерапевт |
| d6300.21 Приготовление пищи | Эрготерапевт |
| d6400.21 Выполнение работы по дому | Эрготерапевт |
| <i>Факторы среды</i> | |
| e310+2 Семья и ближайшие родственники | Клинический психолог |
| e320+1 Друзья | Клинический психолог |
| e415+1 Индивидуальные установки отдаленных родственников | Клинический психолог |
| <i>Функции</i> | |
| b1302 Волевые и побудительные функции | Клинический психолог |
| b1341 Функции сна | Клинический психолог |
| b1403 Функции внимания | Клинический психолог |
| b3102 Функция голоса | Логопед |
| b3201 Функция артикуляции | Логопед |
| b3302 Функция беглости и ритма речи | Логопед |
| b7652 Непроизвольные двигательные функции | Врач-невролог Врач по медицинской реабилитации |
| b7702 Функция стереотипа походки | Врач-невролог Врач по медицинской реабилитации |
| b7352 Функция мышечного тонуса | Врач-невролог Врач по медицинской реабилитации |
| b7551 Функция непроизвольной двигательной реакции | Врач-невролог |

установки отдаленных родственников), облегчающие состояние пациента.

Для каждого оцененного домена МДБ определяется реабилитационная технология.

На основании реабилитационного диагноза составляется индивидуальная программа реабилитации с последующей ее оценкой.

Заключение

Таким образом, реабилитация с реализацией проблемно-ориентированного, пациент-центрированного, мультидисциплинарного подходов является более эффективной и позволяет поставить реабилитационный диагноз в доменах МКФ, отражающий критерии оценки функциональных последствий БП, включающий в себя:

- описание нарушенных функций и нарушений бытовых и профессиональных навыков;
- ограничения активности и участия в значимых для индивида событиях частной и общественной жизни;
- влияния факторов окружающей среды, облегчающих или осложняющих выполнение основных функций.

Литература

1. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. и др. Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ. 2002; 606 [Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin O.S. et al. *Extrapyramidal disorders*. M.: MEDpress-inform. 2002; 606. In Russian].
2. Левин О.С., Смоленцева И.Г. Немоторные проявления болезни Паркинсона. М., 2007. С. 24. [Levin O.S., Smolentseva I.G. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease*. M., 2007. С. 24. In Russian].
3. Смоленцева И.Г. Моторные и немоторные нарушения на развернутой и поздних стадиях болезни Паркинсона: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 46 с. [Smolentseva I.G. *Motor and non-motor disorders in the late stages of Parkinson's disease: avtoref.dis.doct.med.nauk*. M., 2011. 46 с. In Russian].
4. Chaudhuri K. Ray, Prieto-Jurcynska C., Naidu Y., Mitra T., Frades-Payo B., Thuk S., Ruessmann A., Odin P., Macphee G, Stocchi R, Ondo W., Sethi K., Schapira A. H.V, Martinez-Martin P., *The Nondeclaration of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease to Health Care Professionals: An International Study Using the Nonmotor Symptoms Questionnaire. Movement Disorders. Vol. 00, No. 00, 2010, pp. 000–000_ 2010. Movement Disorder Society*.
5. Chaudhuri K.R., Schapira A.H. *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol.* 2009; 8: 464–474.
6. Olesen J., Gustavsson A., Svensson M. et al. *The economic cost of brain disorders in Europe. Eur. J. Neurol.* 2012; 19(1): 155–162.
7. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al. *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology.* 2007; 68(5): 384–386.
8. Taylor K.S., Cook J.A., Counsell C.E. *Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2007; 78(8): 905–906.
9. de Lau L.M., Koudstaal P.J., Hofman A., Breteler M.M. [Parkinson disease is more prevalent than people think. Research results]. *Ned. Tijdschr Geneesk.* 2009; 153(3): 63–68.
10. von Campenhausen S., Bornschein B., Wick R. et al. *Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005; 15(4): 473–490.
11. Lindgren P., von C.S., Spottke E. et al. *Cost of Parkinson's disease in Europe. Eur. J. Neurol.* 2005; 12 (Suppl 1): 68–73.
12. Findley L.J. *The economic impact of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13 Suppl: S8–S12.
13. Keranen T., Kaakkola S., Sotaniemi K. et al. *Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD. Parkinsonism Relat Disord.* 2003; 9(3): 163–168.
14. Keus S.H., Bloem B.R., Hendriks E.J. et al. *Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. Mov. Disord.* 2007; 22(4): 451–460.
15. Morris M.E. *Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. Phys Ther* 2000; 80(6): 578–597.
16. Rochester L., Nieuwboer A., Lord S. *Physiotherapy for Parkinson's disease: de ning evidence within a framework for intervention. Neurodegen Dis. Manage.* 2011; 1: 57–65.
17. Нодель М.Р. Физическая реабилитация пациентов с болезнью Паркинсона. В помощь неврологам и реабилитологам. М., 2010. 24 с. [Nodel M.R. *Physical rehabilitation of patients with Parkinson's disease. To help neurologists and rehabilitologists*. M., 2010. 24 с. In Russian].
18. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. *Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 560 с. [Kadikov A.S. and et al. Rehabilitation of neurological patients. M.: MEDpress-inform, 2008. 560 с. In Russian].*
19. Амосова Н.А., Смоленцева И.Г. *Методы реабилитации при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 2014; 6 (2): 80–86 [Amosova N.A., Smolentseva I.G. Methods of rehabilitation in Parkinson's disease. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2014; 6 (2): 80–86. In Russian].*
20. Литвиненко И.В., Халимов Р.Р., Труфанов А.Г. и др. *Новые возможности коррекции нарушений ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона. Успехи геронтол. 2012; 25 (2): 267–274 [Litvinenko I.V. and et al. New possibilities of correction of gait disorders in the later stages of Parkinson's disease. Uspehi gerontologii. 2012; 25 (2): 267–274. In Russian].*
21. Похабов А.В. *Реабилитация больных с нарушениями ходьбы при паркинсонизме. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2012; 10 (2): 20–24 [Pahabov A.V. Rehabilitation of patients with walking disorders in parkinsonism. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2012; 10 (2): 20–24. In Russian].*
22. World Health Organization (WHO). *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. www.who.int/classifications/icf/en/index.html [2007 [cited 12 A.D. Feb. 22].
23. Keus S.H.J., Munneke M., Graziano M. et al. *European Physiotherapy Guideline for Parkinson's disease. 2014; KNGF/ ParkinsonNet, the Netherlands.*

Для корреспонденции/Corresponding author
Смоленцева Ирина Геннадьевна /Smolentseva Irina
smolik_71@mail.ru

Возможное сопряжение полиморфизма rs1378942 гена CSK с развитием ишемического инсульта у женщин

Е.А. Григорьев¹, С.Ю. Никулина¹, И.М. Платунова², А.А. Чернова¹, С.В. Прокопенко¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, ²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск

Possible resistance of polymorphism RS1378942 CSK gene with the development of ischemic stroke in women

E.A. Grigorev¹, S.Y. Nikulina¹, I.M. Platonova², A.A. Chernova¹, S.V. Prokopenko¹

¹Krasnoyarsk Medical University, Krasnoyarsk, Russia,

²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 named I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

Аннотация

Статья посвящена медико-социальной проблеме мирового значения – цереброваскулярной патологии. Повсеместная работа над поиском решений в вопросах о профилактике и развитии этих заболеваний является на сегодняшний день неоспоримо актуальной. Важным направлением в исследованиях данной патологии видится анализ вклада в развитие заболеваний аллельного полиморфизма генов-кандидатов.

Предметом анализа выступает возможное влияние полиморфизма rs1378942 гена CSK на развитие острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу у женщин. Авторский коллектив ставит целью раскрыть ход исследования по изучению данного возможного влияния и изучить результаты исследования.

Материалы и методы. Решение поставленных задач исследования осуществлялось на основе комплексного подхода к изучению отобранных в исследование больных с инсультом и здоровых лиц. Для обследования больных основной группы использовались методы стандартной клинической, инструментальной [компьютерная томография головного мозга (КТ), УЗИ магистральных брахиоцефальных сосудов, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиоскопия (ЭхоКС)] и лабораторной диагностики, оценки неврологического статуса (шкала NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale) согласно протоколу обследования больных с инсультом. При статистической обработке материала применены критерии: χ^2 , Фишера, Манна – Уитни, равновесия Харди – Вайнберга. У всех участников исследования использован метод геномного скрининга однонуклеотидного полиморфизма (ОНП).

В ходе исследования проведено обследование 76 женщин с ишемическим инсультом, из них с атеротромботическим подтипом - 52, лакунарным - 15; гемодинамические подтипы, патогенетические и другие редкие факторы (9 случаев), приведшие к ишемическому инульту, в расчеты не включались. Группа контроля была сформирована НИИ СО РАМН в ходе международного проекта HAPIEE и включала в себя 50 здоровых женщин. Основная и контрольная группы сопоставимы по возрасту.

Результаты. Установлено статистически значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа AC полиморфизма rs1378942 гена CSK в группе женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом – $51.9 \pm 6.9\%$ по сравнению с женщинами контрольной группы – $28.0 \pm 6.3\%$; $p = 0.024$.

Заключение. Носительство гетерозиготного генотипа AC полиморфизма rs1378942 гена CSK может быть взаимосвязано с возникновением атеротромботического подтипа острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу у женщин, дальнейшее исследование этого возможного сопряжения представляется актуальным.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, генетика, CSK, генетический полиморфизм, rs1378942, инульт.

Abstract

The article is devoted to the medical and social problem of world significance - cerebrovascular pathology. The widespread work on finding solutions in matters of prevention and development of these diseases is today irrefutably relevant. An important direction in studies of this pathology is the analysis of the contribution to the development of diseases of allelic polymorphism of candidate genes. The subject of the analysis is a possible influence of polymorphism rs1378942 of the CSK gene on the development of acute cerebral circulation disorders according to the ischemic type in women. The author's team aims to disclose the progress of the study on the study of this possible influence and to study the results of the study.

Material and methods. The solution of the research tasks was carried out on the basis of an integrated approach to the study of patients with stroke and healthy individuals selected for the study. For the examination of the patients of the main group, the methods of standard clinical, instrumental (computerized tomography of the brain (CT), ultrasound of the main brachiocephalic vessels, electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoX)) and laboratory diagnosis, assessment of the neurological status (NIHSS scale - National Institutes of Health Stroke Scale) according to the protocol of examination of patients with stroke. The statistical processing of the material used the criteria: χ^2 , Fisher, Mann - Whitney, the Hardy - Weinberg equilibrium. All participants in the study used the method of genomic screening of SNP. In the course of the study 76 women with ischemic stroke were examined, of them with atherothrombotic subtype - 52, lacunar - 15; hemodynamic subtypes, pathogenetic and other rare factors (9 cases) that led to ischemic stroke were not included in the calculations. The control group was formed by the SRI SB RAMS during the international HAPIEE project and included 50 healthy women. The main group and control group are comparable in age.

Results. A statistically significant prevalence of carriers of the heterozygous genotype of the AS polymorphism rs1378942 of the CSK gene in the group of women with ischemic atherothrombotic stroke was found - $51.9 \pm 6.9\%$, compared with women of the control group - $28.0 \pm 6.3\%$, $p = 0.024$.

Conclusion. Carrying out heterozygous genotype AS polymorphism rs1378942 gene CSK can be correlated with the appearance of an atherothrombotic subtype of acute cerebral circulation disorder according to the ischemic type in women, further investigation of this possible conjugation is used up-to-date.

Key words: acute disturbance of cerebral circulation, genetics, CSK, genetic polymorphism, rs1378942, stroke.

Инсульты занимают второе место в структуре общей смертности и первое место среди причин стойкой утраты работоспособности, являясь основной причиной инвалидизации населения многих стран. Известно, что около 50% больных, выживших после инсульта, становятся инвалидами. При этом многим из них требуется постоянная опека и каждодневная помощь. Все это приводит к значительным финансовым затратам [1]. Вычисленные годовые прямые или косвенные затраты от инсульта составляют от 40 до 100 млрд евро/долларов по обеим сторонам Атлантики [2,3]. В эту сумму включаются затраты на срочные госпитализации, диагностику, медикаменты, оборудование, реабилитационные меры, а также косвенные затраты.

Одним из важных направлений медицины в настоящее время является изучение геномов для выявления их связей с теми или иными заболеваниями. Проведено и продолжается множество исследований, посвященных анализу вклада аллельных вариантов генов в развитие и распространность множества социально значимых заболеваний [4,5].

Чаще всего причиной развития острых нарушений мозгового кровообращения является гипертоническая болезнь (ГБ), в развитии которой может участвовать ряд генов: гены ренин-ангиотензиновой системы, гены ангиотензиногена, аполиппротеинов, системы гемостаза и прочие [6–8]. О возможной взаимосвязи гена-кандидата или отдельных областей генома с мультифакторным заболеванием можно судить, изучив статистически значимые различия частоты генотипов в группах больных и здоровых носителей полиморфных аллелей в рамках данной популяции.

В качестве генетического предиктора развития острых нарушений мозгового кровообращения у больных ГБ ранее был изучен однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs1378942 гена CSK, который расположен на 15-й хромосоме в локусе 15q24.1. ОНП маркер rs1378942 гена CSK локализован в интроне. Этот ген кодирует различные семейства тирозинкиназ. Ферменты Src тирозинкиназ играют важную роль в регуляции клеточного роста и дифференцировке нормальных клеток. Нарушение экспрессии гена CSK влечет за собой увеличение активности Src-тирозинкиназы. Тирозинки-

назы представляют собой семейство протеинкиназ - натрийуретических пептидов, катализирующих перенос концевой фосфата с молекулы АТФ на гидроксильную группу остатка тирозина в молекулах клеток-мишеней, которые представлены клетками сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринных органов и центральной нервной системы [1,9]. В Российской Федерации ранее была подтверждена роль полиморфизма rs1378942 гена CSK в формировании ГБ [10,12]. Рассмотрим возможное влияние данного полиморфизма гена CSK на развитие острых нарушений мозгового кровообращения – одного из самых грозных осложнений ГБ.

Цель исследования: изучение и анализ возможного влияния полиморфного аллельного варианта rs1378942 гена CSK на развитие острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу у женщин.

Материалы и методы

Группу исследования составили представители европеоидной расы, жители города Красноярска, госпитализированные в первичный территориальный сосудистый центр «КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона» за 2010–2012 годы в количестве 194 человек (в статье подробно рассматривается группа женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом, так как в данной группе в результате анализа исследования полиморфизма гена CSK rs1378942 выявилось преобладание носителей гетерозиготного генотипа AC, что дает право думать о роли данного полиморфизма в развитии атеротромботического подтипа ишемического инсульта у женщин).

Все пациенты находились в стационаре в остром периоде нарушения мозгового кровообращения – 20 сут от начала заболевания и соответствовали определенным критериям.

Критерии включения пациентов в исследование:

больные в госпитальном периоде ишемического инсульта (до 20 дней), больные с верифицированным диагнозом инсульта, возраст от 19 до 70 лет, наличие подписанного информированного согласия пациента или его законных представителей на исследование.

Таблица 1

Половозрастная характеристика больных с ишемическим инсультом

| Пол | n | Средний возраст, годы |
|----------|-----|-----------------------|
| Мужчины | 118 | 54,56 ± 9.52 |
| Женщины | 76 | 55,84 ± 9.23 |
| Итого... | 194 | 55,06 ± 9.40 |

Критерии исключения пациентов из исследования:

лица с неверифицированным диагнозом инсульта, лица с геморрагическим инсультом, лица с верифицированным ишемическим инсультом в сочетании с вторичным геморрагическим компонентом (смешанный тип), лица с тромбоемболическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий, лица с ишемическими инсультами в сочетании с другими заболеваниями нервной системы, лица с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания, острый инфаркт миокарда, хроническая ревматическая болезнь сердца, травматическое повреждение ЦНС), лица старше 70 лет.

У всех участников исследования использован метод геномного скрининга ОНП.

В исследование было включено 194 больных с ишемическим инсультом (табл. 1) в возрасте от 21 года до 70 лет (средний возраст 55,06 ± 9,40 года), из них 118 мужчин (средний возраст 54,56 ± 9,52 года) и 76 женщин (средний возраст 55,84 ± 9,23 года).

Таблица 2

Распределение женщин с ишемическим инсультом с учетом клинического подтипа

| Подтип | n | % |
|---------------------|----|-------|
| Атеротромботический | 52 | 77.6 |
| Кардиоэмболический | 0 | 0 |
| Лакунарный | 15 | 22.4 |
| Итого... | 67 | 100.0 |

В табл. 2 согласно патогенетической классификации TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) представлено распределение женщин с ишемическим инсультом по клиническим подтипам.

Были также зарегистрированы гемодинамические подтипы, патогенетические и другие редкие факторы (9 случаев), приведшие к ишемическому инульту, в расчеты данные подтипы не включены.

В табл. 3 представлено распределение факторов риска у пациентов основной группы с учетом пола и возраста.

У больных основной группы учитывалось наличие факторов риска, таких как ГБ, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных сосудов, толщина слоя интима-медиа (ТИМ), ранее перенесенные инульты в анамнезе.

Контрольная группа была сформирована ФГБНУ «НИИТПМ» в ходе международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН. Всеми участниками исследования было подписано информированное согла-

Таблица 3

Половозрастная характеристика больных с ишемическим инсультом с учетом факторов риска

| Фактор риска | Пол | N | Возраст, годы $M \pm \sigma$ | Min-max | [Me; Q ₂₅ – Q ₇₅] |
|-------------------------------------|----------|-----|---------------------------------|---------|--|
| ГБ в анамнезе (n = 160) | Мужчины | 72 | 55.19 ± 8.54 | 29–70 | 56 [50.00; 62.00] |
| | Женщины | 88 | 57.17 ± 7.13 | 34–70 | 59 [52.00; 62.00] |
| | Итого... | 160 | 55.95 ± 8.07 | 29–70 | 57 [50.00; 62.00] |
| ТИМ > 0.9 (n = 152) | Мужчины | 78 | 53.18 ± 9.25 | 28–70 | 54 [50.00; 60.00] |
| | Женщины | 74 | 52.78 ± 12.01 | 21–70 | 54 [49.00; 62.00] |
| | Итого... | 152 | 53.05 ± 10.10 | 21–70 | 54 [49.75; 60.25] |
| Дислипидемия (n = 153) | Мужчины | 83 | 55.85 ± 7.98 | 29–70 | 56 [50.00; 62.00] |
| | Женщины | 70 | 57.61 ± 6.92 | 34–70 | 59 [53.00; 62.00] |
| | Итого... | 153 | 56.55 ± 7.60 | 29–70 | 58 [51.00; 62.00] |
| Наличие ОНМК в анамнезе (n = 36) | Мужчины | 19 | 47.08 ± 1.26 | 25–59 | 47,5 [40.25; 55.75] |
| | Женщины | 17 | 48.71 ± 9.29 | 28–63 | 51 [43.75; 53.25] |
| | Итого... | 36 | 47.68 ± 9.82 | 25–63 | 49.5 [43,75; 55] |

Сравнительная характеристика групп по возрасту

| Группа | Средний возраст, годы | Возраст, годы | | Квартили | | | p |
|-------------|-----------------------|---------------|-----|----------|------|------|-------|
| | M ± σ | Max | Min | 25 % | 50 % | 75 % | |
| Основная | 54.73 ± 10.07 | 70 | 21 | 50.0 | 56.0 | 62.0 | 0.255 |
| Контрольная | 54.94 ± 6.64 | 69 | 45 | 49.0 | 54.0 | 60.0 | 0.255 |

сие. Программа исследования включала: измерение артериального давления (АД), антропометрию (рост, масса тела, объем талии, бедер), социально-демографические характеристики, опрос о курении, употреблении алкоголя (частота приема и типичная доза), оценку уровня физической активности, липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения, согласно опроснику (ROSE), электрокардиографию (ЭКГ) покоя в 12 отведениях.

Группа контроля включала в себя 50 здоровых женщин. В этой группе каждые 6 мес по данным двух и более исследований в течение нескольких лет с интервалом не менее 6 мес зафиксировано АД не выше «нормального». Сравнительная характеристика групп (основной и контрольной) по возрасту представлена в табл. 4.

Показатели характеристик основной и контрольной группы по возрасту указывают на возможность использования популяционных выборов при проведении сравнительного статистического анализа.

Результаты и обсуждение

Анализ группы больных женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом позволил установить статистически значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа АС в группе женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом – 51.9 ± 6.9 % по сравнению с женщинами контрольной группы – 28.0 ± 6.3 %, $p = 0.024$. Результаты приведены в табл. 5.

Следуя результатам, приведенным в таблице, можно предположить, что носительство гетерозиготного генотипа АС полиморфизма *rs1378942* гена *CSK* может быть сопряжено с возникновением атеротромботического подтипа ишемического инсульта у женщин.

Изучение данных исследований генотипов женщин с лакунарным инсультом и женщин контрольной группы показало, что ни по одному генотипу не выявлено статистически значимых различий. Данные приведены в табл. 6.

Частота носителей аллеля А гена *CSK* среди женщин с лакунарным ишемическим инсультом составила 56.7 ± 9.0 %, в контрольной группе – 62.0 ± 4.9 %. Частоты носителей аллеля С гена

Таблица 5

Частота распределения генотипов и аллелей полиморфизма *rs1378942* гена *CSK* среди женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом и женщин контрольной группы

| Генотипы | Женщины с ишемическим атеротромботическим инсультом (n = 52) | | Контрольная группа (n = 50) | | p |
|----------------|--|------------|-----------------------------|------------|-------|
| | n | % ± m | n | % ± m | |
| AA | 16 | 30.8 ± 6.4 | 24 | 48.0 ± 7.1 | 0.114 |
| AC | 27 | 51.9 ± 6.9 | 14 | 28.0 ± 6.3 | 0.024 |
| CC | 9 | 17.3 ± 5.2 | 12 | 24.0 ± 6.0 | 0.555 |
| Аллели: | | | | | |
| Аллель А | 59 | 56.7 ± 4.9 | 62 | 62.0 ± 4.9 | 0.533 |
| Аллель С | 45 | 43.3 ± 4.9 | 38 | 38.0 ± 4.9 | 0.533 |
| ОШ; 95 % ДИ ОШ | 0.804; 0.459–1.407 | | | | |
| Генотип AA | 16 | 30.8 ± 6.4 | 24 | 48.0 ± 7.1 | 0.075 |
| Генотипы AC+CC | 36 | 69.2 ± 6.4 | 26 | 52.0 ± 7.1 | 0.075 |
| ОШ; 95 % ДИ ОШ | 0.481; 0.214–1.081 | | | | |

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с контрольной группой.

Частота распределения генотипов и аллелей rs1378942 гена CSK среди женщин с лакунарным ишемическим инсультом и женщин контрольной группы

| Генотипы | Женщины с лакунарным ишемическим инсультом (n = 15) | | Контрольная группа (n = 50) | | p |
|----------------|---|-------------|-----------------------------|------------|-------|
| | n | % ± m | n | % ± m | |
| AA | 5 | 33.3 ± 12.2 | 24 | 48.0 ± 7.1 | 0.480 |
| AC | 7 | 46.7 ± 12.9 | 14 | 28.0 ± 6.3 | 0.630 |
| CC | 3 | 20.0 ± 10.3 | 12 | 24,0 ± 6,0 | 0.979 |
| Аллели: | | | | | |
| Аллель А | 17 | 56.7 ± 9.0 | 62 | 62.0 ± 4.9 | 0.755 |
| Аллель С | 13 | 43.3 ± 9,0 | 38 | 38.0 ± 4.9 | 0.755 |
| ОШ; 95 % ДИ ОШ | 0.801; 0.350–1.833 | | | | |
| Генотип AA | 5 | 33.3 ± 12.2 | 24 | 48.0 ± 7.1 | 0.316 |
| Генотипы AC+CC | 10 | 66.7 ± 12.2 | 26 | 52.0 ± 7.1 | 0.316 |
| ОШ; 95 % ДИ ОШ | 0.542; 0.162–1.814 | | | | |

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с контрольной группой.

CSK распределились следующим образом: женщины с лакунарным ишемическим инсультом – 43.3 ± 9.0 %, контрольная группа – 38.0 ± 4.9 %.

Таким образом, в результате анализа исследования полиморфизма гена CSK rs1378942 выявлено преобладание носителей гетерозиготного генотипа AC в группе женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом по сравнению с женщинами контрольной группы, что дает право думать о роли данного полиморфизма в развитии изучаемой нами социально значимой патологии и указывает на актуальность дальнейшего исследования этого возможного сопряжения.

Литература

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал*. 2012; 5: 6-11 [Shalnova S.A., Konradi A. O., Karpov Yu.A., Kontsevaya A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Khudyakov M.B., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study «Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia. *Russian Journal of Cardiology*, no 5 (2012): 6-11 In Russian].

2. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика повторного инсульта: Практик. рекомендации. М., 2007. 48 с. [Fonyakin A.V., Geraskina L. A. Prevention of recurrent stroke: practical recommendations. Moscow, 2007. 48 p. In Russian].

3. Шальнова С.А., Деев Д.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (6): 5–10 [Shalnova S.A., Deev A.D. Mortality trends in Russia at the beginning of the 21st century (according to official statistics) // *Cardiovascular Therapy and Prevention*, no 6 (2011): 5-10 In Russian].

4. Кобылина О.В., Гехт А.Б., Фаворова О.О., Николаева Т.Я., Гусев Е.И. Генетические аспекты ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт»*. 2008; 23: 49–57 [Kobylina O.V., Gekht A.B., Favorova O.O., Nikolaeva T.Ya., Gusev E.I. S.S. Korsakov. Genetic aspects of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry. Supplement «Stroke»*. 2008; 23: 49–57 In Russian].

5. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». СПб.: Интермедика, 2000. 272 с. [Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashchenko T.E., Aseev M.V. The human genome and genes of «predisposition». Saint-Petersburg: Intermedica, 2000. 272 p. In Russian].

6. Глотов А.С., Баранов В.С. Генетический полиморфизм, мультифакторные болезни и долголетие. *Медицинская генетика*. 2007; 6 (4): 17-29 [Glotov A.S., Baranov V.S. Genetic polymorphism, multifactorial diseases and longevity. *Medical genetics*. 2007; 6 (4): 17-29 In Russian].

7. Бойцов С.А. Клинические и новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2009; 4: 41-48 [Boytsov S. A. Clinical and new risk factors for cardiovascular disease. *Topical issues of heart and vascular diseases*. 2009; 4: 41–48 In Russian].

8. Верещагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебробазиллярной системе. *Consilium medicum*. 2001;

- 15: 56-69 [Vereshchagin N.V. Circulatory insufficiency in the vertebrobasilar system. *Consilium medicum* 2001; 15: 56-69 In Russian].
9. Ковалева Е.В., Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В. Генетические предикторы ишемического инсульта: современные представления. *Фундаментальные исследования*. 2013; 9-4: 661-664 [Kovaleva E.V., Doronin B.M., Morozov V.V., Seryapina Yu.V. Genetic predictors of ischemic stroke: modern views. *Fundamental research*. 2013; 9-4: 661-664 In Russian].
10. Пузырев В.П., Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Голубенко М.В., Брагина Е.Ю., Назаренко М.С., Тарасенко Н.В., Гончарова И.А., Рудко А.А., Еремина Е.Р., Фрейдin М.Б., Маркова В.В., Боткина О.Ю., Половкова О.Г., Жейкова Т.В., Ан А.Р. Анализ мультилокусных генотипов, гаплотипов и оценка параметров неравновесия по сцеплению по полиморфным вариантам генов-кандидатов многофакторных заболеваний в сибирских популяциях. *Медицинская генетика*. 2011; 10: 36-48 [Puzyrev V.P., Kucher A.N., Babushkina N.P., Golubenko M.V., Bragina E.Y., Nazarenko M.S., Tarasenko N.V., Goncharova I.A., Rudko A.A., Eremina E.R., Freidin M.B., Markova V.V., Botkina O.Y., Polovkova O.G., Zheykova T.V., An A.R. Analysis of multilocus genotypes, haplotypes and evaluation of the parameters of disequilibrium in linkage by polymorphic variants of candidate genes of multifactorial diseases in Siberian populations. *Medical Genetics*. 2011; 10: 36-48. In Russian].
11. Евзельман М.А., Климушкин Е.В., Жучкова Е.В. Генетика инсульта. Ученые записки Орловского государственного университета. Серия «Естественные, технические и медицинские науки». 2009; 4: 50-53 [Evzel'man M.A., Klimushkin A.S., Zhuchkova E.V. Scientific. Genetics of stroke notes of Orel state university. Series: Natural, technical and medical sciences. 2009; 4: 50-53. In Russian].
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Гены и цереброваскулярная патология (гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение «Инсульт»*. 2009; 109 (5): 77-85 [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Nikonov A.A. S.S. Korsakov. Genes and cerebrovascular pathology (genes and nucleotide polymorphisms in certain types of physiological changes and pathological processes). *Journal of Neurology and Psychiatry. Supplement «Stroke»*. 2009; 109 (5): 77-85 In Russian].
13. Платунова И.М., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Прокопенко С.В., Никулин Д.А. Роль гена CSK в развитии ишемического инсульта. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25913>. [Platunova I.M., Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Prokopenko S.V., Nikulin D.A. / The role of the CSK gene in the development of ischemic stroke. *Modern problems of science and education*, no 6 (2016). <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25913> (accessed May 17, 2018). In Russian].
14. Шибилова М.У. Особенности генетической предрасположенности к ишемическому инсульту. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2013; 5: 78-88 [Shibilova M.U. Features of genetic predisposition to ischemic stroke. *Journal of neurology, psychiatry and neurosurgery*. 2013; 5: 78-88 In Russian].
15. Cho Y.S., Go M.J., Kim Y.J., Heo J.Y., Oh J.H., Ban H.J., Yoon D., Lee M.H., Kim D.J., Park M., Cha S.H., Kim J.W., Han B.G., Min H., Ahn Y., Park M.S., Han H.R., Jang H.Y., Cho E.Y., Lee J.E., Cho N.H., Shin C., Park T., Park J.W., Lee J.K., Cardon L., Clarke G., McCarthy M.I., Lee J.Y., Lee J.K., Oh B., Kim H.L. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nature Genetics*. 2009; 41 (5): 527-534.
16. Brass L.M., Shaker L.A. Family History in patients with transient ischemic attack. *Stroke*. 1991; 22 (7): 837-841.
17. Brookes A.J. The essence of SNPs. *Gene*. 1999; 234 (2): 177-186.

Для корреспонденции/ Corresponding author
Григорьев Евгений Александрович / Grigorev Evgeniy
Ham-87@bk.ru

Психические расстройства при тяжелых повреждениях головного мозга как факторы, снижающие реабилитационный потенциал. Лекция

Л.В. Олексенко

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

Mental disorders in severe brain damage as factors that reduce rehabilitation potential. Lecture

L.V. Oleksenko

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Аннотация

Статья посвящена одному из важнейших вопросов, связанных с изучением психических расстройств при тяжелых повреждениях головного мозга, - факторам, снижающим реабилитационный потенциал. В статье дано понятие травматического поражения мозга; обозначены причины травматического поражения мозга, описаны основные психические расстройства, возникающие при тяжелых повреждениях головного мозга.

Ключевые слова: травматическое поражение головного мозга, травматическая астения (церебрастения), травматическая энцефалопатия, травматическое слабоумие, травматическая эпилепсия, эндоморфные психозы, реабилитация.

Abstract

The article is devoted to one of the most important issues related to the study of mental disorders in severe brain damage - factors that reduce the rehabilitation potential. The article gives the concept of traumatic brain damage, identifies the causes of traumatic brain damage; describes the main mental disorders that occur in severe brain damage.

Key words: traumatic brain injury, traumatic asthenia (cerebrasthenia), traumatic encephalopathy, traumatic dementia, traumatic epilepsy, endomorphic psychoses, rehabilitation.

Несмотря на развитие современных технологий оказания помощи больным, получившим черепно-мозговую травму (ЧМТ), к сожалению, еще много людей погибают или становятся инвалидами в результате перенесенной травмы головного мозга. А.С. Артюшкевич и соавт. (1999) и другие авторы указывают, что смертность при тяжелой травме мозга достигает 50-60%, при этом 25-50% пострадавших с тяжелым травматическим поражением головного мозга погибают на месте происшествия или по дороге в больницу [1-6]. Ю.В. Алексеенко, Р.Н. Протас (1995) [7] подтверждают эти данные, указывая, что летальность при всех формах тяжелой ЧМТ составляет до 30%. Е.И. Гусев и др. (2000) [8] приводят данные, согласно которым в России от всех форм ЧМТ ежегодно погибает около 10% пострадавших и еще столько же становятся инвалидами.

В отдаленном периоде после ЧМТ активно проявляются последствия не только тяжелой, но и среднетяжелой, и даже легкой травмы головного мозга, зачастую приводящие к инвалидизации человека. К снижению реабилитационного потенциала при травматическом поражении головного мозга приводят и психи-

ческие расстройства, часто сопутствующие данному заболеванию.

В статье обсуждаются следующие вопросы: 1) понятие травматического поражения мозга; 2) причины травматического поражения мозга; 3) психические расстройства, возникающие при тяжелых повреждениях головного мозга.

Несмотря на то, что головной мозг заключен в мягкие оболочки и находится в цереброспинальной жидкости, он не полностью защищен от инерционных ударов о внутреннюю поверхность черепа. При переломе же черепа мозг может быть поврежден осколками костей.

Травматическое поражение головного мозга вызывается сильными ушибами головы, пулевыми и осколочными ранениями, что может привести к остановке дыхания или параличу сердечной деятельности. Контузии головного мозга могут сопровождаться судорогами, параличами, понижением чувствительности, поражением слуха и зрения. Проявление последствий травмирования может произойти и в более поздний период - позднее кровоотечение, эпилептический припадок, нарушение дыхания, нарушение сердечной деятельности, нервной регуляции и др.

По данным НИИ им. Н.В.Склифосовского, в России основными причинами травм головного мозга являются падение с высоты роста (как правило, в нетрезвом состоянии) и повреждения, полученные в ходе действий криминального характера. Суммарно на долю лишь этих двух факторов приходится около 65% случаев. Еще около 20% составляют дорожно-транспортные происшествия и падения с высоты. Эта статистика отличается от мировой, в которой на долю ДТП приходится половина травм головного мозга. В целом в мире ежегодно получают травмы головного мозга 200 человек из 10 000, и эти цифры имеют тенденцию к росту [9].

Выделяют следующие стадии последствий ЧМТ: начальную (наступает сразу после получения травмы), острую (длительностью до 6 нед), позднюю и отдаленную. Повреждения головного мозга способны годами оказывать влияние на эмоционально-психическое состояние человека, работу его внутренних органов и жизненно важных систем.

Период реабилитации после травмы необходим для того, чтобы максимально вернуть пациенту утраченные из-за травмы функции и подготовить его к дальнейшей жизни.

Международными стандартами предлагаются следующие меры по реабилитации после травмы головного мозга:

1. Нейропсихологическая коррекция - для восстановления памяти, внимания и контроля над эмоциями.

2. Медикаментозная терапия - для восстановления кровообращения головного мозга.

3. Логопедические занятия.

4. Разные виды психотерапии [10].

5. Аква-терапия, стабилотметрия, PNF-терапия - для компенсации двигательных нарушений [11].

6. Физиотерапия (магнитотерапия, транскраниальная терапия) — для стимуляции мозговой деятельности.

7. Диетическое питание — для снабжения клеток мозга всеми необходимыми аминокислотами.

8. Обеспечение физического комфорта и внимательный сестринский уход.

9. Семейное консультирование — для создания обстановки взаимопонимания в семье (цит. по [9]).

Оптимальный срок начала реабилитационного лечения — 3–4 нед с момента получения травмы головы. Наибольших успехов в восстановлении можно достичь в последующие 1,5–2 года после выписки из стационара, в дальнейшем прогресс будет замедляться [9].

Разнообразные последствия травмы головного мозга могут проявляться в ходе ее лечения, в

реабилитационный (до полугода) и отдаленный период (как правило, до двух лет, но возможно и дольше). Прежде всего это психические и вегетативные дисфункции, которые способны осложнить больному всю дальнейшую жизнь: изменения чувствительности, речи, зрения, слуха, подвижности, расстройства памяти и сна, спутанность сознания [12]. Возможно развитие посттравматических форм эпилепсии, болезни Паркинсона, атрофии мозга. Чем тяжелее травма, тем больше негативных последствий она за собой несет. Многое зависит не только от правильного лечения, но и от реабилитационного периода, когда больной постепенно возвращается к обычной жизни и есть возможность вовремя отследить начало посттравматических заболеваний, чтобы начать их лечение.

По степени тяжести ЧМТ подразделяются на травмы легкой степени тяжести (сотрясение, ушиб легкой степени), средней степени (ушиб средней степени) и тяжелой степени (ушиб тяжелой степени, сдавление головного мозга, диффузное аксональное повреждение).

При ЧМТ легкой степени неврологические симптомы отмечаются на протяжении 2–3 нед и проходят в основном самостоятельно. При ЧМТ средней тяжести выявляются нарушения психической деятельности и преходящие расстройства жизненно важных функций.

Психические расстройства при ЧМТ принято соотносить с соответствующими этапами развития травматического поражения [1]:

- 1) психические нарушения начального периода, проявляющиеся преимущественно расстройствами сознания (оглушение, сопор, кома) и последующей астенией;

- 2) подострые или затяжные психозы, возникающие непосредственно после травмы головного мозга в начальный и острый периоды;

- 3) подострые или затяжные травматические психозы, являющиеся, по сути, затяжными острыми психозами или впервые появляющиеся спустя несколько месяцев после травмы;

- 4) психические нарушения отдаленного периода ЧМТ (отдаленные, или резидуальные, последствия), появляющиеся впервые спустя несколько лет или же вытекающие из более ранних психических расстройств.

Среди психических нарушений отдаленного периода ЧМТ выделяют церебрастенический синдром, травматическую энцефалопатию, травматическую эпилепсию, травматическое слабоумие, эндоформные психозы.

1. Церебрастенический синдром (ЦАС, церебрастения) представляет собой сложный симпто-

комплекс, для которого характерны следующие признаки [1]:

- 1) быстрая утомляемость,
- 2) снижение работоспособности,
- 3) нарушения памяти,
- 4) нарушение концентрации внимания,
- 5) головные боли,
- 6) когнитивные нарушения,
- 7) раздражительность,
- 8) вегетативные нарушения,
- 9) эмоциональная лабильность.

Посттравматический ЦАС имеет некоторые особенности. Так, пациенты после ЧМТ отличаются повышенной возбудимостью и склонны к агрессивным поступкам. Также для них характерна гиперестезия.

После перенесенной травмы пациент долго помнит пережитые им страдания, отмечают повышенный уровень тревоги и беспричинное беспокойство и нарушения сна. Признаки церебральной астении могут возникнуть не сразу, а через несколько недель или месяцев после травмы, поэтому весь период выздоровления больной должен находиться под наблюдением. Большое значение имеет помощь и внимание со стороны родных и близких, которые могут сделать адаптацию к привычной жизни более комфортной.

По течению церебрастенические расстройства могут быть явными или скрытыми. Скрытый ЦАС представляет собой более опасный вариант. При явной форме все его симптомы хорошо выражены, поэтому такой пациент не остается без внимания специалистов, в то время как скрытое течение патологии нередко приводит к поздней диагностике, а больной длительное время пытается бороться с недугом самостоятельно, принимая его за стресс и переутомление.

2. Травматическая энцефалопатия

В зависимости от выраженности мозговых нарушений принято выделять три степени посттравматической энцефалопатии:

I — легкая, проявляющаяся минимальными расстройствами, которые внешне и при общении могут быть незаметны, однако сам больной ощущает утомляемость, может плохо спать, быть апатичным;

II степень — появляются признаки эмоциональной неустойчивости, снижается внимание и память, нередко бессонница, депрессивные расстройства, астения, которые носят периодический характер;

III степень — наиболее тяжелая и неблагоприятная, сопровождается явной неврологической

симптоматикой — судорогами, явлениями паркинсонизма, нарушениями координации, парезами, когнитивными расстройствами и т.д.

В диагнозе заболевания обязательно указываются глубина расстройств и характерные проявления (паралич, парез, деменция и др.). Посттравматическая энцефалопатия не имеет собственной рубрики в Международной классификации болезней, но ее код по МКБ-10 — T90.5 (последствия перенесенной черепно-мозговой травмы) (либо G93.8, куда входят некоторые уточненные заболевания головного мозга и может быть включена посттравматическая энцефалопатия).

Симптомы посттравматической энцефалопатии чрезвычайно разнообразны и укладываются в несколько синдромов [1]:

1. гипертензионно-гидроцефальный,
2. судорожный,
3. астеновегетативный,
4. вестибулопатия и паркинсонизм,
5. прогрессирующая деменция.

В зависимости от тяжести травмы симптомы могут быть едва заметными или выраженными в той или иной степени. Проявления также более выражены у больных с уже имеющимися сосудистыми поражениями (атеросклероз, гипертония), которые чаще диагностируются у пожилых людей.

Самой частой жалобой больных, перенесших тяжелые травмы головы, является краниалгия, не купирующаяся приемом привычных анальгетиков. При гидроцефальном синдроме головная боль беспокоит в утренние часы, а на высоте ее возможна рвота, не приносящая облегчения.

Постоянные головные боли, упадок сил, трудности с выполнением интеллектуальных задач усугубляют и без того нарастающую астению, провоцируют невротические расстройства. Характерно нарушение сна - бессонница, беспокойный сон с частыми пробуждениями, сонливость днем.

Нарушения вестибулярного аппарата вызывают непроизвольные движения, подергивания отдельных групп мышц, неустойчивость положения и шаткость походки, признаки паркинсонизма. К примеру, пациенту сложно начать движение, но приступив к нему, он уже с трудом может остановиться.

Аффективные расстройства при посттравматической энцефалопатии чаще всего представляют собой неглубокие злобно-раздражительные депрессии (дисфории), возникающие в конфликтной ситуации, при переутомлении, интеркуррентных заболеваниях, а также без видимого повода. Отмечаются также противоположные состояния благодушно-приподнятого настроения (эйфория) с легковесностью суждений, некритич-

ностью, малой продуктивностью, расторможенностью влечений, алкоголизацией. Длительность состояния измененного настроения колеблется от нескольких часов до нескольких месяцев, но, как правило, исчисляется днями. Состояния эйфории более продолжительны, чем депрессия.

Одним из ранних симптомов поражения мозга после травмы считаются когнитивные расстройства. Выявляется снижение внимания и памяти. Новая информация воспринимается и запоминается с большим трудом. Также существенно страдает способность к самоанализу, отмечается снижению самокритики, отсутствие воли. При тяжелой степени энцефалопатии эти симптомы вызывают необходимость признания больного инвалидом.

Тяжелым проявлением посттравматической энцефалопатии становится судорожный синдром. Судороги могут быть генерализованными, с потерей сознания, не всегда поддаются медикаментозному лечению и сами по себе способствуют еще большим структурным изменениям нервной ткани [9].

Практически у всех пациентов с травматической энцефалопатией выявляются соматовегетативные нарушения (потливость, чувство жара, гиперемия или выраженная бледность, тахикардия, расстройства стула, колебания артериального давления).

При тяжелой энцефалопатии больные нуждаются в постоянном наблюдении и уходе, поскольку ухудшение состояния сопровождается нарушением функции тазовых органов. Многие больные часто отказываются от еды или теряют способность принимать пищу, что приводит к истощению.

3. Травматическая эпилепсия развивается вследствие наличия локальных рубцовых изменений в головном мозге, чаще всего ее причиной являются открытые травмы черепа, а также ушибы и контузии мозга. Возникают припадки джексоновского типа, генерализованные судорожные пароксизмы.

У.Пенфилд (1949) и некоторые другие авторы черепно-мозговую травму относят к числу ведущих этиологических факторов эпилепсии у взрослых [13]. По материалам психоневрологических диспансеров, из 932 детей с начальными формами эпилепсии черепно-мозговая травма отмечена у 206 (22,1%), из 1102 взрослых — у 272 (24,7%). Таким образом, травматический фактор у детей и взрослых примерно в одинаковом проценте случаев является причиной эпилепсии. Согласно исследованиям М. Цветковой и В. Милева (1965), которые провели анализ травматической эпилепсии по всем лечебно-профилактическим учреждениям Болгарии, в настоящее время черепно-

мозговые травмы среди этиологических факторов эпилепсии составляют 12% случаев (цит. по [7]). Б. М. Кроль (1936), И. Стоименов (1964) и другие авторы существенное значение в этиологии эпилепсии придают родовым травмам. По данным диспансеров, главной причиной травматической эпилепсии в 83,3% случаев является постнатальная травма (цит. по [7]).

4. Травматическое слабоумие

Даже сравнительно мягкая травма может привести к нарушению когнитивных процессов и даже слабоумию. Особенности этого процесса в значительной степени зависят от локализации травмы.

Основными симптомами заболевания являются следующие:

- оцепенение;
- тремор, который присутствует в состоянии покоя;
- замедление движений (брадикинезия);
- снижение активности;
- ограничение или полное отсутствие мимики;
- речь, которая напоминает однообразный бред;
- проблемы поддержания правильной осанки тела;
- жесткость мышц (так называемая спастичность);
- нарушения памяти;
- проблемы с концентрацией внимания;
- замедление мыслительных процессов;
- раздражительность;
- импульсивное поведение;
- перепады настроения;
- бессонница;
- агрессия и враждебность;
- головные боли;
- усталость;
- апатия.

При травме головы, ведущей к слабоумию, пациент может испытывать вышеперечисленные симптомы в любых комбинациях. Некоторые появляются раньше, а другие позже. Зависят прежде всего от того, какая область мозга повреждена, характера повреждений и силы удара. Обычно первые симптомы болезни проявляются уже в первый месяц после травмы.

Диагностика деменции, причиной которой являются травмы, заключается прежде всего в сборе анамнеза, который позволяет определить все детали, касающиеся травмы, характер, состояние пациента, симптомы, а также любые формы лечения, которые были приняты с момента травмы.

5. Эндормные психозы

В отдаленном периоде черепно-мозговой травмы могут наблюдаться эндормные психозы: аффективные и бредовые.

Аффективные психозы протекают в виде монополярных маний или депрессий, причем чаще наблюдаются маниакальные состояния. Психоз характеризуется острым началом, типично чередование эйфории с гневливостью, мориоподобным дурашливым поведением. Маниакальному состоянию часто предшествуют экзогенные факторы (интоксикации, повторные травмы, оперативное вмешательство, соматическая болезнь).

Депрессивные состояния могут быть спровоцированы психическими травмами. В состоянии, кроме тоскливости, наблюдаются тревога, ипохондрические переживания с дисфорической оценкой своего состояния и окружающего.

Бредовые психозы представляют собой сборную группу. Выделяют галлюцинаторно-бредовые и паранойяльные психозы. Деление это условно, так как имеются различные переходные состояния.

Галлюцинаторно-бредовый психоз обычно возникает остро на фоне отчетливых проявлений травматической энцефалопатии с апатическими расстройствами. Провоцируют психоз соматические болезни [14], хирургические операции. В ряде случаев развитию психоза предшествует сумеречное состояние сознания. Бредовая система отсутствует, бред конкретный, простой, галлюцинации истинные, психомоторное возбуждение сменяется заторможенностью, аффективные переживания обусловлены бредом и галлюцинациями.

Паранойяльные психозы развиваются чаще у мужчин спустя много (10 и более) лет после черепно-мозговой травмы, могут быть сходными с таковыми при соматических заболеваниях [15] и встречаются в зрелом и позднем возрасте. Типичны сверхценные и бредовые идеи ревности с сутяжными и кверулянтскими тенденциями. При этом наличие в преморбиде паранойяльных черт не обязательно. Течение паранойяльного психоза коррелирует с изменениями личности, ригидностью и аффективной насыщенностью переживаний, застреванием на аффективных отрицательных ситуациях. Паранойяльные идеи ревности могут усложняться паранойяльными идеями ущерба, отравления, преследования. Развитие психоза принимает хроническое течение и сопровождается формированием психоорганического синдрома [16].

Выводы

1. При травматическом поражении головного мозга одним из обязательных условий полноценно-

го восстановления является медицинская реабилитация пациентов. Реабилитационная группа может включать в себя врачей или медсестер, специалистов по нейропсихологии и др. Существующие на данный момент обширные исследования показывают, что реабилитация играет очень важную роль в восстановлении поврежденных или утраченных в результате травматического повреждения мозга функций.

2. Реабилитационный период необходим для того, чтобы максимально вернуть пациенту утраченные из-за травмы функции и подготовить его к дальнейшей жизни.

3. Разнообразные последствия травмы головного мозга могут проявляться в ходе ее лечения, в реабилитационный и отдаленный период. Прежде всего, это психические и вегетативные дисфункции, которые способны осложнить больному всю дальнейшую жизнь: изменения чувствительности, речи, зрения, слуха, подвижности, расстройства памяти и сна, спутанность сознания.

4. Основными психическими расстройствами в отдаленном периоде ЧМТ считаются травматическая астения (церебрастения), травматическая энцефалопатия, травматическая эпилепсия, травматическое слабоумие и эндогенормные психозы.

Литература

1. Артюшкевич А.С., Яхницкая Л.К., Котлярова И.И., Король И.М., Олешкевич А.Ф., Олешкевич Ф.В. Травмы головы и шеи. Справочник. Изд-во Беларусь, 1999, 296 с. [Artyushkevich A.S., Yakhnitskaya L.K., Kotlyarova I.I., Korol' I.M., Oleshkevich A.F., Oleshkevich F.V. Injuries to the head and neck. Reference book Publishing house: Belarus, 1999, 296 p. In Russian].
2. Бабиченко Е.И., Хурина А. С. Повторная закрытая черепно-мозговая травма. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1982. 141 с. [Babichenko E.I., Khurina A. S. Repeated closed traumatic brain injury. Saratov. Saratov University, 1982, 141p. In Russian].
3. Черепно-мозговая травмы: Клиническое. руководство. Под. ред. Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б., Потанова А.А. М.: Антитор, 1998. 438 с. [Cranio-cerebral injury: Clinical. guide. Ed. Kononov A.N., Likhterman L.B., Potapov A.A. Moscow: Antidor, 1998. 438 p. In Russian].
4. Лихтерман Л.Б., Корниенко В.Н., Потанов А.А. Черепно-мозговая травма: прогноз, течение и исходы. М.: Книга ЛТД, 1993. 329 с. [Likhterman LB, Kornienko VN, Potapov, AA Cranio-cerebral injury: prognosis, course and outcomes. M.: LTD Book, 1993. 329 p. In Russian].
5. Травмы головы и шеи: Справочник для врачей. Составитель Шершень Г.А. Минск : Беларусь, 1999. 294 с. [Head and Neck Injury: A Handbook for physicians. Compiled by Shershen' GA - Minsk: Belarus, 1999. 294 p. In Russian].

6. Филимонов, Б. А., Кагков, И. А., Амьеславский, В. Г. Региональная нейротравматологическая служба: критический анализ, перспективы улучшения качества диагностической и лечебной помощи при тяжелой черепно-мозговой травме: Материалы II съезда нейрохирургов России. СПб.: Питер, 1998. 117 с. [Filimonov, BA, Kagkov, IA, Amyeslavsky, VG Regional Neurotraumatology Service: Critical Analysis, Prospects for Improving the Quality of Diagnostic and Medical Aid in Severe Craniocerebral Trauma./ Proceedings of the 2-nd Congress of Neurosurgeons of Russia. St. Petersburg. : Peter, 1998. 117 p. In Russian].
7. Алексеев Ю.В., Протас Р.Н. Диагностика и лечение черепно-мозговой травмы: Учебное пособие. Витебск: Витебский медицинский институт, 1995. 80 с. [Aleksenko Yu.V., Protas R.N. Diagnosis and treatment of craniocerebral trauma: A manual. Vitebsk: Vitebsk Medical Institute, 1995. 80 p. In Russian].
8. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Мартынов М.Ю. (ред.) Избранные лекции по клинической генетике отдельных неврологических заболеваний: Лекции. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2006. 143 с. [Gusev E.I., Boiko A.N., Martynov M.Yu.(ed.) Selected lectures on the clinical genetics of certain neurological diseases: Lectures. M.: Pirogov RNRMU, 2006. 143 p. In Russian].
9. Основные принципы и задачи профилактики невропсихических заболеваний. В.М. Банщиков, И.А. Бергер, Т.И. Гольдовская, Е.С.Ремезова. М., 1958. 49 с. [Basic principles and tasks of neuropsychiatric diseases prevention. V.M. Bانشchikov, I.A. Berger, T.I. Gol'dovskaya, E.S. Remezova. M. In Russian].
10. Соколова Е.Т. Психотерапия: учебник и практикум для бакалавриата, специалитета и магистратуры. 5-е изд., испр. и доп. М. : Изд-во Юрайт, 2018. 359 с. [Sokolova E.T. Psychotherapy: a textbook and a workshop for undergraduate, specialist and master's degree. 5-th ed., Rev. and additional. M.: Uright Publishing House, 2018. 359 p. In Russian].
11. Попов С.Н., А.А. Бирюков, Н.М. Валеев Физическая реабилитация больных, при сотрясении мозга. М.: Феникс, 2004. 19 с. [Popov S.N., Biryukov A.A., Valeev N.M. Physical rehabilitation of patients with concussion. Moscow: Phoenix 2004. 19 p. In Russian].
12. Доброхотова Т.А. Нейропсихиатрия. М.: БИНОМ, 2006. 304 с. [Dobrokhotova TA Neuropsychiatry. M.: BINOM, 2006. 304 p. In Russian].
13. Пенфилд У. Эпилепсия и мозговая локализация [Текст] : Патофизиология, лечение и профилактика эпилептических припадков. Вилдер Пенфилд и Теодор Эрикссон; Гл. 14 сост. Герберт Г. Джеспер. Пер. [с англ.] проф. С.С.Брюсовой. Под ред. чл.-кор. акад. наук СССР, действ. чл. АМН СССР проф. Н. И. Гращенкова. М.: Медгиз, 1949 (тип. М-118). 452 с. [Penfild U. Epilepsy and cerebral localization [Text]: Pathophysiology, treatment and prevention of epilepsy. seizures. Wilder Penfield and Theodore Erickson; Ch. 14 originator Herbert G. Jesper; Transl. [English] prof. SS Bryusova. N. I. Grashchenkov (ed.). [Moscow]: Medgiz, 1949 (tip. M-118). 452 p. In Russian].
14. Выборных Д.Э., Иванов С.В., Савченко В.Г. Соматогенные и соматогенно спровоцированные психозы при онкогематологических заболеваниях. Типология и терапия соматогенных психозов при онкогематологических заболеваниях. Терапевтический архив. 2007; 79 (10): 61–66 [Vybornykh D.E., Ivanov S.V., Savchenko V.G. Somatogenic and somatogenically provoked psychoses in oncohematological diseases. Typology and therapy of somatogenic psychoses in oncohematological diseases. Therapeutic archive. 2007; 79 (10): 61-66. In Russian].
15. Дробизhev М.Ю., Выборных Д.Э. Сутяжные нозогенные реакции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1999; 99 (12): 17–23 [Drobizhev M.Yu., Vybornykh D.E. Litigious adjustment disorders. Journal of Neurology and Psychiatry after S.S.Korsakov. 1999; 99 (12): 17-23. In Russian].
16. Коркина М.В. Лакосина Н.Д., Личко А.Е. Психиатрия. М.: Медицина, 1995. 608 с. [Korkina M.V. Lakosina ND, Lichko A.E. Psychiatry. M.: Medicine. 1995. 608 p. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Олексенко Лада Валерьевна/Olexenko Lada
lada_oleksenko@mail.ru

Применение эпидуральных блокад в лечении боли в нижней части спины с радикулярным компонентом. Обзор

В.Д. Ткаченко¹, Н.В. Михайлова^{1,2}, И.В. Портнягин³, В.И. Шмырев^{1,4}, Е.Е. Беляева⁵

¹ФГУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ, Москва,

³ФБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы,

⁴ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

⁵ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

The use of epidural steroid injections (ESI) in the treatment of pain in the lower back with a radicular component. Review

V.D. Tkachenko¹, N.V. Mikhailova^{1,2}, I.V. Portniagin³, V.I. Shmyrev⁴, E.E. Belyaeva⁵

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Policlinic №2, Moscow, Russia,

³City clinical hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia,

⁴CCH with Outpatient Health Center Moscow, Russia,

⁵OBP, Moscow, Russia

Аннотация

Боль в нижней части спины, с иррадиацией и без, в течение жизни отмечает каждый человек. Очень часто консервативная терапия не приносит достаточного снижения уровня болевого синдрома, что в свою очередь приводит к большему применению обезболивающих препаратов и замедлению процесса выздоровления. Во всем мире набирают популярность интервенционные методы лечения болевого синдрома, в частности эпидуральные блокады. В обзоре представлены современные данные литературы о возможностях лечения боли в спине с использованием эпидурального введения глюкокортикостероидных препаратов с раствором местного анестетика, способах контроля инъекций, их безопасности, эффективности лечения, а также изменениях качества жизни пациента и фармакоэкономических показателях.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, эпидуральные блокады, дорсалгия, интервенционная терапия боли.

Abstract

Lower back pain, with irradiation or without, periodically during life marks every person. Very often conservative therapy does not bring a sufficient reduction in the level of pain syndrome, which in turn leads to greater use of pain medications and slowing the process of recovery. Throughout the world, interventional methods of treatment of pain syndrome, in particular epidural blockades, are gaining popularity. The review presents modern literature data on the possibilities of treating back pain with the use of epidural steroids, methods for controlling injections, their safety, the effectiveness of treatment, as well as changes in the patient's quality of life and pharmacoeconomic indicators.

Key words: pain in the lower back, epidural injections, dorsalgia, interventional pain therapy.

Боль - неприятное сенсорное и эмоциональное ощущение, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. Радикулярная боль - боль, иррадирующая по дерматому (сенсорное раздражение) вследствие компрессии, воспаления и / или повреждения нервного корешка спинного мозга, грыжи межпозвонкового диска, отека стеноза, спондилеза или перидурально-го фиброза [1–3].

По данным отечественных эпидемиологических исследований, 24,9 % активных обращений лиц трудоспособного возраста за амбулаторной помощью связано с болью в нижней части спины (БНС). В различных источниках литературы приводятся сведения о распространенности

БНС от 40 до 80 %. Распространенность хронической боли в спине варьирует от 15 до 45 % в различных странах. В частности, в американской популяции распространенность хронической боли в спине у людей трудоспособного возраста составляет 15%, а у пожилых людей — 27 % [1,2].

У 10–20 % пациентов трудоспособного возраста острая боль в спине трансформируется в хроническую, а у 25–30 % — рецидивирует в течение года. Данная группа пациентов характеризуется неблагоприятным прогнозом в плане выздоровления и на нее приходится около 80 % затрат здравоохранения, направленных на лечение боли в спине [1,2].

Боли в спине занимают четвертое место среди причин инвалидности в США, и ежегодные затраты на лечение превышают 100 млн долларов США [4].

Статьи, включенные в обзор, были отобраны по материалам PubMed, MEDLINE и Кокрейновской библиотеки. Особый акцент был сделан на отчетах о случаях заболевания, ретроспективных исследованиях, контролируемых испытаниях и клинических обзорах, опубликованных за последние 10 лет.

Эпидуральное пространство находится внутри позвоночного канала, между наружным и внутренним листками твердой мозговой оболочки на протяжении от большого затылочного до крестцового отверстия. Внешние границы включают в себя межпозвонокковые связки и кости, задняя продольная связка и тела позвонков расположены впереди, желтая связка и позвоночные пластинки расположены сзади, межпозвонокковое отверстие – сбоку. Нервные корешки из спинного мозга проходят в межпозвонокковое отверстие, окруженное твердой мозговой оболочкой на каждом позвонковом уровне. Эпидуральное пространство содержит жир, венозное сплетение, расположенное в латеральном и переднем эпидуральном пространстве. Преобладающее кровоснабжение спинного мозга состоит из одной передней и двух задних спинальных артерий, спинальные артериальные ветви проникают в твердую мозговую оболочку и проходят через межпозвонокковые отверстия, прилегающие к спинным нервным корешкам, до их продолжения в качестве корешковых артерий. Другие критические артерии, которые снабжают спинной мозг, проходят через эпидуральное пространство на различных уровнях позвоночника: артерия Адамкевича Th11-L1, артерия Деброж-Готгерона L5-S1 [5].

В месте компрессии корешка образуется воспалительный ответ, который проявляется в виде выброса различных биохимических медиаторов, включая лактат, фосфолипазу А2, цитокины, оксид азота, протеогликаны, которые являются основным компонентом болевого синдрома [6].

Согласно Российским рекомендациям для лечения болевого синдрома можно применять: все нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) [7], миорелаксанты (толперизон, тизанидин), антидепрессанты (дулоксетин, венлафаксин, амитриптилин), слабый опиоид - трамадол, а также занятия лечебной физкультурой (ЛФК). Во многих иностранных руководствах рекомендовано подключение эпидуральных инъекций местных анестетиков и глюкокортикостероидов [1,2]. Если консервативное лечение не приносит облегчения или нарастает неврологическая симптоматика, необходимо хирургическое вмешательство, которое

позволит уменьшить компрессию нервного корешка, но не воспалительный ответ.

Наиболее эффективным методом купирования воспаления на любом этапе лечения оказывается локальное инъекционное введение (блокада) лекарственного препарата, обладающего противовоспалительным и противоотечным действием, в очаг воспаления и устойчивого мышечного спазма [8,9], в случае перирадикулярного воспаления – эпидуральная блокада. Для проведения блокад используют различные группы глюкокортикостероидных препаратов, чаще всего метилпреднизолон 20 мг, дексаметазон 4 мг, триамцинолон 40 мг.

Эпидуральные инъекции являются одной из наиболее часто выполняемых процедур в Соединенных Штатах при лечении боли в пояснице и нижних конечностях, в частности, для лечения радикулопатий, в том числе обусловленных грыжей межпозвоноккового диска и/или спинальным стенозом [10]. Первая инъекция местного анестетика кокаина в эпидуральное пространство при боли в пояснице была выполнена Кушингом в 1901 г.

Одним из основных факторов, позволивших распространить этот вид вмешательств, является развитие технологий визуализации. Применение различных способов получения изображения значительно улучшило точность и безопасность этих вмешательств. Флюороскопию можно использовать для визуализации костных структур позвоночника, в настоящий момент это наиболее часто применяемая технология при проведении спинальных инъекций. Преимуществом этих манипуляций является возможность воздействия на конкретный уровень генератора боли [11]. При проведении эпидуральных блокад с использованием КТ-навигации значительно возрастает лучевая нагрузка, а также стоимость процедуры. Применение ультразвука не позволяет оценить распространение контрастного препарата внутри межпозвоноккового отверстия и позвоночного канала, что существенно ограничивает его применение, несмотря на явные преимущества с точки зрения возможности визуализации крупных сосудов.

Существует три основных методики доставки стероида в эпидуральное пространство: трансламинарный, каудальный и трансфораминальный доступ. Трансламинарный и каудальный доступ позволяют распространить стероидные препараты на несколько сегментов и может покрывать обе стороны спинномозгового канала. С помощью трансфораминального доступа игла помещается рядом с нервом, когда он выходит из позвоноч-

ника, и лекарство помещается в «нервную втулку». Затем лекарство перемещается вверх по волокну в эпидуральное пространство с одной стороны, что позволяет создать более высокую концентрацию препарата в зоне повреждения [9,12].

Незначительные осложнения, определяемые как побочные явления с быстрым регрессом, чаще всего вызваны физиологическими реакциями либо на процедуру инъекции, либо на препарат, но также могут быть результатом неправильного размещения иглы или нарушения техники выполнения процедуры. Вазовагальные реакции встречаются с большей частотой во время доставки препарата трансфораминальным (3,5%), чем каудальным (1,6%) или трансламинарным (0,70%) доступом, а также между трансламинарными инъекциями на шейном уровне (0,04-8%) по сравнению с поясничной областью (0-1%). Пункция твердой мозговой оболочки встречается редко, с аналогичными показателями для трансламинарного введения стероидных препаратов на шейном (1%) и поясничном (0,33-1%) уровнях. Постпункционная головная боль после эпидуральной инъекции зависит от размера и модели иглы и менее выражена у пожилых пациентов, а также при использовании атравматичных игл и под контролем флюороскопии.

Пневмоцефалия может возникать, когда небольшие объемы воздуха (<2 мл) вводятся интратекально во время проведения теста потери сопротивления. В отличие от постпункционной головной боли, которая обычно возникает через 24 ч, головные боли вследствие пневмоцефалии могут возникать сразу же после введения воздуха и иногда могут сопровождаться неврологической симптоматикой. Парестезии или корешковая боль при трансламинарных инъекциях на поясничном уровне возникают несколько чаще (13%), чем при инъекциях на шейном уровне (7%) [4].

Также описаны случаи головокружения, болей в желудке, повреждение корешка нерва с усилением боли в ноге, развитие асептического воспаления в позвоночнике или оболочках (менингит или абсцесс), образование гематомы в месте инъекции [12], синдром конского хвоста, параплегия и побочные эффекты, связанные с внутрисосудистым введением стероидов/местных анестетиков.

Согласно ретроспективным исследованиям, у пациентов, которым проводились эпидуральные инъекции глюкокортикостероидных препаратов, значительно снижалась выраженность болевого синдрома и отмечалась меньшая выраженность болевого синдрома в течение 12 мес. Болевой синдром по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при поступлении составлял 9,2 балла, через месяц

после проведенных блокад – 2,6 балла, через 12 мес – 4,6 балла [13].

В исследовании Kircelli и соавт. проводилось сравнение эффективности трансламинарных инъекций метилпреднизолона 20 мг и комбинированной методики в виде трансламинарного и каудального доступа. Оценка проводилась по ВАШ и опроснику качества жизни EuroQol five dimensions (EQ-5D). В результате при сравнении двух групп через 12 мес было выявлено, что болевой синдром по ВАШ был значительно менее выраженным, а качество жизни было выше в группе пациентов с применением комбинированной методики [13]. Таким образом, для достижения положительного результата необходимо проводить достаточное количество процедур, так как при однократном введении можно не достичь желаемого результата.

По данным M.C. Chang и соавт., у пациентов со стенозом межпозвоночного отверстия и радикулярным болевым синдромом применение трансфораминальной инъекции триамцинолона 40 мг позволило снизить выраженность болевого синдрома с 5-6 до 2-3,5 балла по ВАШ с сохранением эффективности в течение 3 мес [6].

В исследовании Seiji Ohtori, проводимом с применением эпидуральных блокад дексаметазона 4 мг в комбинации с местными анестетиками, у пациентов с радикулопатией L5, показано достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома по ВАШ с 8 до 3 баллов в течение 3 дней с сохранением эффективности до 4 нед [14].

Lewis и соавт. в своих статьях и обзорах, опубликованных Национальной службой здравоохранения и Программой оценки технологий здравоохранения, представили положительные результаты эпидуральных инъекций. В систематическом обзоре и экономической модели клинической и экономической эффективности стратегии лечения ишиаса показана эффективность эпидуральных инъекций кортикостероидных препаратов и хирургического лечения, также показано статистически значимое улучшение при применении эпидуральных инъекций [10].

При проведении фармакоэкономического анализа было выяснено, что эпидуральные инъекции были связаны с общим сокращением расходов на здравоохранение у пациентов с радикулитом на 16,4% в течение 2 лет, снижением затрат на пациентов с ишиасом на 7,56% и снижением затрат на пациентов с люмбаго на 4,67%. Применение блокад не было связано с сокращением расходов на стационар во время госпитализации, но амбулаторные расходы были снижены на 24,3% для пациентов с радикулитом, 12,7% для пациентов с ишиасом и 14,1% для пациентов с люмбаго [15].

Также после применения эпидуральных инъекций метилпреднизолона отмечено снижение дозировок противосудорожных и других обезболивающих препаратов [16], что в свою очередь уменьшает риск развития и выраженность побочных эффектов.

Заключение

При использовании эпидуральных инъекций глюкокортикостероидных препаратов существует возможность быстрее приступить к реабилитации пациента (занятия ЛФК), уделить больше внимания восстановлению поврежденной миелиновой оболочки, улучшению проводимости по нервному волокну с помощью витаминотерапии, антиоксидантных и метаболических препаратов. За счет локального использования высоких доз кортикостероидов уменьшается системное воздействие препарата, что значительно снижает риск проявления побочных эффектов. Также эпидуральные блокады могут быть альтернативой нейрохирургическому вмешательству, при отсутствии выраженного неврологического дефицита.

Снижение финансовых затрат на лечение достигается благодаря уменьшению количества принимаемых препаратов и уменьшению количества дней пребывания в стационаре, а при доступности дневного стационара возможно амбулаторное проведение манипуляций.

Литература

1. Денисов И.Н., Кандыба Д.В., Кузнецова О.Ю. Хроническая боль в спине. Клинические рекомендации, 2014 [Denisov I.N., Kandyba D.V., Kuznetsova O.Yu. Chronic pain in the back. Clinical recommendations, 2014. In Russian].
2. Подфучарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: GEOTAR-Media; 2014; 5: 176 [Podfucharova E.V., Yakhno N.N. Back pain. M.: GEOTAR-Media; 2014; 5: 176 In Russian].
3. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>.
4. Mark C Bicket, Krishnan Chakravarthy, David Chang & Steven P Cohen Epidural steroid injections: an updated review on recent trends in safety and complications. Pain Management. 5; 2: 129-146.
5. Hoefl M.A., Rathmell J.P., Monsey R.D., Fonda B.J. Cervical transforaminal injection and the radicular artery: variation in anatomical location within the cervical intervertebral foramina. Reg. Anesth. Pain Med. 2006; 31(3): 270–274.
6. Min Cheol Chang, MD and Dong Gyu Lee, MD. Outcome of Transforaminal Epidural Steroid Injection According to the Severity of Lumbar Foraminal Spinal Stenosis. Pain Physician. 2018; 21: 67-72.
7. Каратеев, А. Е., Насонов, Е. Л., Яхно, Н. Н., Ивашкин, В. Т., Чичасова, Н. В., Алексеева, Л. И., Карпов, Ю. А., Евсеев, М. А., Кукушкин, М. Л., Данилов, А. Б., Воро-

бьева, О. В., Амелин, А. В., Новикова, Д. С., Драпкина, О. М., Копенкин, С. С., Абузарова, Г. Р. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология, 2015; 1: 4-23 [Karateev, AE, Nasonov, EL, Yakhno, NN, Ivashkin, VT, Chichasova, NV, Alekseeva, LI, Karpov, Yu. A., Evseev, MA, Kukushkin, ML, Danilov, AB, Vorob'eva, OV, Amelin, AV, Novikova, DS, Drapkina, OM, Kopenkin, SS, Abuzarova, GR Clinical recommendations "Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". Modern rheumatology, 2015; 1: 4-23. In Russian].

8. Баринов А.Б. Жестикова М.Г. Современные методы эффективной терапии дорсалгий. Эффективная фармакотерапия 2015. Неврология; 2: 38-47 [Barinov A.B. Zhestikova M.G. Modern methods of effective dorsalgia therapy. Effective Pharmacotherapy 2015. Neurology; 2: 38-47. In Russian].

9. Steven D. Waldman, Atlas of common pain syndromes, 3rd edition, ELSEVIER, p. 238-241.

10. Laxmaiah Manchikanti, MD, Nebojsa Nick Knezevic, MD, PhD, Mark V. Boswell, MD, PhD, Alan D. Kaye, MD, PhD, and Joshua A. Hirsch, MD Epidural Injections for Lumbar Radiculopathy and Spinal Stenosis: A Comparative Systematic Review and Meta-Analysis. Pain Physician. 2016; 19: 365-410.

11. Wang, D. Curr Pain Headache Rep. Springer US 2018: 22 p.6. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0660-1>.

12. Girish P. Joshi, MBBS, MD How Important Is Evidence-Based Medicine in Epidural Injection for Low Back Pain? May 19, 2015. <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/interventional/injections/how-important-evidence-based-medicine-epidural-injection-low>.

13. Kircelli A., Cansever T., Yilmaz C. The influence of adjunctive caudal epidural steroid injection on the therapeutic effect of transforaminal epidural steroid injection. Neurol. India. 2018; 66: 90-95.

14. Ohtori S., Miyagi M., Eguchi Y. et al. Epidural administration of spinal nerves with the tumor necrosis factor-alpha inhibitor, etanercept, compared with dexamethasone for treatment of sciatica in patients with lumbar spinal stenosis: A prospective randomized study. Spine 2012; 37: 439-444.

15. Sun E., Darnall B., Baker L., Mackey S. Abstract #187. Do Epidural Steroid Injections Reduce Healthcare Spending for Patients with Low Back Pain? Evidence from the Marketscan® Database. Presented at: AAPM 2016. February 18-21.

16. C. Benjamin Ma., Epidural injections for back pain, 2017 <https://medlineplus.gov/ency/article/007485.htm>.

Для корреспонденции/Corresponding author
Ткаченко Василий Дмитриевич/ Tkachenko Vasilii
tkackenkovd@yandex.ru

Ведущие функциональные компоненты и клиническое значение торакалгических синдромов и безболевых торакальных дисфункций

А.С. Васильев¹, В.И. Шмырев^{1,2}, В.В. Васильева, Г.А. Васильева², Е.Н. Олейникова³
¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,
²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,
³ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва

Leading functional components and clinical relevance of thoracic pain syndromes and painless thoracic dysfunctions

A.S. Vasil'ev¹, V.I. Shmyrev^{1,2}, V.V. Vasil'eva, G.A. Vasil'eva², E.N. Olein'kova³
¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,
²CCH with Outpatient Health Center, Moscow, Russia,
³Polyclinic No 1 of, Moscow, Russia

Аннотация

Данная статья представляет собой лекцию, в которой обобщен длительный опыт изучения влияния торакалгических синдромов и безболевых торакальных дисфункций у больных с различной патологией. Описаны ведущие патогенетические и функциональные компоненты. Показаны их роль, клиническое значение и влияние на респираторную функцию грудной клетки, функционирование сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма. Отражены вопросы диагностики.

Abstract

This article represents a lecture of generalized experience studying influence of thoracic pain syndromes and painless thoracic dysfunctions in patients with various pathology. The leading pathogenetic and functional components are described. Their role, clinical value and influence on respiratory function of a thorax, functioning cardiovascular, nervous and other systems of an organism and questions of diagnostics are shown.

Наши многолетние (с 1993 г.) наблюдения показали, что в силу специфики узкопрофессиональной подготовки врачи достаточно часто недооценивают влияние торакалгических синдромов (ТАС) и безболевых торакальных дисфункций (БТД) на течение профильной и смежной патологии. Это обусловлено как отсутствием достаточной междисциплинарной подготовки врачей-интернистов (терапевтов, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов и др.) в области неврологии и мануальной медицины, так и аналогичным недостатком в части подготовки неврологов, мануальных терапевтов и остеопатов, в результате чего имеющийся у пациента патофизиологический комплекс значительной своей частью попадает в «разрыв» между профессиональными компетенциями различных специалистов.

Для понимания и адекватной оценки клинического значения торакальных биомеханических дисфункций врачу необходимо знать и учитывать специфику моторики данной области.

Важной особенностью является отличие в схеме движения верхних и нижних ребер (рис. 1.).

Так, верхние ребра фиксированы как сзади, так и спереди, поэтому движение (в пределах физиологических объемов) возможно по типу «ручки ведра», а нижние ребра имеют достаточно жесткую

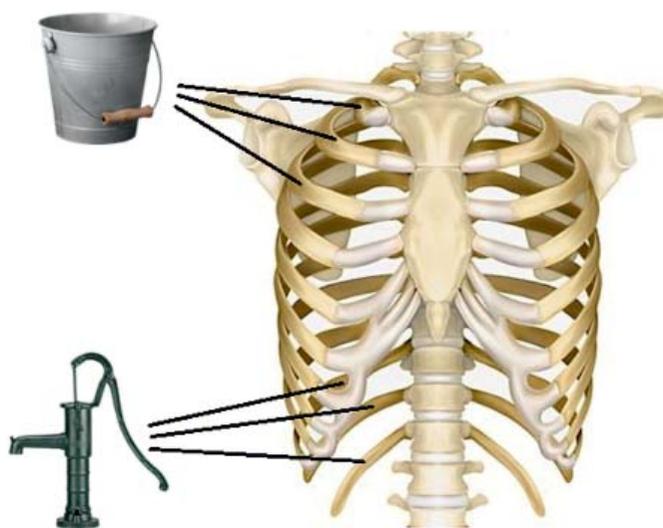


Рис. 1. Биомеханика ребер в норме. Верхние ребра движутся по типу «ручки ведра», нижние по типу «ручки насоса».

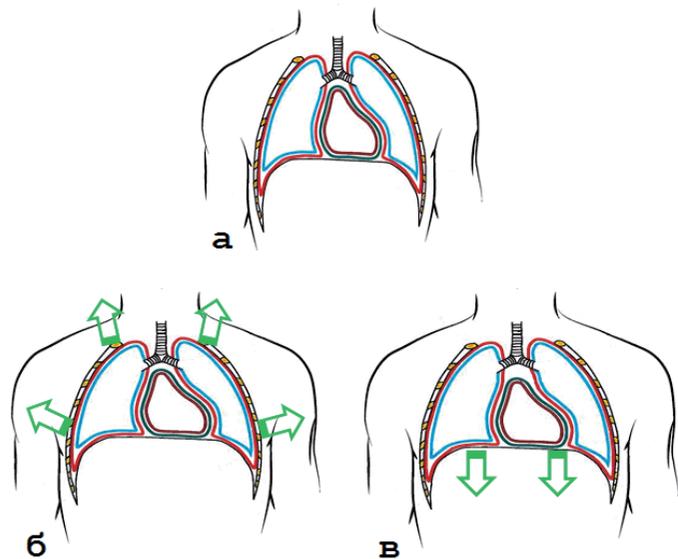


Рис. 2. Типы дыхания по преобладающему биомеханическому стереотипу.
а – исходное положение, **б** – реберное дыхание, **в** – диафрагмальное (брюшное) дыхание.

фиксацию лишь в задней части, сохраняя спереди достаточно большую свободу движения за счет хрящевых частей. В норме реберно-поперечные суставы и суставы головок ребер составляют (с функциональной точки зрения) сложные блоковидные суставы, плоскости осей вращения которых близки (на соответствующей стороне), а объем движений возрастает сверху вниз.

Вдох может осуществляться ребрами и диафрагмой, как представлено на рис. 2. При этом у мужчин несколько чаще встречается брюшной

(диафрагмальный) тип дыхания, а у женщин – реберный. Последнее в значительной части обусловлено переключением типа дыхания в период беременности с последующим сохранением нового двигательного стереотипа. В норме дыхательные движения симметричны, изменения (обычно ограничения) в моторике указывают на наличие патологии.

При этом наличие биомеханических нарушений (как болевых, так и безболевых) в области грудной клетки и смежных областях неизбежно ведет к существенному отягощению течения значительной части кардиальной и легочной патологии, оказывает негативное влияние на моторику органов брюшной полости и может сопровождаться серьезными, в том числе жизнеугрожающими, осложнениями. Влияние же этих изменений на важнейшие функциональные системы организма сложно переоценить.

На рис. 3 представлена типовая схема нормально действующей функциональной системы по П.К. Анохину. Наличие биомеханических нарушений торакальной локализации способно нарушать работу практически всех ее компонентов как на периферическом (чаще первично), так и на центральном (чаще вторично) уровнях. Наиболее часто поражаемые элементы функциональных систем представлены на рис. 4 и 5. Итогом столь массивного и эшелонированного поражения неизбежно становится деградация и разобщение действия функциональной системы, приводящие к росту энергетической стоимости и снижению

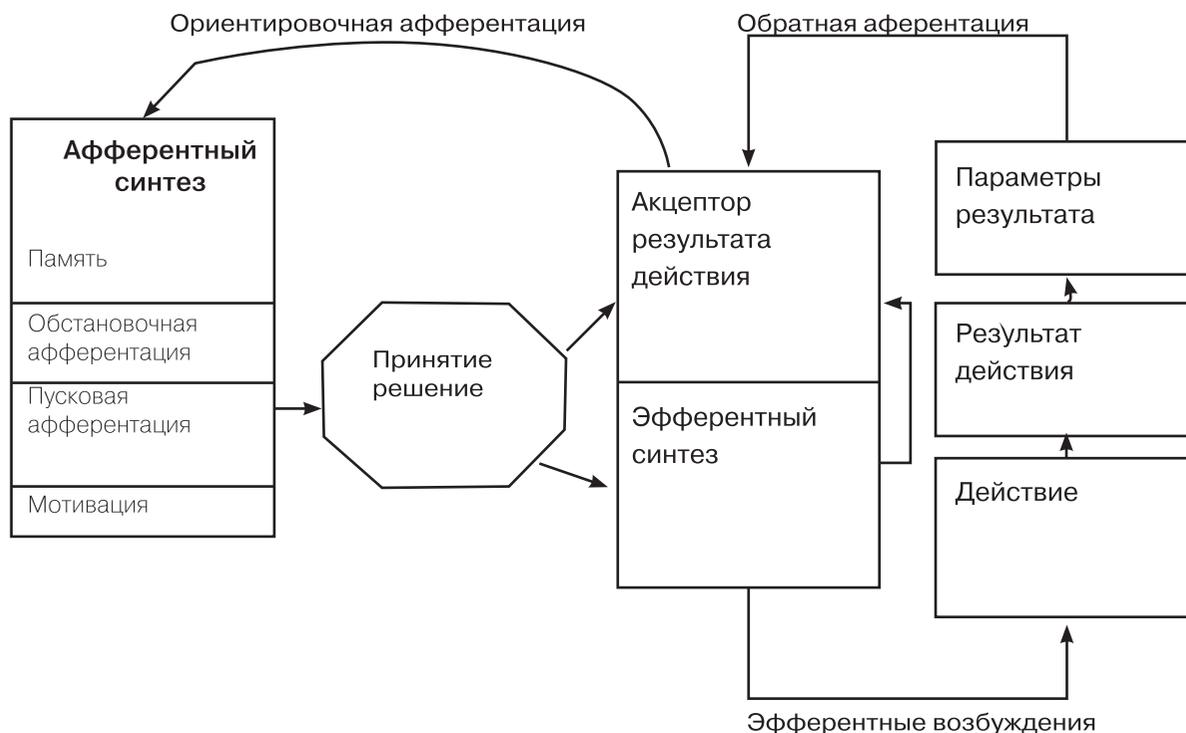


Рис. 3. Схема типовой функциональной системы по П.К. Анохину (норма).

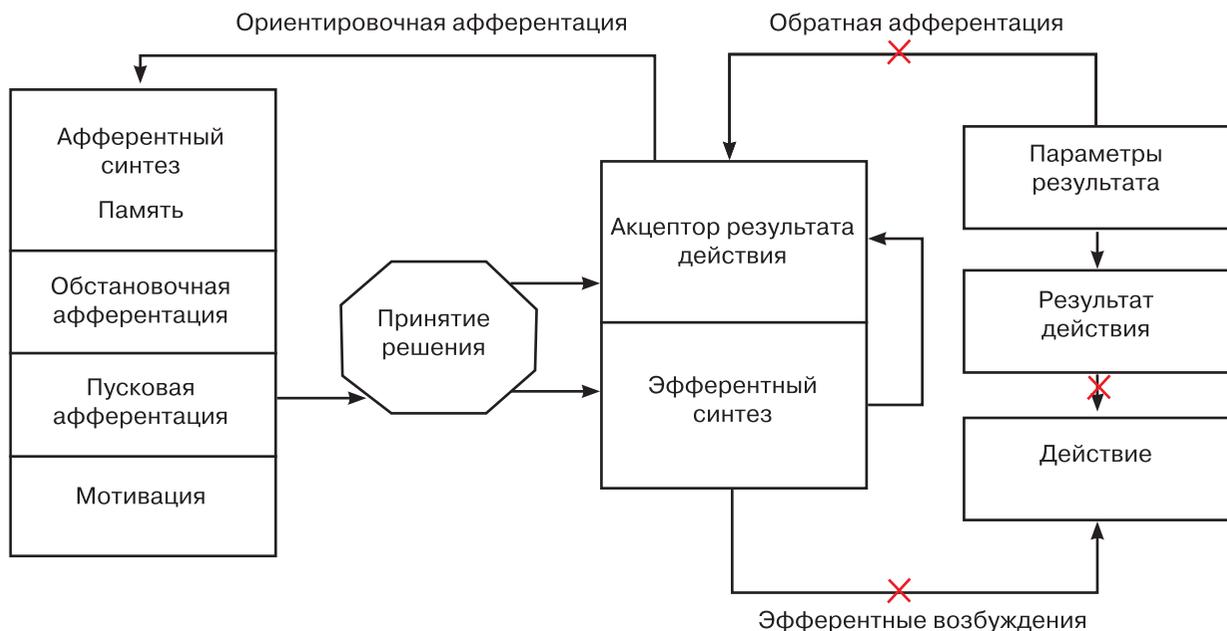


Рис. 4. Наиболее часто поражаемые периферические элементы функциональных систем.

эффективности ее работы. При этом системы дыхания и кровообращения страдают параллельно (с неизбежным вторичным поражением нервной системы) вследствие действия одних и тех же патогенетических механизмов, поэтому ведение пациентов с такой патологией должно быть комплексным, охватывающим всю широту патогенеза и ни в коем случае не ограничиваться рамками одного стандарта.

Для удобства врачей-клиницистов мы разберем ряд биомеханических проблем в приложении к пациентам различного клинического профиля.

У пациентов пульмонологического профиля огромное значение имеет наличие комплек-

са биомеханических нарушений, складывающихся в торакальный синдром (ТС), который, с нашей точки зрения, представляет собой совокупность функциональных и структурных механизмов, приводящих к ограничению и/или снижению эффективности респираторной функции грудной клетки в целом или отдельных ее участков, формированию патологического дыхательного паттерна.

К ведущим функциональным компонентам ТС мы относим следующие:

I. **Кожно-фасциальные дисфункции**, которые проявляются локальным и/или диффузным напряжением, уплотнением или отеком кожи и поверх-

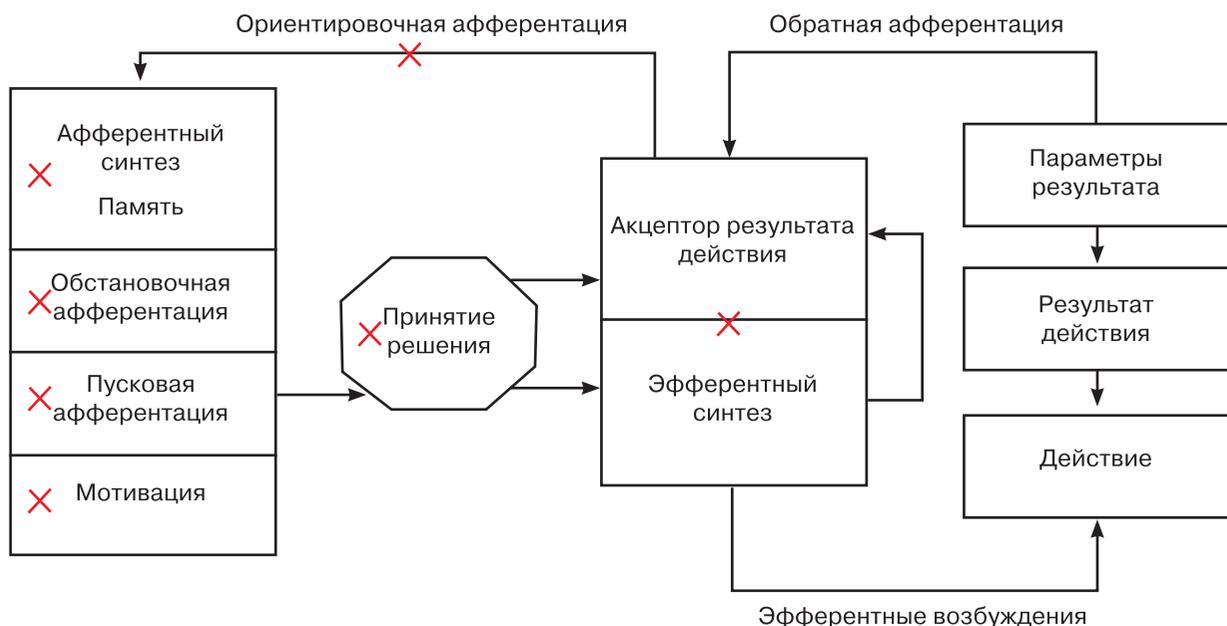


Рис. 5. Наиболее часто поражаемые центральные элементы функциональных систем.

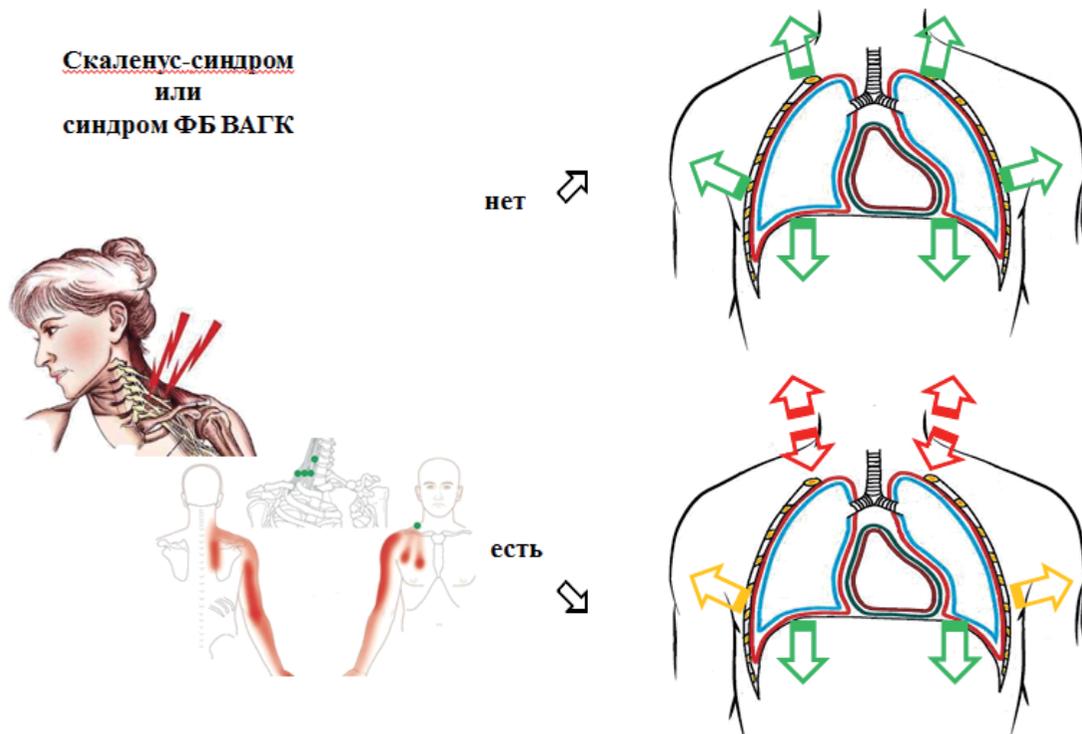


Рис. 6. Ограничение движения ребер при биомеханических блоках в области верхней апертуры грудной клетки (объяснение в тексте).

ностных фасций грудной клетки, плечевого пояса и шеи, что ведет к снижению их эластичности и растяжимости при дыхании, создавая «корсетный» эффект, противодействующий усилиям дыхательных мышц.

II. Связочно-капсулярные дисфункции, ограничивающие подвижность грудной клетки, преимущественно в фазу вдоха. Наиболее ярким примером такой дисфункции могут служить изменения фиброзной мембраны грудины, образованной переплетением лучистых связок реберно-грудинных сочленений.

III. Миофасциальные дисфункции. Множественные, сложные, подчас взаимно потенцирующие мышечно-тонические нарушения, часто очень стойкие (особенно у лиц с длительным анамнезом болезни), создающие мощное противодействие усилиям дыхательных мышц. Функциональные изменения в скелетной мускулатуре, как правило, сопровождаются значительным снижением эластичности собственных фасций этих мышц и зон мышечно-сухожильного перехода.

IV. Респираторные (1) и структурные (2) дисфункции ребер: ограничение их подвижности и/или фиксация по линии траектории движения при физиологическом вдохе или выдохе (1), а также смещения одного или нескольких ребер кпереди, кзади, вверх, вниз, ротации кнаружи, кнутри, латерально или медиально (2). Подобные дисфункции могут сопровождаться болевыми ощущениями, усиливающимися при глубоком

дыхании и кашле, что вследствие их болевого ограничения может быть дополнительной причиной гиповентиляции легких и ухудшения дренажной функции бронхов.

V. Дисфункции суставов и костных сочленений грудной клетки: реберно-грудинных, грудино-ключичных, ключично-акромиальных, плечевых, реберно-позвоноковых суставов, внутригрудинных соединений (рукоятка–тело, тело–мечевидный отросток), ограничивающие объем дыхательных движений грудной клетки

VI. Синдром функционального блока верхней апертуры грудной клетки. Представляет собой тесно переплетенную между собой совокупность множественных дисфункций: верхних ребер, шейно-грудного отдела позвоночника, особенно в зонах кранио-цервикального и цервико-торакального переходов, суставно-связочно-капсулярных функциональных блоков реберно-позвоноковых, реберно-грудинных, грудино-ключичных, ключично-акромиальных сочленений, плечевых суставов. Среди дисфункций мягкотканых структур наиболее значимы кожно-фасциальные и миофасциальные, связочно-капсулярные функциональные блоки в области плечевого пояса и шеи.

VII. Дисфункции дыхательных мышц (межреберных и диафрагмы). Неразделимо связаны с нарушениями осанки, наличием сколиоза позвоночника, реберных дисфункций, низким стоянием реберных дуг, состоянием передней брюшной стенки,

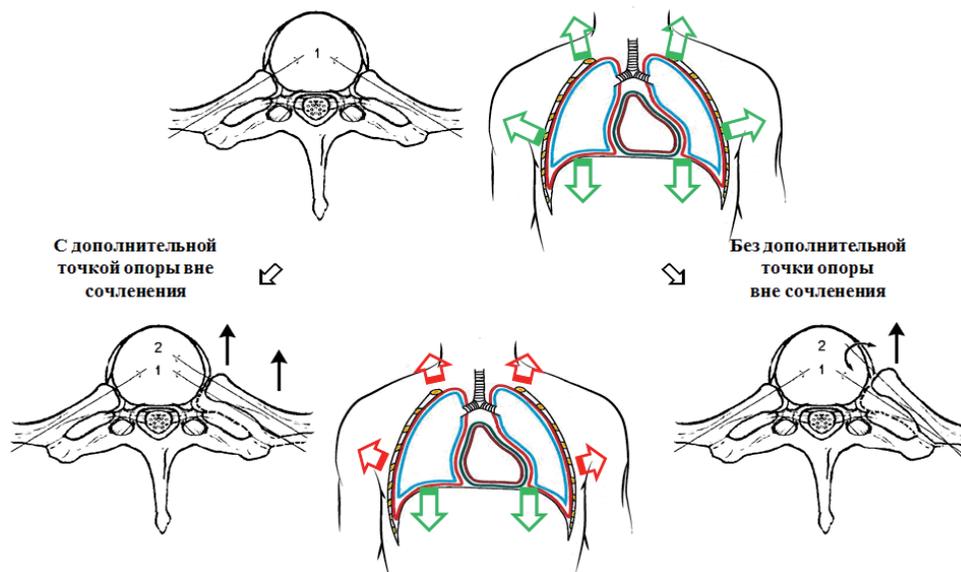


Рис. 7. Патобиомеханические изменения при постстернотомическом синдроме.
Вверху – норма.
Слева внизу – формирование подвывиха ребра при наличии дополнительной точки опоры (валик, собственная лопатка, поверхность операционного стола и т.д.).
Справа внизу – формирование подвывиха ребра при отсутствии у него дополнительной точки опоры.

поясничного апоневроза, поясничной мускулатуры, диафрагмой тазового дна, наклоном таза, тонусом связок и мышц, образующих диафрагму таза, подвижностью копчика, функцией крестцово-подвздошных сочленений и илеолюмбальных связок, а также всеми вышеописанными группами дисфункций.

ТС может развиваться достаточно быстро, например, на фоне и/или вследствие острой дыхательной недостаточности или оперативного вмешательства, однако в большинстве случаев у лиц с хронической бронхолегочной патологией он формируется на протяжении многих лет и в его основе могут быть различные этиологические факторы и патофизиологические механизмы. В последнем случае при возникновении острого заболевания, например, пневмонии, или обострении хронической патологии может произойти декомпенсация накопившихся дисфункций и резкая манифестация ТС, проявляющаяся локальным или диффузным снижением легочной вентиляции, дальнейшим ухудшением дренажной функции бронхов, нарастанием проявлений синдрома утомления дыхательных мышц, увеличением энергетической стоимости дыхания, усилением рестриктивных или обструктивных проявлений и респираторной недостаточности.

Одним из важнейших для пациентов пульмонологического профиля, наряду с дисфункциями ребер, является синдром функционального блока верхней апертуры грудной клетки (ФБ ВАГК), который представляет собой совокупность поли-

системных клинических проявлений, преимущественно компрессионно-неврального и сосудистого характера, а также респираторных изменений, обусловленных или потенцированных суммарным негативным действием структурных и/или функциональных биомеханических и рефлекторных нарушений в области шеи, плечевого пояса и верхних отделов грудной клетки (см. рис. 6). При этом часто встречается вторичное ограничение дыхательной экскурсии нижних ребер вследствие ограничения их опускания на выдохе из-за поднятых и заблокированных верхних (при неизбежном перерастяжении и блокировании межреберных мышц), что становится причиной дальнейшего ухудшения респираторной функции грудной клетки, ухудшения функции внешнего дыхания, а также недыхательных функций легких.

Необходимо отметить, что наличие ТС может быть одним из значимых компонентов хронизации бронхолегочной патологии и развития такого опасного состояния, как астматический статус. Аналогичный механизм (см. рис 7.) является одним из патогенетических элементов послеоперационных пневмоний, например, после аортокоронарного шунтирования. Эти биомеханические изменения приводят к действию следующей патогенетической цепочки:

1. Снижение дыхательной экскурсии ребер и/или диафрагмы.
2. Снижение вентиляции соответствующей зоны легкого.

3. Рефлекторное снижение кровотока в этой зоне.

4. Параллельное снижение местного иммунитета и локальной биодоступности препаратов при внутривенном введении.

Диагностика различных проявлений ТС в большинстве случаев не представляет особых трудностей для врача, знакомого с его проявлениями, но вместе с тем требует специальных знаний и навыков, позволяющих выявить курабельные функциональные нарушения, коррекция которых может резко изменить течение заболевания и способствовать клиническому выздоровлению.

Большое значение для выявления ТС имеет прежде всего визуальная диагностика. Врач обязательно должен обратить внимание не только на особенности дыхательного стереотипа, но и на ведущие двигательные паттерны больного, выявить наличие и степень статико-динамического дисбаланса. Крайне важно оценить осанку, походку, привычные позы, особенно манеру сидеть, локализацию опорных зон спины и таза, высоту стояния реберных дуг, состояние брюшной стенки, наличие видимых деформаций грудной клетки, позвоночника и таза.

Эффективность респираторных движений грудной клетки зависит от очень многих

факторов, генез которых может быть обусловлен не только характером и тяжестью бронхолегочного заболевания, но и множеством причин, связанных с сопутствующей патологией, профессией пациента, его спортивными занятиями, хобби и т.д.

Важную роль играет опрос больного, целенаправленно ориентированный на сбор анамнестических данных, способствующих выявлению факторов, которые могли бы быть причиной формирования неоптимального респираторного паттерна: особенности развития в детстве, в школьные годы; перенесенные и сопутствующие заболевания, травмы (переломы костей, ушибы, контузии, гематомы) с учетом их механизма, оперативные вмешательства на грудной клетке, брюшной полости, позвоночнике, области таза и поясницы.

Инструментальная диагностика несложна, например, при наличии навыков функционального анализа рентгенограмм можно заподозрить наличие ФБ ВАГК (и ТС в целом) по типичным признакам (см. рис. 8).

В области кардиологии ТС за счет соматовисцеральных рефлексов и отраженных болевых синдромов являются одним из источников кардиалгий, отягощают течение ИБС, артериальной гипертен-

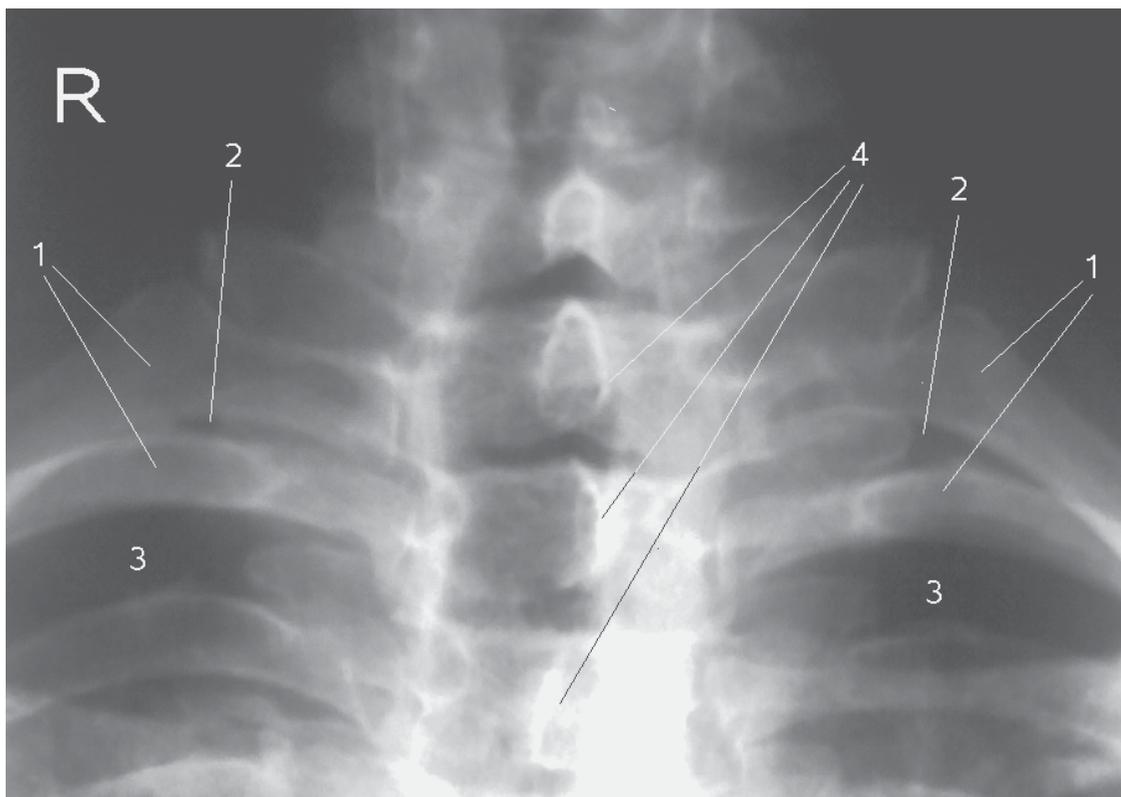


Рис. 8. Рентгенологические признаки синдрома ФБ ВАГК.

- 1 – высокое стояние I и II пар ребер в сочетании с их ротационными дисфункциями;
- 2 – уменьшение I межреберного промежутка (в данном случае более выраженное справа);
- 3 – компенсаторное увеличение II межреберного промежутка (непостоянный признак);
- 4 – сколиозоподобная дисфункция позвоночника в зоне цервико-торакального перехода.

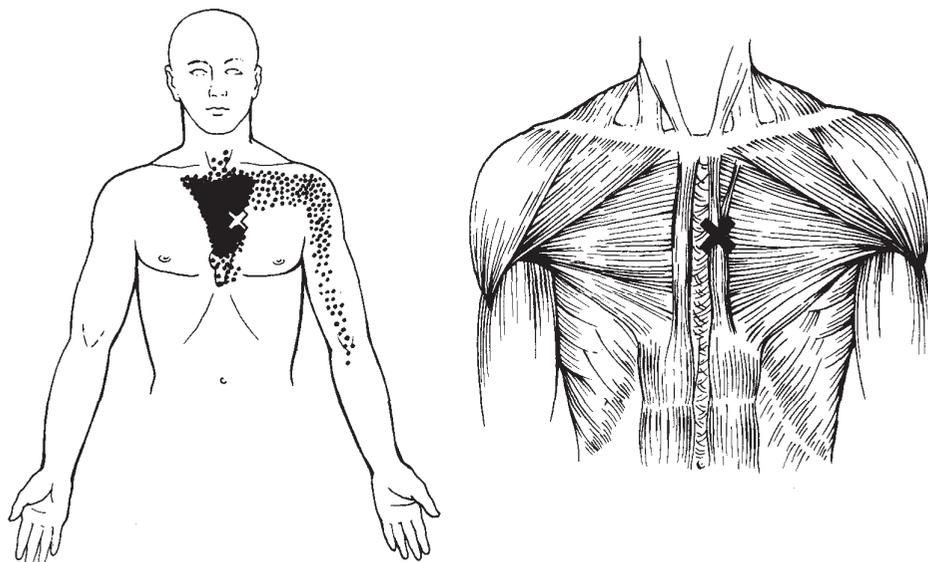


Рис. 9. Псевдостенокардия. Наличие триггерной точки указанной локализации ведет к формированию болевого синдрома, сходного со стенокардией, усиливающегося при нагрузках и часто сопровождающегося изменениями ритма сердца. (J.Travel & D.Simons).

зии, ряд триггерных точек может обладать аритмогенным эффектом.

Псевдостенокардии нередко вызывают сложности с ведением. Болевой синдром может иметь характерный для стенокардии паттерн (включая в особо тяжелых случаях боль «останавливающей» интенсивности), развиваться или усиливаться при нагрузке. Наиболее характерно развитие псевдостенокардий при наличии триггерных точек, локализованных в грудных мышцах (см. рис. 3), фиброзной капсуле грудины, лучистых связках. Одним из признаков, которые позволяют врачу-интернисту заподозрить наличие у пациента кардиалгии такого генеза, является сочетание клиники стенокардии с отсутствием характерных изменений на ЭКГ и нормальным содержанием сердечной

фракции КФК. Игнорирование подобной особенности клинического состояния недопустимо, так как у ряда пациентов (особенно молодых и/или с наличием изменений коронарных артерий) данная патология за счет соматовисцеральных рефлексов способна провоцировать коронарор-спазм, приводить к развитию истинной стенокардии.

Немаловажным является и другой тип псевдостенокардии, развивающийся при поражении большой грудной мышцы (см. рис. 10). Наличие триггерной точки указанной локализации ведет к формированию болевого синдрома, сходного со стенокардией, усиливающегося при нагрузках. Изменения ритма сердца нехарактерны. Часто встречается у кормящих матерей, являясь одной из причин развития маститов. При этом отраженный феномен от триггерной точки блокирует лактационный рефлекс при сосании и параллельно нарушает вегетативную регуляцию в области ареолы и соска. При усиленном сосании сосок часто травмируется, что в сочетании с лактостазом ведет к восходящей инфекции и развитию вначале серозного, а затем гнойного мастита. Неизбежным результатом становится потеря молока, нередким – хирургическое вмешательство. При этом до этапа серозного мастита включительно данная патология легко корректируется с применением мягкотканых мануальных или остеопатических техник.

В практике врачей-неврологов одно из важнейших мест по клиническому значению среди различной периферической патологии занимает ФБ ВАГК. При наличии этого синдрома не только нарушается легочная вентиляция с соответствующей

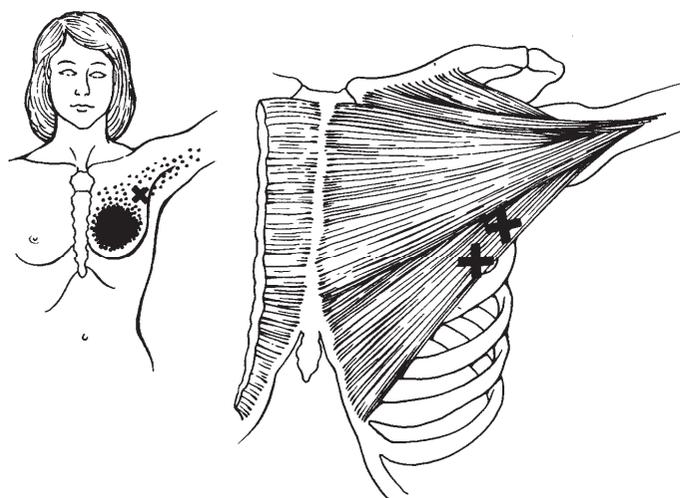


Рис. 10. Триггерные точки в большой грудной мышце. Триггерная точка, способная провоцировать лактостаз и мастит (J.Travel & D.Simons).

щим ухудшением оксигенации крови, но и резко возрастает импеданс церебрального бассейна, причем преимущественно за счет венозного компонента. Этот фактор крайне важен, так как его недоучет при решении вопроса о тактике ведения пациента существенно ограничивает возможности эффективной терапии, реабилитационный прогноз, особенно при хронической ишемии головного мозга. Также данная патология может быть одним из элементов патогенеза артериальной гипертензии, что обусловлено неизбежным ухудшением кровоснабжения области голубого пятна.

Таким образом, по нашему мнению, общепринятая схема обследования должна быть дополнена методами мануальной диагностики (остеопатии) и функциональной оценкой данных рентгенограмм. Устранение выявленных биомеханических нарушений производится с применением мягкотканых мануальных и остеопатических техник.

Длительное функционирование дыхательных мышц в невыгодных, изнуряющих биомеханических условиях ведет к снижению их сократительной способности, формированию синдрома утомления респираторной мускулатуры, утрате резервов дыхания, что оказывает неблагоприятное влияние на течение и исход заболевания. В связи с этим очевидна важность изучения и внедрения в клиническую практику возможностей современных неинвазивных методов диагностики и немедикаментозной терапии, направленной на оптимизацию дыхательных паттернов.

Литература

1. Алексеев В.В. Болевые синдромы при шейном остеохондрозе. Справочник поликлинического врача. 2002; 1: 25–28 [Alekseev V.V. Pain syndromes at cervical osteochondrosis. the Reference book by the polyclinic doctor. 2002; 1: 25 – 28. In Russian].

2. Васильева В.В. Техника кожно-фасциального релизинга: Сб. материалов II конференции Московской ассоциации мануальной медицины «Актуальные вопросы вертебологии». М., 1994. 72 - 73 [Vasilyeva V.V. «Technology of a dermal and fascial releasing». Materials of the II conference of the Moscow association of manual medicine «Topical issues of a vertebrologiy». М., 1994. 72 - 73. In Russian].

3. Васильева В.В., Васильев А.С. Метод мануальной инактивации триггерных точек: Сб. материалов III конференции Московской ассоциации мануальной медицины «Актуальные вопросы мануальной медицины и вертебологии». Москва, 16-17 октября 1996 г. 55 - 57 [Vasilyeva V.V., Vasilyev A. S. «Method of a manual inactivation of trigger points»: Materials of the III conference of the Moscow association of manual medicine «Topical issues of manual medicine and vertebrologiya». Moscow, on October 16-17, 1996. 55 - 57. In Russian].

4. Васильева В.В. Использование мягкотканых техник мануальной терапии в многопрофильном терапевтическом стационаре: Сб. материалов III конференции Московской ассоциации мануальной медицины «Актуальные вопросы мануальной медицины и вертебологии». Москва, 16-17 октября 1996 г. 57 - 58 [Vasilyeva V.V. «Use osteopathic the technician and in a versatile therapeutic hospital». Materials of the III conference of the Moscow association of manual medicine «Topical issues of manual medicine and vertebrologiya». Moscow, on October 16-17, 1996. 57 - 58. In Russian].

5. Васильева В.В., Васильев А.С. Трансаксиллярный мануальный доступ для диагностики и лечения мягкотканых дисфункций плечелопаточной области: Сб. тезисов Первого съезда мануальных терапевтов России. М., 25-26 ноября 1999 г. 88 с. [Vasilyeva V.V., Vasilyev A. S. «Transaxillary manual access for diagnostics and treatment softtissue of dysfunctions of humeroscapular area»: Theses of the First congress of manual therapists of Russia. М., on November 25-26, 1999. p. 88. In Russian].

6. Васильева В.В., Шмырев В.И., Васильев А.С. К вопросу о патогенезе, клинике и лечении синдрома верхней апертуры грудной клетки (СВАГК): Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль, 29 мая-2 июня 2006 г. 247 с. [Vasilyeva V.V., Shmyrev V.I., Vasilyev A. S. «To a question of a pathogenesis, clinic and treatment of the syndrome of the top aperture of a thorax»: Materials IX of the All-Russian Congress of neurologists. Yaroslavl, May 29 - June 2, 2006. page 247. In Russian].

7. Васильева В.В., Васильев А.С., Шмырев В.И. Клинические аспекты и возможности мануальной коррекции синдрома функционального блока верхней апертуры грудной клетки. Бюллетень Московского профессионального объединения мануальных терапевтов. 2007; 9: 36 - 37.

8. Васильева В.В., Васильев А.С., Шмырев В.И. Особенности визуальной, мануальной и рентгенодиагностики синдрома функционального блока верхней апертуры грудной клетки. Бюллетень Московского профессионального объединения мануальных терапевтов. 2007; 9: 110 - 111, С. 114 [Vasilyeva V.V., Vasilyev A. S., Shmyrev V.I. «Clinical aspects and possibilities of manual correction of a syndrome of the functional block of the top aperture of a thorax». Bulletin of the Moscow professional association of manual therapists. 2007; 9: 110 - 111, С. 114. In Russian].

9. Васильева В.В., Васильев А.С., Шмырев В.И. «Клинико-диагностическое значение, патогенез и возможности мануальной коррекции синдрома функционального блока верхней апертуры грудной клетки». Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2007; 3: 81- 83 [Vasilyeva V.V., Vasilyev A. S., Shmyrev V.I. «Clinicodiagnostic value, pathogenesis and possibilities of manual correction of a syndrome of the functional block of the top aperture of a thorax». Kremlin medicine. Clinical messenger. 2007; 3: 81 - 83. In Russian].

10. Симонс Д. Г., Тревелл Дж. Г. Миофасциальные боли (в 2 томах). М.: Медицина, 1989 [Simmons D. G., Trevell

J. G. *Myofascial pains (in 2 volumes)*. M.: *Medicine*, 1989. In Russian].

11. Шмырев В.И., Васильев А.С., Васильева В.В. Синдром функционального блока верхней апертуры грудной клетки: неврологические и общеклинические аспекты, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. М.: ЦГМА, 2015. 37 с. [Shmyrev V.I., Vasilyev A. S., Vasilyeva V.V. *Sindr of the functional block of the top aperture of a thorax: neurologic and all-clinical aspects, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment, Prophylaxis*. M.: TsGMA, 2015. 37 pages. In Russian].

12. Шмырев В.И., Васильев А.С., Васильева В.В., Васильева Г.А. Торакалгический синдром в клинической практике. Поликлиника. 2015; 3: 66-70 [Shmyrev V.I., Vasilyev A. S., Vasilyeva V.V., Vasilyeva G.A. *Torakalgicheskyy a syndrome in clinical practice*. *Polyclinic*. 2015; 3: 66-70. In Russian].

13. Шмырев В.И., Васильев А.С., Васильева В.В., Олейникова Е.Н. Постторакалотомический и постстернотомический синдромы: клиника, патогенез, диагностика, лечение. М.: ЦГМА, 2015. 38 с. [Shmyrev V.I., Vasilyev A. S., Vasilyeva V.V., Oleynikova E.N. *Posttorakotomicheskyy and poststernotomicheskyya syndromes: clinic, pathogenesis,*

diagnostics, treatment. M.: *Central state medical academy*, 2015. 38 pages. In Russian].

14. Doherty M., Doherty J. *Clinical examination in rheumatology*. London: *Wolf Publishing Ltd.*, 1992.

15. Gaymans F. *Die Bedeutung der Atemtypen fur Mobilisation der Wirbelsaule*. *Manuelle Med*. 1980; 18: 96.

16. Lewit K. *Postizometricka relaxace*. *Cos. Lek. Ces*. 1980; 119 (15-16): 450 - 455.

17. Lewit K. *Manuelle Medizin im Rahmen der medizinischenn Rehabilitation*. Leipzig: *Barth*, 1984.

18. Stoddart A. *Manuel of Osteopathic Techniques*. London. *Hutshinson*. 1959.

19. Trevell J.G., Simons D.G. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. Vol. 1. *Baltimore: Williams & Wilkins*. 1983.

20. Upledger J., Vredevojd J. *Craniosacral Therapy*. *Seattle: Estland Press*. 1983.

Для корреспонденции / **Corresponding author**
Васильев Алексей Сергеевич / Vasil'ev
alexvasiliev@mail.ru

Комплементарные методы лечения детского церебрального паралича

Л.А. Пак, О.Ю. Браун, А.П. Фисенко, А.М. Орбу, К.В. Чибисова, Л.А. Романова, Н.В. Вехова
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД президента РФ, Москва

Complementary methods of cerebral palsy treatment. Review

L.A. Pak, O.Yu. Brown, A.P. Fisenko, A.M. Orbu, K.V. Chibisova, L.A. Romanova, N.V. Vekhova
CCH with Outpatient Health Center, Moscow, Russia

Аннотация

В обзоре литературы рассматриваются такие методы комплементарного лечения детского церебрального паралича (ДЦП), представленные в отечественной и зарубежной литературе, как модифицированная терапия движением, индуцированным ограничением (МСИМТ), терапия стволовыми клетками, система биологически обратной связи, а также некоторые другие комплементарные/паллиативные подходы к коррекции клинических проявлений различных форм ДЦП. Описанные методы практикуются в лечении детского церебрального паралича у детей и подростков в различных странах мира.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, лечение, альтернативная терапия, комплементарная терапия, дети.

Abstract

The literature review deals with such cerebral palsy complementary treatment methods, presented in the domestic and foreign literature, as modified therapy with movement, induced restriction (МСИМТ), stem cell therapy, biofeedback system, as well as some other complementary/palliative approaches to the correction of clinical manifestations of various forms of cerebral palsy. The described methods are practiced in the treatment of cerebral palsy in children and adolescents in various countries of the world.

Key words: cerebral palsy, treatment, alternative therapy, complementary treatment, infants.

Детский церебральный паралич (ДЦП) - заболевание центральной нервной системы (ЦНС), занимающее 1-е место в структуре детской неврологической инвалидности. Традиционные методы фармакологического и нефармакологического лечения ДЦП сравнительно малочисленны и общеизвестны. В то же время приходится констатировать, что существует множество мультидисциплинарных подходов к комплементарному лечению ДЦП у пациентов различного возраста. Некоторые из них нашли общемировое признание, другие, наоборот, имеют лишь «местное хождение».

Модифицированная терапия движением, индуцированным ограничением. Метод, разработанный Е. Тауб (США), «*modified constraint-induced movement therapy*» (МСИМТ) применительно к проблематике ДЦП фигурирует в международной литературе с середины 2000-х годов. Его применению в комплексе лечебных мероприятий при гемиплегической форме ДЦП посвящено множество работ, опубликованных А.М. Gordon и соавт. (2005), А.С. Eliasson и соавт. (2005), С.Е. Naylor и Е. Bower (2005), J.R. Charles и соавт. (2006), Т.Л. Sutcliffe и соавт. (2007), В.Ж. Ноаре и соавт. (2007, 2010, 2013), S.M. Core и соавт. (2008), М. Wallen и соавт. (2008), N. Smania и соавт. (2009), Е.С. Park и соавт. (2009), Р. Coker и соавт. (2010), Р.В. Aarts и соавт.

(2010, 2011, 2012), А. Choudhary и соавт. (2012), Н.Р. Rostami и R.A. Malamiri R.A. (2012), W. Deppe и соавт. (2013), Y. Geerdink и соавт. (2013) [1-21].

МСИМТ — одна из форм реабилитационной терапии, улучшающая функции верхней конечности и позволяющая в большем объеме использовать пораженную руку. При МСИМТ основное значение придается сочетанию нагрузки/ограничения на здоровой конечности с интенсивным использованием пораженной. Тип нагрузки (гандикапа) на здоровую конечность определяется преимущественно интенсивностью проводимой терапии. Некоторые гандикапы препятствуют использованию пациентом кисти и запястья, позволяя пользоваться здоровой конечностью для защиты, например, вытягивая ее при потере баланса или падении, но в таких случаях снижается интенсивность воздействия метода. Использование пораженной конечности получило название «шейпинг» (*shaping*) [6].

Обычно предусмотрено использование пораженной руки в повседневной активности в течение 90% от времени бодрствования пациента. Существуют также рекомендации по задействованию проблемной конечности при выполнении структурированных заданий в течение 6 ч в сутки на протяжении 10 дней (за 14-дневный период),

что дополняется ношением ограничивающей рукавицы или слинга на здоровой руке на протяжении 90% от времени бодрствования [8].

Ограничение работающей половины тела у детей с гемиплегией и принуждение их к использованию парализованной конечности приводит к появлению реверсии феномена «*learned non-use*» («привычное неиспользование»), являющегося негативным фактором обратной связи. Морфофизиологическое обоснование проявления указанного феномена принято объяснять расширением представительства паретичной конечности в моторной коре, обусловленным нейропластичностью мозга. Сам Е. Тауб (разработчик метода СИМТ) склонен объяснять лечебный эффект интенсивных тренировок пораженной конечности реорганизацией коры головного мозга (у пациентов происходит кортикальная реорганизация нейропластичности) [5].

С помощью метода транскраниальной магнитной стимуляции S.C. DeLuca и соавт. (2006) продемонстрировали, что объем возбудимой коры в пораженной зоне у пациентов с гемиплегической формой ДЦП увеличивался в 2 раза после 12 дней терапии движением, индуцированным ограничением [22].

В. Ноаре и соавт. (2007) опубликовали систематический обзор, посвященный применению описываемого метода в лечении детей с гемиплегической формой церебрального паралича [6, 7]. В других публикациях В. Ноаре и соавт. (2010, 2013) представлены данные об особенностях модифицированной терапии движением, индуцированным ограничением, а также интенсивной терапии после инъекционного введения в верхнюю конечность ботулинического токсина типа А детям с гемиплегической формой ДЦП [8, 9].

Y.J. Hsin и соавт. (2012), основываясь на результатах рандомизированного контролируемого исследования, сообщают не только об эффективности и позитивном влиянии терапии движением, индуцированным ограничением, на функциональные способности пациентов с ДЦП, но и о положительных изменениях в качестве жизни этих детей [23].

Совсем недавно S.C. DeLuca и соавт. (2017) представили результаты проспективного исследования, выполненного с участием когорты из 88 детей различного возраста (от 18 мес до 12 лет) с церебральными параличами, получавших высокоинтенсивный вариант СИМТ (*ACQUIREc*) – 120 ч за 4 нед [24]. Тестирование до и после курса лечения с использованием СИМТ позволило выявить достоверные различия (положительные изменения) в состоянии детей – по педиатрической шкале двигательной активности (*Pediatric*

Motor Activity Log) $p < 0,0001$, стандартизованное обследование с использованием так называемой «помогающей руки» (*The Assisting Hand Assessment*) обнаружило $p = 0,04$ [24].

Терапия стволовыми клетками. Метод лечения ДЦП посредством трансплантации стволовых клеток оценивается как весьма неоднозначный. Этой проблеме на протяжении последнего десятилетия было посвящено большое количество публикаций исследователей из разных стран: J. Bartley и J.E. Carroll (2003), V.I. Seledtsov и соавт. (2005), S.A. Goldman и соавт. (2008), T. Mehta и соавт. (2008), D.T. Harris (2008, 2009), A. Ul Hassan и соавт. (2009), B. Patoine (2009), S.D. Mankikar (2010), E. Bell и соавт. (2011), J.E. Carroll и R.W. Mays (2011), L. Bennet и соавт. (2012), M. Li и соавт. (2012), C. Purandare и соавт. (2012), Z. Luan и соавт. (2012), G. Chen и соавт. (2013), A. Jensen и E. Hamelmann (2013), K. Min и соавт. (2013), L. Wang и соавт. (2013), C.A. Ruff и соавт. (2013) и др. [25–46].

Как известно, существует целый ряд потенциальных источников клеток, которые предположительно могут применяться в лечении ДЦП; среди них следует перечислить следующие: мезенхимальные стволовые клетки, CD34⁺-клеточная популяция, клетки пуповинной крови, мультипотентные клетки-предшественники взрослых, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, клетки-предшественники олигодендроцитов, эмбриональные стволовые клетки, а также фетальные стволовые клетки [30–32].

Как указывают J.E. Carroll и R.W. Mays (2011), в настоящее время результаты клинических исследований, посвященных применению стволовых клеток при ДЦП, следует считать предварительными и неокончательными [37]. Использование стволовых клеток сопряжено с определенным риском и существенными нежелательными явлениями. L. Bennet и соавт. (2012), а также C.A. Ruff и соавт. (2013) предостерегают в отношении преждевременности применения в лечении ДЦП стволовых клеток различного происхождения и линий [38, 46].

Более оптимистично настроены китайские исследователи. Z. Luan и соавт. (2012) прибегли к введению клеток-предшественников нервной ткани, полученных из абортированных плодов, в один из боковых желудочков головного мозга 45 детей с тяжелыми формами ДЦП [41]. Авторы отмечали улучшение в моторном развитии пациентов на протяжении 1 мес после проведенной клеточной трансплантации, но впоследствии выраженность терапевтического эффекта постепенно снижалась. Тем не менее по прошествии 1 года уровень развития детей, получивших трансплан-

тацию, превышал таковой в контрольной группе по всем анализируемым показателям (тонкая и грубая моторика, когнитивные функции) [41].

Сходные результаты получили G. Chen и соавт. (2013), прибегнув к трансплантации в субарахноидальное пространство аутологичных костномозговых стволовых клеток, подобных нервным клеткам ($1-2 \times 10^7$), в лечении ДЦП средней и тяжелой выраженности у 30 пациентов (одновременно проводилась реабилитационная терапия) [42]. Описываемое лечение проводилось в ходе открытого, нерандомизированного, слепого исследования с 6-месячным катамнезом. Дети контрольной группы (30 пациентов с ДЦП) получали только реабилитационную терапию. Исследователи из Китая заключают, что описываемый метод является безопасным и эффективным в лечении двигательных нарушений, ассоциированных с ДЦП [42].

L. Wang и соавт. (2013), успешно применившие трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток пуповинной крови (внутривенное и интракраниальное введение) в лечении 5-летней девочки с ДЦП, добились при этом улучшения со стороны моторных функций, укрепления иммунитета, повышения мышечной силы, а также коррекции речевых и когнитивных функций [45].

A. Jensen и E. Namelmann (2013) описали первый положительный опыт применения аутологичных клеток при ДЦП, вызванном гипоксически-ишемическим повреждением мозга после остановки сердца с последующим возникновением персистирующего вегетативного статуса (возраст пациента 2,5 года) [43]. Лечение, проведенное через 9 нед в сочетании с активной реабилитацией пациента (физио- и эрготерапией), позволило через 2 мес добиться улучшения контроля моторных функций, значительного снижения спастического пареза, восстановления зрения и улучшения ЭЭГ-показателей. Ребенок улыбался при игре, мог сидеть и произносить простые слова. К возрасту 40 мес мальчик самостоятельно принимал пищу, ходил (со специальным приспособлением), ползал и перемещался из положения лежа в положение сидя; улучшилась импрессивная и экспрессивная речь (предложения из 4 слов, около 200 слов). По мнению немецких авторов, столь значительная функциональная регенерация была достигнута у описываемого пациента вследствие внутривенного введения аутологичной пуповинной крови (91,7 мл, моноклеарных клеток $5,75 \times 10^8$), сохраненной посредством криоконсервации при рождении [43].

K. Min и соавт. (2013) представили результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, в ходе которого

в лечении детей с церебральным параличом использовались клетки пуповинной крови, потенцированные рекомбинантным человеческим эритропоэтином [44]. Корейские исследователи полагают, что эритропоэтин усиливает эффекты клеток пуповинной крови (вследствие наличия нейротрофических свойств). Под их наблюдением находились 3 группы детей с ДЦП (лечение клетками пуповинной крови, потенцированными эритропоэтином – 31 ребенок; лечение эритропоэтином и плацебо – 33 пациента; контрольная группа – 32 ребенка). Изменения в состоянии пациентов оценивались на протяжении 6-месячного периода наблюдения (шкала Bayley младенческого развития-II, GMFM, GMFM и др.); одновременно применялись методы позитронно-эмиссионной (ПЭТ) и диффузионно-тензорной томографии (ДТТ). По прошествии 6 мес у пациентов, получавших лечение клетками пуповинной крови, отмечалось статистически достоверное преобладание в балльной оценке по шкалам GMFM и Bayley (по сравнению с группами 2 и контрольной). В группе 1 ДТТ позволила выявить значимые корреляции между показателями GMFM и изменениями во фракционной анизотропии, а данные ПЭТ продемонстрировали различия в паттернах активации/деактивации между тремя группами наблюдения. Авторы пришли к выводу, что лечение с использованием клеток пуповинной крови сопровождается у детей с церебральным параличом улучшением моторных и когнитивных функций, чему сопутствуют структурные и метаболические изменения положительной направленности в головном мозге [44].

Терапия ДЦП с использованием трансплантации стволовых клеток во многом остается лечебной стратегией будущего, требующей проведения углубленных исследований (экспериментальных и клинических). В работе V. Patoine (2009) продемонстрировано, насколько неадекватно и преждевременно средства массовой информации иногда могут представить немедицинской общественности новые методы лечения той или иной патологии (на примере терапии ДЦП стволовыми клетками) [33, 34]. Аналогичного мнения придерживаются E. Bell и соавт. (2011) [36]. Малообоснованный оптимизм в отношении использования стволовых клеток в лечении ДЦП выражается с оттенком сенсационности и в отечественной немедицинской печати, в частности, в одном из выпусков газеты «Московский комсомолец» (июль 2013 г.) [47].

Другие альтернативные и паллиативные методы лечения ДЦП. Среди многочисленных видов альтернативной терапии церебрального паралича у детей фигурирует немало разновидностей нефар-

макологического лечения, некоторые из которых упоминаются нами ниже.

R. Bloom и соавт. (2010) предлагают применять при ДЦП систему биологически обратной связи (БОС), основанную на продолжительной ежедневной регистрации истинной электрической активности мышц (электромиограмма) и нацеленную на улучшение функций верхних конечностей [48]. Эти исследователи из США высказали предположение, что указанная разновидность БОС может улучшить использование пациентами с ДЦП верхних конечностей и нивелировать сопутствующий моторный дефицит. Был сконструирован специальный портативный прибор, состоящий из поверхностного ЭМГ-сенсора, усилителя, процессора нелинейных сигналов на основе микроконтроллера и рефлектора обратной связи мышечной активности. Под наблюдением специалистов группа пациентов (11 детей в возрасте от 6 до 16 лет) носила указанное устройство не менее 5 ч в сутки в течение 1 мес. Функциональные изменения в верхних конечностях оценивались с помощью индивидуализированной «шкалы достижения цели» (*Goal Attainment Scale*); у всех 10 детей, завершивших исследование, R. Bloom и соавт. (2010) отметили достоверное клиническое улучшение [48].

Внимание Н.У. Cheng и соавт. (2013) привлекла возможность воздействовать на функции и мышечный тонус нижних конечностей детей со спастическими формами церебрального паралича [49]. Исследователи из Тайваня прибегли к комплексу аппаратного воздействия на нижние конечности пациентов (с помощью повторяющихся пассивных движений в коленном суставе), рассчитанному на 8-недельный курс (3 процедуры в неделю). Комплекс повторных пассивных движений в коленном суставе производился со скоростью 15°/с в течение 20 мин. Описываемое лечение получили 18 детей (возраст 9,5±2,1 года) со спастическими формами церебрального паралича, у которых оценивались диапазон движения в конечности, мышечный тонус, а также амбулаторная функция (до начала лечения, через 1 и 3 дня после каждой процедуры). Анализ результатов проведенного лечения позволил обнаружить у пациентов статистически значимые различия по уровню активного движения в коленных суставах (повышение), индексу релаксации (повышение), показателям модифицированной шкалы *Ashworth* (снижение), фиксированного времени подъема и начала ходьбы (снижение), теста 6-минутной ходьбы (повышение); при этом не обнаруживались различия в диапазоне пассивных движений. Используемый Н.У. Cheng и соавт. (2013) метод

повторных пассивных движений сопровождался снижением у пациентов с ДЦП выраженности спастического гипертонуса в нижних конечностях, а также улучшением амбулаторных функций (в частности, скорости ходьбы) [49].

L.A. Prosser и соавт. (2012) в качестве альтернативы стандартному применению голеностопных ортезов в коррекции провисания стопы при ДЦП предложили использовать метод функциональной электростимуляции (FES) — для стимуляции тыльного сгибания голени (*foot drop stimulator*) [50]. С этой целью была обследована группа пациентов с ДЦП (средний возраст 13 лет 2 мес, уровни I и II по системе GMFC), в лечении которых применялось новое, коммерчески доступное FES-устройство. Для оценки эффективности терапии проводился анализ походки в 2 скоростных режимах ходьбы у пациентов, получавших и не получавших функциональную электростимуляцию, в течение 4 мес (анализировались показатели кинематики голени и пространственно-временные переменные). Полностью курс проводимой терапии (средняя продолжительность функциональной электростимуляции 5,6 ч/сут) завершили 19 пациентов из 21, из них лишь 1 ребенок отказался от ее продолжения по окончании исследования. Американские исследователи констатируют, что при умеренных нарушениях походки вследствие ДЦП применение устройства для функциональной стимуляции обладало достаточной эффективностью (при контакте стоп с поверхностью пола отмечено улучшение тыльного сгибания голени в swing-фазе; частичное сохранение — среднее и пиковое и др.) [50].

Литература

1. Gordon A.M., Charles J., Wolf S.L. *Methods of constraint-induced movement therapy for children with hemiplegic cerebral palsy: development of a child-friendly intervention for improving upper-extremity function. Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005; 86(4): 837-844.
2. Eliasson A.C., Krumlinde-Sundholm L., Shaw K., Wang C. *Effects of constraint-induced movement therapy in young children with hemiplegic cerebral palsy: an adapted model. Dev. Med. Child. Neurol.* 2005; 47(4): 266-275.
3. Naylor C.E., Bower E. *Modified constraint-induced movement therapy for young children with hemiplegic cerebral palsy: a pilot study. Dev. Med. Child. Neurol.* 2005; 47(6): 365-369.
4. Charles J.R., Wolf S.L., Schneider J.A., Gordon A.M. *Efficacy of a child-friendly form of constraint-induced movement therapy in hemiplegic cerebral palsy: a randomized control trial. Dev. Med. Child. Neurol.* 2006; 48(8): 635-642.
5. Sutcliffe T.L., Gaetz W.C., Logan W.J. et al. *Cortical reorganization after modified constraint-induced movement*

therapy in pediatric hemiplegic cerebral palsy. *J. Child. Neurol.* 2007; 22(11): 1281-1287.

6. Hoare B., Imms C., Carey L., Wasiak J. Constraint-induced movement therapy in the treatment of the upper limb in children with hemiplegic cerebral palsy: a Cochrane systematic review. *Clin. Rehabil.* 2007; 21(8): 675-685.

7. Hoare B.J., Wasiak J., Imms C., Carey L. Constraint-induced movement therapy in the treatment of the upper limb in children with hemiplegic cerebral palsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (2): CD004149.

8. Hoare B.J., Imms C., Rawicki H.B., Carey L. Modified constraint-induced movement therapy or bimanual occupational therapy following injection of botulinum toxin-A to improve bimanual performance in young children with hemiplegic cerebral palsy: a randomised controlled trial methods paper. *BMC Neurol.* 2010; 10: 58.

9. Hoare B., Imms C., Villanueva E. et al. Intensive therapy following upper limb botulinum toxin A injection in young children with unilateral cerebral palsy: a randomized trial. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2013; 55(3): 238-247.

10. Cope S.M., Forst H.C., Bibis D., Liu X.C. Modified constraint-induced movement therapy for a 12-month-old child with hemiplegia: a case report. *Am. J. Occup. Ther.* 2008; 62(4): 430-437.

11. Wallen M., Ziviani J., Herbert R. et al. Modified constraint-induced therapy for children with hemiplegic cerebral palsy: a feasibility study. *Dev. Neurorehabil.* 2008; 11(2): 124-133.

12. Smania N., Aglioti S.M., Cosentino A. et al. A modified constraint-induced movement therapy (CIT) program improves paretic arm use and function in children with cerebral palsy. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2009; 45(4): 493-500.

13. Park E.S., Rha D.W., Lee J.D. et al. The short-term effects of combined modified constraint-induced movement therapy and botulinum toxin injection for children with spastic hemiplegic cerebral palsy. *Neuropediatrics.* 2009; 40(6): 269-274.

14. Coker P., Karakostas T., Dodds C., Hsiang S. Gait characteristics of children with hemiplegic cerebral palsy before and after modified constraint-induced movement therapy. *Disabil Rehabil.* 2010; 32(5): 402-408.

15. Aarts P.B., Jongerius P.H., Geerdink Y.A. et al. Effectiveness of modified constraint-induced movement therapy in children with unilateral spastic cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural. Repair.* 2010; 24(6): 509-518.

16. Aarts P.B., Jongerius P.H., Geerdink Y.A. et al. Modified Constraint-Induced Movement Therapy combined with Bimanual Training (mCIMT-BiT) in children with unilateral spastic cerebral palsy: how are improvements in arm-hand use established? *Res. Dev. Disabil.* 2011; 32(1): 271-279.

17. Aarts P.B., van Hartingsveldt M., Anderson P.G. et al. The Pirate group intervention protocol: description and a case report of a modified constraint-induced movement therapy combined with bimanual training for young children with unilateral spastic cerebral palsy. *Occup. Ther. Int.* 2012; 19(2): 76-87.

18. Choudhary A., Gulati S., Kabra M. et al. Efficacy of modified constraint induced movement therapy in improving upper limb function in children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Brain Dev.* 2013; 35(9): 870-876. doi: pii: S0387-7604(12)00277-X. 10.1016/j.braindev.2012.11.001.

19. Rostami H.R., Malamiri R.A. Effect of treatment environment on modified constraint-induced movement therapy results in children with spastic hemiplegic cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Disabil. Rehabil.* 2012; 34(1): 40-44.

20. Deppe W., Thuemmler K., Fleischer J. et al. Modified constraint-induced movement therapy versus intensive bimanual training for children with hemiplegia – a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 2013; 27(10): 909-920.

21. Geerdink Y., Aarts P., Geurts A.C. Motor learning curve and long-term effectiveness of modified constraint-induced movement therapy in children with unilateral cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Res. Dev. Disabil.* 2013; 34(3): 923-931.

22. DeLuca S.C., Echols K., Law C.R., Ramey S.L. Intensive pediatric constraint-induced therapy for children with cerebral palsy: randomized, controlled, crossover trial. *J. Child. Neurol.* 2006; 21(11): 931-938.

23. Hsin Y.J., Chen F.C., Lin K.C. et al. Efficacy of constraint-induced therapy on functional performance and health-related quality of life for children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *J. Child. Neurol.* 2012; 27(8): 992-999.

24. DeLuca S.C., Trucks M.R., Wallace D.A., Ramey S.L. Practice-based evidence from a clinical cohort that received pediatric constraint-induced therapy. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2017; 10(1): 37-46. doi: 10.3233/PRM-170409.

25. Bartley J., Carroll J.E. Stem cell therapy for cerebral palsy. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2003; 3(4): 541-549.

26. Селедцов В.И., Кафанова М.Ю., Рабинович С.С., Повещенко О.В., Кащенко Э.А., Фельде М.А., Самарин Д.М., Селедцова Г.В., Козлов В.А. Клеточная терапия детского церебрального паралича. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2005; 2: 84-88 [Seledtsov V.I., Kafanova M.Yu., Rabinovich S.S., Poveschenko O.V., Kaschenko E.A., Fel'de M.A., Samarin D.M., Seledtsova G.V., Kozlov V.A. Cellular therapy for cerebral palsy of childhood. Kletochnyye tehnologii v biologii i meditsine = Cellular technologies in biology and medicine. 2005; 2: 84-88. In Russian].

27. Seledtsov V.I., Kafanova M.Y., Rabinovich S.S. et al. Cell therapy of cerebral palsy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005; 139(4): 499-503.

28. Goldman S.A., Schanz S., Windrem M.S. Stem cell-based strategies for treating pediatric disorders of myelin. *Hum. Mol. Genet.* 2008; (R1): R76-83.

29. Mehta T., Feroz A., Thakkar U. et al. Subarachnoid placement of stem cells in neurological disorders. *Transplant. Proc.* 2008; 40(4): 1145-1147.

30. Harris D.T. Cord blood stem cells: a review of potential neurological applications. *Stem. Cell. Rev.* 2008; 4(4): 269-274.

31. Harris D.T. Non-haematological uses of cord blood stem cells. *Br. J. Haemat.* 2009; 147(2): 177-184.
32. Ul Hassan A., Hassan G., Rasool Z. Role of stem cells in treatment of neurological disorder. *Int. J. Health. Sci. (Qassim)*. 2009; 3(2): 227-233.
33. Patoine B. NerveCenter: media focus on 'miracle cure' for cerebral palsy pits science vs. hype. *Ann. Neurol.* 2009; 66(4): A9-11.
34. Patoine B. NerveCenter: Stem cells surge forward to clinical trials, but fears remain. *Ann. Neurol.* 2009; 65(5): A9-A11.
35. Mankikar S.D. Stem cells: a new paradigm in medical therapeutics. *J. Long. Term. Eff. Med. Implants.* 2010; 20(3): 219-250.
36. Bell E., Wallace T., Chouinard I. et al. Responding to requests of families for unproven interventions in neurodevelopmental disorders: hyperbaric oxygen "treatment" and stem cell "therapy" in cerebral palsy. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 2011; 17(1): 19-26.
37. Carroll J.E., Mays R.W. Update on stem cell therapy for cerebral palsy. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2011; 11(4): 463-471.
38. Bennet L., Tan S., Van den Heuvel L. et al. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. *Ann. Neurol.* 2012; 71(5): 589-600.
39. Li M., Yu A., Zhang F. et al. Treatment of one case of cerebral palsy combined with posterior visual pathway injury using autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 100.
40. Purandare C., Shitole D.G., Belle V. et al. Therapeutic potential of autologous stem cell transplantation for cerebral palsy. *Case. Rep. Transplant.* 2012; 2012: 825289.
41. Luan Z., Liu W., Qu S. et al. Effects of neural progenitor cell transplantation in children with severe cerebral palsy. *Cell. Transplant.* 2012. 21(Suppl 1): S91-98.
42. Chen G., Wang Y., Xu Z. et al. Neural stem cell-like cells derived from autologous bone mesenchymal stem cells for the treatment of patients with cerebral palsy. *J. Transl. Med.* 2013; 11: 21.
43. Jensen A., Hamelmann E. First autologous cell therapy of cerebral palsy caused by hypoxic-ischemic brain damage in a child after cardiac arrest-individual treatment with cord blood. *Case. Rep. Transplant.* 2013; 2013: 951827.
44. Min K., Song J., Kang J.Y. et al. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem. Cells.* 2013; 31(3): 581-591.
45. Wang L., Ji H., Zhou J. et al. Therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stromal cells transplantation for cerebral palsy: a case report. *Case. Rep. Transplant.* 2013; 2013: 146347.
46. Ruff C.A., Faulkner S.D., Fehlings M.G. The potential for stem cell therapies to have an impact on cerebral palsy: opportunities and limitations. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2013; 55(8): 689-697.
47. Пичугина Е. Запчасти для человека. Лечение ДЦП: результаты обнадеживают. *Московский комсомолец.* 2013; 146(107): 17 [Pichugina E. Spare parts for humans. Treatment of CP: the results are promising. *Moskovskiy komсомолец.* 2013; 146(07): 17. In Russian].
48. Bloom R., Przekop A., Sanger T.D. Prolonged electromyogram biofeedback improves upper extremity function in children with cerebral palsy. *J. Child. Neurol.* 2010; 25(12): 1480-1484.
49. Cheng H.Y., Ju Y.Y., Chen C.L. et al. Managing lower extremity muscle tone and function in children with cerebral palsy via eight-week repetitive passive knee movement intervention. *Res. Dev. Disabil.* 2013; 34(1): 554-561.
50. Prosser L.A., Curatalo L.A., Alter K.E., Damiano D.L. Acceptability and potential effectiveness of a foot drop stimulator in children and adolescents with cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2012; 54(11): 1044-1049.

Для корреспонденции/Corresponding author
Пак Лолита Алиевна/ Pak Lolita
lolitap@mail.ru

Случай успешной диагностики и лечения синдрома Гийена–Барре в многопрофильном стационаре. Клинический случай

Н.С. Кириллова, Е.В. Лаукарт, Е.В. Мясникова, В.М. Шунаев, А.М. Баркова, Н.В. Ефремова
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

The case of successful diagnosis and treatment of Guillain–Barre syndrome in a multidisciplinary hospital. Medical case

N.Ch. Kirillova, E.V. Laukart, E.V. Myasnikova, V.M. Shunaev, A.M. Barkova, N.V. Efremova
CCH with Outpatient Health Center, Moscow, Russia

Аннотация

Острая воспалительная полирадикулонейропатия (синдром Гийена–Барре) является тяжелым аутоиммунным заболеванием, поражающим периферическую нервную систему. В основе патогенеза СГБ лежит аутоиммунное повреждение миелиновой оболочки периферических нервов. Вероятно, играют роль как клеточные иммунные механизмы, так и гуморальные. Наиболее часто СГБ проявляется восходящими парезами в конечностях и дистальными парестезиями, развивающимися в течение нескольких дней.

В диагностике СГБ ведущее значение придается клинической оценке, результатам ЭНМГ и исследованию цереброспинальной жидкости.

В статье представлен клинический случай классического течения острой воспалительной полирадикулонейропатии. Приведены результаты лечения и успешной реабилитации пациента.

Ключевые слова: синдром Гийена–Барре, диагностика, плазмаферез.

Abstract

Acute inflammatory polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre syndrome) is a severe autoimmune disease that affects the peripheral nervous system. Acute inflammatory polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre syndrome) is a severe autoimmune disease that affects the peripheral nervous system. The pathogenesis of GBS is based on autoimmune damage to the myelin sheath of peripheral nerves. Probably, both cellular immune mechanisms play a role, as well as humoral mechanisms.

Most often, GBS is manifested by ascending paresis in the limbs and distal paresthesia developing within a few days.

In the diagnosis of GBS, clinical evaluation, the results of ENMG, and the investigation of cerebrospinal fluid are of primary importance.

The article presents a clinical case of the classic course of acute inflammatory polyradiculoneuropathy. The results of treatment and successful rehabilitation of the patient are presented.

Key words: Guillain–Barre syndrome, diagnosis, plasmapheresis.

Синдром Гийена–Барре (СГБ) - острая воспалительная полинейропатия аутоиммунной природы - впервые был описан в 1859 г. О. Landry, опубликовавшим 10 случаев «острого восходящего паралича» с дыхательной недостаточностью и летальным исходом, но стал известным после работ G. Cilliaин и J.A. Varre (1916). В XX веке наблюдения Ландри были идентифицированы как тяжелый клинический вариант СГБ [1].

В настоящее время СГБ признан самостоятельной и самой распространенной в мире формой острой полинейропатии. Заболеваемость составляет от 0,4 до 4 случаев на 100 000 населения в год. СГБ наблюдается в любых возрастных группах, однако чаще у лиц 30–50 лет, с равной частотой у мужчин и у женщин. Расовые, географические и сезонные различия заболеваемости для СГБ в целом не характерны.

Выделяют четыре основные клинические формы СГБ: острую воспалительную демиелинизиру-

ющую полирадикулонейропатию (ОВДП), острую моторную аксональную нейропатию (ОМАН), острую моторно-сенсорную аксональную нейропатию (ОМСАН) и синдром Фишера.

До 85 % среди всех указанных случаев составляет ОВДП. На долю ОМАН и ОМСАН приходится около 5 %. Синдром Фишера встречается примерно в 3–5 % случаев [2].

Клиническая картина синдрома Гийена–Барре - остро или подостро развивающийся вялый тетрапарез или нижний парапарез, сопровождающийся снижением или выпадением глубоких рефлексов, часто с присоединением сенсорных нарушений и вегетативных расстройств [3].

Как правило, у большинства пациентов за 1–3 нед до начала заболевания отмечают признаки инфекции желудочно-кишечного тракта или верхних дыхательных путей. Чаще всего - после энтерита, вызванного *Campylobacter jejuni* (риск развития

СГБ повышается примерно в 100 раз). Также это может быть инфекция, вызванная герпес-вирусами (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и др.), микоплазмами, гемофильной палочкой. Редко синдром Гийена–Барре может быть и проявлением ВИЧ-инфекции. Вероятно, перенесенная инфекция запускает аутоиммунную реакцию. Эту же роль могут играть вакцинации, оперативные вмешательства, травмы периферических нервов. Аутоиммунная реакция против антигенов шванновских клеток и миелина приводит к отеку, лимфоцитарной инфильтрации и сегментарной демиелинизации корешков спинномозговых и черепных нервов. Реже атаке подвергаются антигены аксонов периферических нервов (при аксональном варианте синдрома) [4, 5].

Прогноз при СГБ весьма variabelен - от полного и быстрого восстановления до медленного, с выраженной резидуальной симптоматикой и инвалидизацией. Определяется он степенью сегментарной демиелинизации и аксональным повреждением. В целом период восстановления занимает до 1,5–2 лет, после этого срока вероятность улучшения утраченных функций крайне низка. Однако у большинства больных - более чем в 75–80% случаев в этих временных границах восстановление происходит в полном объеме либо сохраняется минимальный двигательный или сенсорный неврологический дефект [6].

Восстановление вегетативных нарушений происходит параллельно улучшениям в двигательной и сенсорной сферах, при этом резидуальной вегетативной симптоматики обычно не отмечается.

С увеличением возраста процесс восстановления происходит хуже (особенно это касается лиц возрастной группы от 40 до 60 лет). Предикторами неполного восстановления, помимо ИВЛ в острой фазе, являются быстрое прогрессирование заболевания, значительный двигательный дефект, тотальная арефлексия, диарея в продромальном периоде, а также признаки выраженного аксонального повреждения по данным ЭМГ [3]. По данным зарубежных и отечественных исследователей, патологические нейрофизиологические изменения в отдаленном периоде СГБ выявляются у подавляющего большинства пациентов (до 80%), регистрируются чаще всего при исследовании нижних конечностей и носят преимущественно аксональный характер [5].

По данным Н.А. Супоневой и соавт. (2013) [7], при проведении клинко-нейрофизиологического катамнестического обследования 75 пациентов, перенесших синдром Гийена–Барре, сравнительный анализ патологических ЭНМГ-изменений продемонстрировал, что восстановление миелино-

вой оболочки при СГБ наблюдается в течение 5 лет, тогда как аксональные нарушения в отдаленном периоде (после года) являются достаточно стойкими. Таким образом, результаты электрофизиологического обследования в отдаленном периоде СГБ являются объективным отражением клинической картины остаточных неврологических нарушений.

Как отражение мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов в условиях многопрофильного центра приведена история заболевания пациента, находившегося на лечении в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»

Пациент М., 56 лет, житель ЮАР, афроамериканец. *Эпиданамнез:* инфекционными заболеваниями, включая малярию, не болел. *Табакокурение* более 20 лет по 1 пачке сигарет в день (индекс курения 15).

Госпитализирован в стационар по месту жительства в связи с онемением, слабостью и болями в нижних конечностях, парестезиями в кистях. За 2 нед до этого перенес эпизод диареи. Диагноз при выписке: полинейропатия неясного генеза. Проводились терапия анальгетиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, физиолечение. В течение 2 мес отмечалось улучшение, затем заболевание резко рецидивировало, присоединились эпизоды познабливания без повышения температуры тела, в связи с чем был госпитализирован в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой».

Состояние при поступлении средней тяжести, обусловлено выраженным болевым синдромом (8–9 баллов по ВАШ). Температура тела 36,3°C. Кожные покровы темные (афроамериканец) с пигментными пятнами на голенях, стопах и спине, сухие, теплые индекс массы тела 25,76 кг/м². Нормостенического телосложения.

Отмечался вялый тетрапарез до 2 баллов в стопах, в остальных сегментах мышечная сила от 3 до 4 баллов. Гипотрофия мышц нижних конечностей. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук, коленные и ахилловы рефлексы не вызываются. Патологических знаков нет. Брюшные рефлексы низкие, D=S. Гипестезия по типу «носков» и «перчаток», нечеткое нарушение суставно-мышечного чувства в пальцах ног, D=S. Дистальный гипергидроз.

Данные дополнительных методов обследования

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости: КТ-картина интерстициального поражения легких с перестройкой легочного рисунка по крупноочистому типу. Количественная лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов.

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости: выраженный аортоартериосклероз с наличием аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты с распространением на ее ветви.

Данные МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника позволили исключить стеноз позвоночного канала, грыжи межпозвоночных дисков.

При поступлении исключены острые инфекционные заболевания, пневмония. В клинической картине превалировала неврологическая симптоматика по типу вялого тетрапареза, генез которого требовал уточнения. Дифференциальный диагноз проводился с поражением спинного мозга, полиомиелитом, полиневропатией при острой перемежающейся порфирии, инсультом ствола головного мозга с развитием тетрапареза, который в острый период принимает черты периферического, а также миастенией.

При поступлении экстренно проведена нейровизуализация (КТ, МРТ) - исключено очаговое поражение головного и спинного мозга. Произведена люмбальная пункция. В посеве ликвора на флору роста не выявлено. Получен отрицательный результат методом ПЦР на вирусно-бактериальные инфекции.

Кроме того, учитывая перенесенную энтеровирусную инфекцию в анамнезе как пусковой фактор в развитии аутоиммунной реакции, проведена ПЦР-диагностика, исключившая инфекцию, вызванную *Sampylobacter jejuni*, герпес 1, 2 и 6-го типов, токсоплазмоз, боррелиоз, аскаридоз, цитомегаловирусную инфекцию.

Исключены отравление солями тяжелых металлов (расширенное комплексное исследование элементного состава (40 элементов), а также дебют системного заболевания.

При лабораторном исследовании выявлена умеренная тромбоцитопения. В биохимических тестах крови отмечалась гипопроотеинемия. Острофазные маркеры воспаления не повышены. При исследовании показателей иммунного статуса, липидного обмена, фенотипирования, сывороточных иммуноглобулинов, системы комплемента диагностически значимых изменений не выявлено.

Пациенту выполнено электронейромиографическое исследование - подтверждена проксимальная демиелинизация. Наибольшие изменения были выявлены в левом срединном и левом малоберцовом нервах, где, помимо снижения скорости проведения нервного импульса, отмечались признаки аксонопатии. Чувствительные порции были затронуты минимально, что коррелировало с клинической картиной: превалировали нару-

шения двигательной активности над сенсорной (рис. 1).

Клинический диагноз: острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (синдром Гийена–Барре). Выраженный периферический тетрапарез. Сенсорные нарушения. Выраженный болевой синдром. Стадия стабилизации.

По результатам цветного дуплексного сканирования исключен стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

При триплексном сканировании исключено стенозирующее поражение артерий виллизиева круга, вертебральных артерий, артерий верхних конечностей как возможная причина снижения мышечной силы верхних конечностей.

На основании проведенных исследований диагностирована острая воспалительная полирадикулонейропатия (синдром Гийена–Барре).

В качестве специфической терапии синдрома Гийена–Барре, направленной на купирование аутоиммунного процесса, в настоящее время применяют пульс-терапию иммуноглобулинами класса G и плазмаферез. Эффективность каждого из методов сравнительно одинакова, поэтому их одновременное применение считается нецелесообразным. Мембранный плазмаферез значительно уменьшает выраженность парезов. В комплексном лечении нашего пациента использован объемный плазмаферез. Проведено три сеанса с замещением свежзамороженной плазмы от 1800 до 2400 мл. С целью коррекции гипопроотеинемии вводился 20% раствор альбумина.

Симптоматическая терапия назначалась для коррекции нарушений кислотно-основного и водно-электролитного баланса, коррекции уровня артериального давления, профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии (антикоагулянты). Для купирования болевого синдрома использовались нестероидные противовоспалительные препараты, антиконвульсанты (прегабалин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин).

С целью нормализации функции мышц в рамках восстановительного лечения применялись лечебная гимнастика, физиотерапевтические методы, массаж.

В результате лечения отмечена отчетливая положительная динамика в виде нарастания силы в конечностях, регресса постуральных расстройств, значительного уменьшения выраженности болевого синдрома. Уменьшилась белково-клеточная диссоциация в ликворе.

При проведении комплексного обследования (ЭхоКГ, УЗ-исследование, МСКТ, КТА, МРТ) у больного впервые были выявлены артериальная гипертензия, аневризматическое расшире-

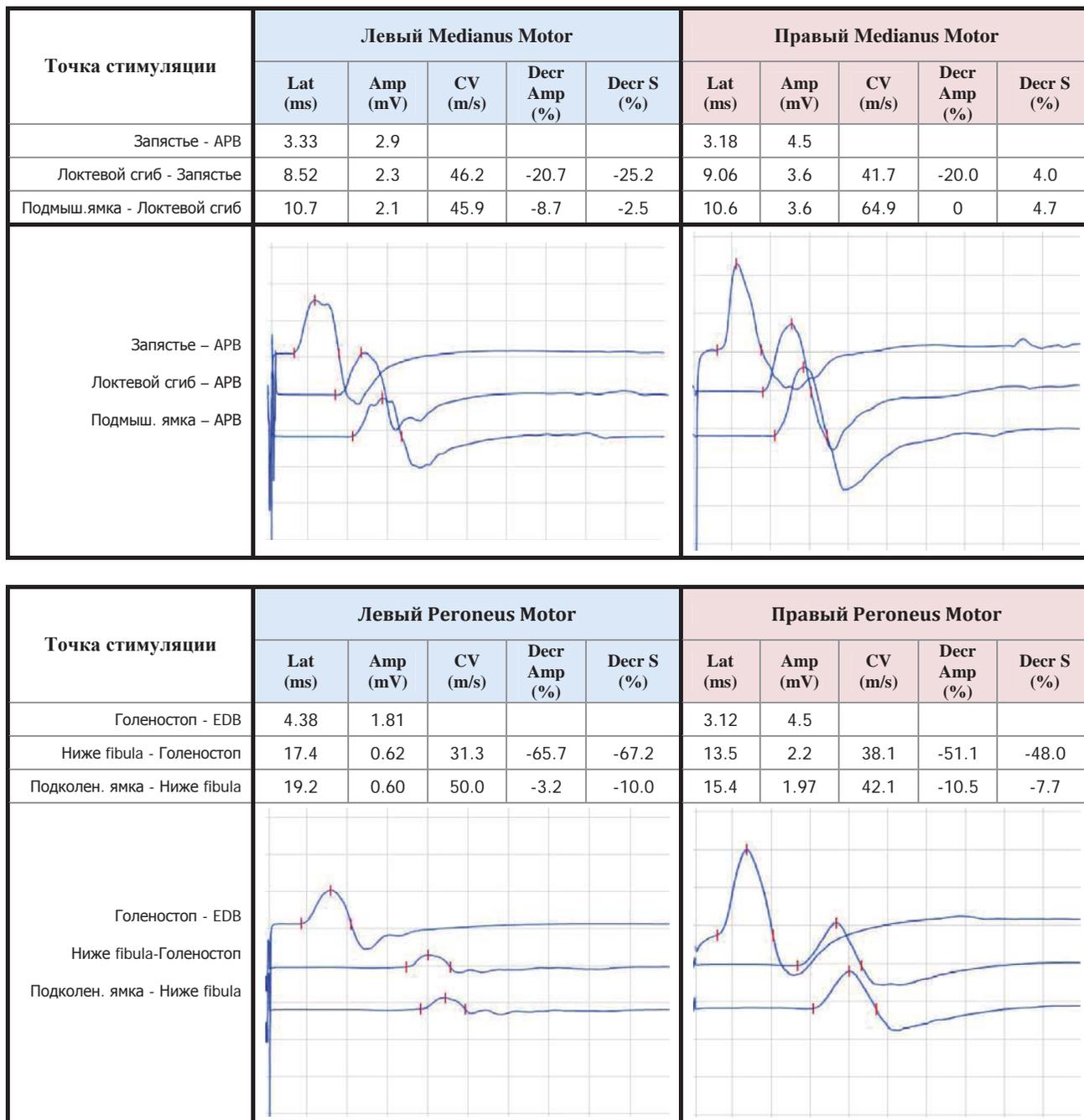


Рис. 1. Пациент М. Результаты ЭНМГ-исследования проводящей функции двигательных нервов до лечения.

ние брюшного отдела аорты, аневризма общей почечной артерии, дислипидемия. Риск ССО расценен как высокий (5,45%). По данным МСКТ органов грудной клетки выявлены признаки хронического бронхита, фиброзные, буллезные изменения легких. По результатам спирометрии подтверждены обструктивные и рестриктивные изменения, что позволило диагностировать ХОБЛ, буллезную эмфизему легких.

При выписке с пациентом проведена беседа об отсутствии специфических методов профилактики синдрома Гийена–Барре, запрете вакцинации. Составлены индивидуальные рекомендации с учетом резидуальной симптоматики по продол-

жению реабилитационного лечения. Через 6 мес пациент был госпитализирован для контрольного обследования и лечения сопутствующей патологии. Отмечалось значительное улучшение самочувствия в виде уменьшения болевого синдрома в нижних конечностях, увеличение толерантности к физической нагрузке. Боли по шкале ВАШ в покое уменьшились до 2 баллов. В неврологическом статусе возросла сила в проксимальных и дистальных отделах верхних и нижних конечностей до 5 баллов. Обнаружено снижение вибрационной чувствительности на кистях и стопах. Суставно-мышечное чувство сохранено. Снижение поверхностной чувствительности в виде перчаток

(на пальцах кистей) и на стопах до голеностопных суставов. Гиперпатия на стопах.

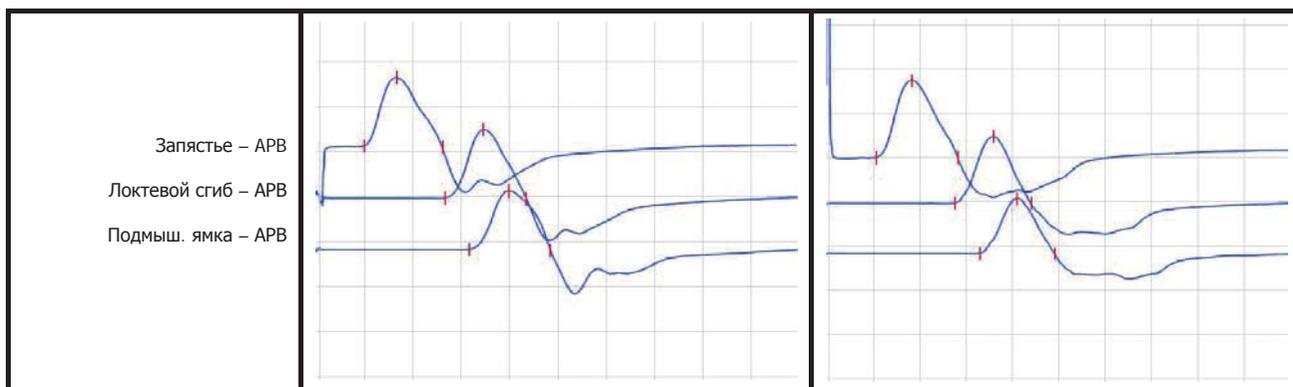
По результатам контрольной стимуляционной электромиографии получена отчетливая положительная динамика в виде нарастания амплитуды моторных ответов и нормализации скорости проведения нервного импульса по всем обследованным нервам верхних и нижних конечностей (рис. 2).

Пациенту выполнена ранее запланированная мультиспиральная компьютерная томография ко-

ронарных артерий. Выявлен стеноз правой коронарной артерии 60-65%. Запланировано проведение ангиопластики коронарных артерий.

Однако по лабораторным данным впервые выявлена эритропения с повышением уровня гемоглобина до 182 г/л, эритроцитов до 6.3×10^{12} /л. Исключен гемахроматоз (Jak-киназа отрицательная). Генез эритропении носит вторичный характер у пациента с ХОБЛ. Первым этапом с целью снижения риска тромбообразования проведен сеанс эритроцитафереза с целевым снижением Нв до 156 г/л (на 15%).

| Точка стимуляции | Левый Medianus Motor | | | | | Правый Medianus Motor | | | | |
|-----------------------------|----------------------|----------|----------|--------------|------------|-----------------------|----------|----------|--------------|------------|
| | Lat (ms) | Amp (mV) | CV (m/s) | Decr Amp (%) | Decr S (%) | Lat (ms) | Amp (mV) | CV (m/s) | Decr Amp (%) | Decr S (%) |
| Запястье - APB | 3.00 | 7.6 | | | | 3.21 | 5.5 | | | |
| Локтевой сгиб - Запястье | 8.00 | 7.6 | 52.0 | 0 | -2.5 | 8.31 | 4.5 | 52.9 | -13.7 | -23.0 |
| Подмыш.ямка - Локтевой сгиб | 9.54 | 6.5 | 51.9 | -14.5 | -7.5 | 9.92 | 3.7 | 57.8 | -17.8 | -18.4 |



| Точка стимуляции | Левый Peroneus Motor | | | | | Правый Peroneus Motor | | | | |
|------------------------------|----------------------|----------|----------|--------------|------------|-----------------------|----------|----------|--------------|------------|
| | Lat (ms) | Amp (mV) | CV (m/s) | Decr Amp (%) | Decr S (%) | Lat (ms) | Amp (mV) | CV (m/s) | Decr Amp (%) | Decr S (%) |
| Голеностоп - EDB | 3.97 | 4.2 | | | | 3.31 | 9.3 | | | |
| Ниже fibula - Голеностоп | 11.5 | 3.6 | 44.5 | -9.7 | -9.0 | 11.1 | 8.9 | 44.9 | -4.3 | -3.5 |
| Подколен. ямка - Ниже fibula | 12.8 | 3.6 | 53.8 | 0 | 0 | 12.4 | 8.7 | 57.7 | -2.2 | -2.4 |

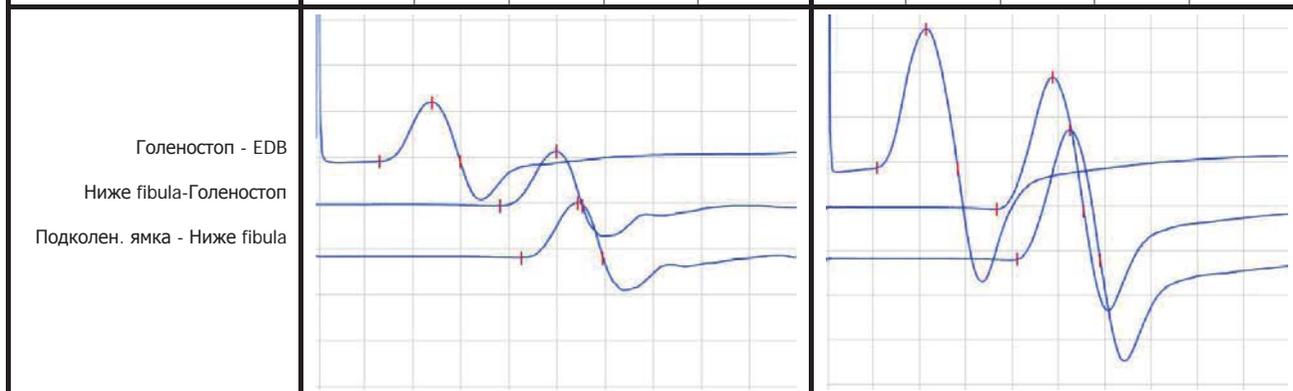


Рис. 2. Пациент М. Результаты ЭНМГ-исследования проводящей функции двигательных нервов после лечения.

Вторым этапом выполнена коронароангиография, выявлено стенозирование передней правой коронарной артерии (80%). Проведено стентирование правой коронарной артерии, назначена двойная антитромбоцитарная терапия.

Положительный результат во многом был определен правильной тактикой терапии в остром периоде и повторным курсом восстановительного лечения. Больной взят под динамическое наблюдение.

Возможности многопрофильного стационара и междисциплинарный подход позволяют в максимально короткие сроки провести диагностическую линейку обследований, назначить патогенетическую терапию и эффективно лечить пациентов с коморбидной патологией.

Литература

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 208 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Guillain-Barre syndrome: diagnostics and treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 208 p. In Russian].

2. Rajeev Nayak Practical approach to the patient with acute neuromuscular weakness. *World J. Clin. Cases.* 2017; 5(7): 270–279. doi: 10.12998/wjcc.v5.i7.270

3. Дамулин И.В. Синдром Гийена - Барре: клинические особенности, диагностика, прогноз. *Неврологический журнал.* 2013; 6: 4–8 [Damulin I.V. Guillain-Barre syndrome: clinical features, diagnostics, prognosis. *Nevrologicheskij Zurnal.* 2013; 6: 4–8. In Russian].

4. Li X., Wang Y. Systemic lupus erythematosus with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: a case report and review of the literature. *Journal of clinical medicine research.* 2016; 8(7): 555. doi: 10.14740/jocmr2550w

5. Hellmuth J., Fletcher J.L., Valcour V. et al. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. *Neurology.* 2016; 87(2): 148–154. doi: 10.1212/WNL.0000000000002837

6. Sarada P.P., Sundararajan K. The devil is in the detail: Acute Guillain–Barré syndrome camouflaged as neurosarcoidosis in a critically ill patient admitted to an Intensive Care Unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine.* 2016; 20(4): 238–241. doi:10.4103/0972-5229.180045.

7. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Клинические факторы прогноза при синдроме Гийена–Барре. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2013; 44(4): 21–26 [Grishina D.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. Clinical Factors of prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Vestnik Rossijskoj VoЕННО-Medicinskoy Akademii.* 2013; 44(4): 21–26. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Лаукарт Елена Борисовна/Laukart Elena
twins1997@mail.ru

КТ-навигируемая технология прямого бокового межтелового спондилодеза (DLIF)

Н.А. Коновалов, А.Г. Назаренко, Д.С. Асютин, М.А. Мартынова
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва

Navigable computed tomography technology of direct lateral interbody fusion (DLIF)

N.A. Konovalov, A.G. Nazarenko, D.S. Asyutin, M.A. Martynova
N.N. Burdenko NMRCN, Moscow, Russia

Аннотация

Развитие интраоперационной компьютерной томографии и навигационных технологий было важным этапом развития хирургии позвоночника. Применение КТ-навигируемой методики позволяет получить трехмерные изображения позвоночника в режиме реального времени. Цель работы: оценить применение интраоперационного компьютерного томографа и навигационной системы в хирургическом лечении дегенеративных заболеваний и деформаций позвоночника с применением технологии прямого бокового межтелового спондилодеза. Мы описываем хирургическую методику проведения прямого бокового межтелового спондилодеза с использованием интраоперационного компьютерного томографа и системы навигации. Данная технология имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием стандартной флюороскопии - повышает безопасность пациента и обеспечивает высокую точность установки имплантов, сокращает длительность этапа стабилизации и снижает величину лучевой нагрузки на оперирующую бригаду и пациента.

Ключевые слова: прямой боковой межтеловой спондилодез, интраоперационный компьютерный томограф, навигационная система.

Abstract

The development of intraoperative computer tomography and navigation techniques has been an important advancement in the field of spine surgery. These techniques, commonly referred to as image-guided surgery, provide simultaneous, multiplanar views of spinal anatomy. Objective: to assess the effectiveness of use of intraoperative cone-beam CT and navigation system in spinal surgery using lateral interbody fusion techniques. We describe the surgical technique of performing lateral lumbar interbody fusion using CT navigation. Performing lateral interbody fusion using CT navigation presents important advantages to the currently used fluoroscopy-based techniques: increases patient safety and provides high accuracy of implant installation, shortens the duration of the stabilization and eliminates the radiation exposure for the surgeon and reduces the radiation dosage for the patient.

Key words: direct lateral interbody fusion, intraoperative computer tomography, navigation system.

Актуальность работы обусловлена несколькими факторами. Тенденция к увеличению средней продолжительности жизни населения в развитых странах, совершенствование методов диагностики обусловили увеличение числа пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника, которые требуют оказания высокотехнологичной хирургической помощи. В ответ на увеличение количества пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника появляются и внедряются в практику новые минимально-инвазивные хирургические технологии, позволяющие ускорить процесс реабилитации пациентов, восстановление их трудоспособности, а следовательно, и возвращение к привычному образу жизни. В условиях стреми-

тельного развития рынка имплантов возникла необходимость интраоперационного контроля их установки с помощью средств интраоперационной визуализации. Наиболее распространенным в повседневной практике является электронно-оптический преобразователь (ЭОП). Электронно-оптический преобразователь позволяет получать двухмерные изображения, и применение его в последнее десятилетие стало рутинным. Применение ЭОП не позволяет получать аксиальные снимки и является источником лучевой нагрузки на пациента и врача, что в совокупности является недостатком системы. Правильность установки имплантов минимизирует риски интраоперационных осложнений и улучшает качество хирургического лечения.

Наличие сагиттальной и коронарной деформации позвоночника, избыточная масса тела пациента (ожирение) вызывают дополнительные трудности при установке имплантов.

Технология прямого бокового межтелового спондилодеза (direct lateral interbody fusion, Medtronic Sofamor Danek, Inc., Теннесси, США; extreme lateral interbody fusion, Сан-Диего, штат Калифорния, США) была разработана по методу, описанному Mayer, и модифицирована McAfee, Pimenta, Ozgur и др. [1-4]. Этот метод межтелового спондилодеза был использован в качестве минимально-инвазивной техники для лечения дегенеративных заболеваний и деформаций позвоночника [5-7]. Данная технология выполняется в боковом положении, и получение качественного изображения имеет решающее значение для правильного положения импланта. Это приводит к увеличению количества прицельных снимков и, следовательно, к увеличению лучевой нагрузки на пациента и хирургическую бригаду.

Развитие технологий визуализации позволяет сегодня проводить компьютерную томографию непосредственно в операционной. Специально для этого разработан конусно-лучевой интраоперационный компьютерный томограф (ИКЛКТ), который объединяет в себе функции компьютерного томографа и электронно-оптического преобразователя. Для снижения величины лучевой нагрузки как на пациента, так и на оперирующую бригаду ИКЛКТ может использоваться вместе с навигационной системой. При этом появилась возможность не только повысить безопасность пациента и качество лечения, но и использовать новые методы стабилизации позвоночных сегментов.

Цель исследования: оценить применение интраоперационного компьютерного томографа и навигационной системы в хирургическом лечении дегенеративных заболеваний и деформаций позвоночника с применением технологии прямого бокового межтелового спондилодеза (DLIF).

Материалы и методы

Боковой поясничный межтеловый спондилодез (англ. DLIF - Direct Lateral Interbody Fusion) - самая молодая методика, при которой доступ осуществляется через подвздошную мышцу к передней и средней колоннам позвоночника на уровне L1-L5 позвонков [8]. Кейдж, установленный по технологии DLIF, большего размера, имеет большую площадь соприкосновения в сравнении с другими имплантами и опирается на краевую плотную часть замыкательной пластинки, тем самым создавая большую поддержку передней опорной колонны [9, 10]. На рис. 1 представлены примеры кейджей для выполнения межтелового спондилодеза из переднего, трансфораминального и бокового хирургического доступа.

Технология прямого бокового спондилодеза впервые в России была применена в 2014 г. в отделении спинальной нейрохирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

Основными показаниями к DLIF являются:

- нестабильность позвоночно-двигательного сегмента,
- дегенеративный сколиоз,
- спондилолистез 1, 2-й степени,
- болезнь смежного сегмента,
- ревизионная хирургия, несостоявшийся спондилодез, требующие межтеловой стабилизации для избежания повторного доступа в области предшествующего оперативного вмешательства (зона рубцов, установки металлоконструкции).

Помимо вышеперечисленных показаний, существуют ограничения применения данной методики:

- выполнение прямого бокового спондилодеза возможно на уровне L2-L5 позвонков,
- невозможно выполнить декомпрессию в центральной части позвоночного канала (центральный стеноз),
- спондилолистез 3-й степени и более,

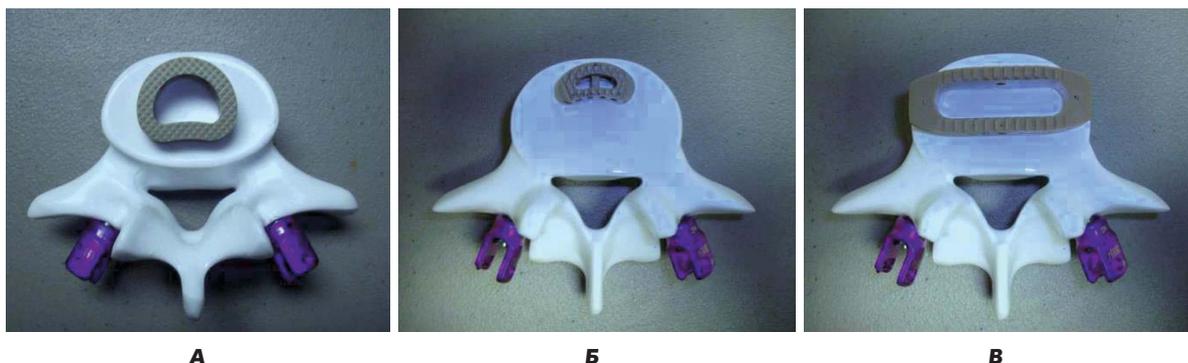


Рис. 1. Сравнение размеров и расположения межтелового импланта при выполнении переднего (А), трансфораминального (Б) и бокового доступов (В).



Рис. 2. Алгоритм применения интраоперационной КТ и системы навигации при выполнении прямого бокового спондилодеза (DLIF) и транскутанной транспедикулярной стабилизации.

- предшествующие вентральные оперативные вмешательства,
- выраженная патология фасеток,
- необходим интраоперационный нейромониторинг.

При выполнении прямого бокового спондилодеза (DLIF) и транспедикулярной стабилизации (транскутанной или минимально-инвазивной) в отделении спинальной нейрохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России разработан алгоритм применения интраоперационной КТ и системы навигации (рис. 2).

Пациент укладывается на бок, операционный стол сгибается под углом таким образом, чтобы увеличить расстояние между крылом подвздошной кости и ребрами. Руки согнуты в локтевых суставах. Ноги сгибаются в коленном и тазобедренном суставах для расслабления ипсилатеральной поясничной мышцы. В условиях эндотрахеального наркоза перед хирургическим вмешательством выполняется интраоперационное КТ-исследование в режиме 2D-сканирования для точности определения зоны хирургического вмешательства (рис. 3, 4).

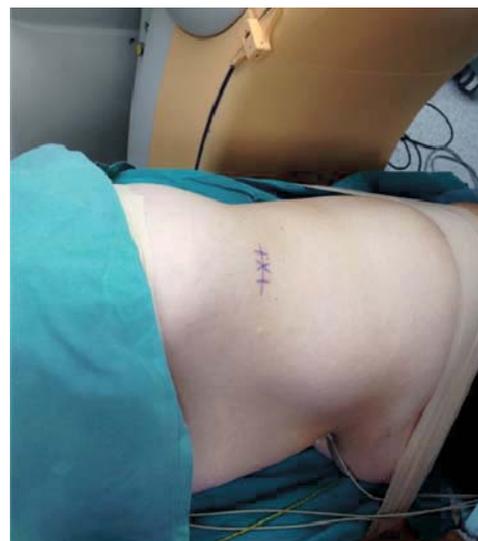
После этого производится установка навигационной рамки в гребень подвздошной ко-



Рис. 3. Позиционирование пациента на операционном столе.



А



Б

Рис. 4. Этапы разметки оперируемого сегмента: А - в положении пациента на боку проецирование на кожу межпозвоночного диска оперируемого сегмента с применением иКТ в режиме 2D-сканирования; Б - разметка разреза.

сти и выполняется КТ-исследование в режиме 3D-сканирования. Важно отметить, что выбор места для фиксации навигационной рамки должен быть спланирован так, чтобы после поворота пациента на живот для выполнения этапа транспедикулярной стабилизации не возникло необходимости ее переустановки. Следующим этапом производится автоматическая передача данных КТ-изображений на навигационную станцию и осуществляется межтеловая стабилизация с применением навигационных инструментов. После выполнения межтелового спондилодеза пациента позиционируют на живот, навигационную рамку накрывают стерильным чехлом и производят этапное 3D-сканирование для контроля положения кейджа и точности последующей установки транспедикулярных винтов (рис. 5).



Рис. 5. Позиционирование пациента для установки транспедикулярных винтов.

После завершения этапа транспедикулярной стабилизации выполняется контрольное КТ-исследование с 3D-реконструкцией для контроля точности положения установленных имплантов.

Боковой поясничный межтеловый спондилодез осуществляется через подвздошную мышцу к передней и средней колоннам позвоночника в положении пациента на боку. Интервал применения данной технологии на уровне L2-L5 позвонков обусловлен в краниальном направлении наличием реберной дуги, а в каудальном — крыла подвздошной кости. Поэтому на этапе предоперационного планирования по спондилограммам пояснично-крестцового отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях определяется возможность выполнения спондилодеза с применением методики DLIF. Высокое вертикальное стояние крыла подвздошной кости (выше половины тела L4 позвонка), затрудняющее выполнение данной технологии, чаще встречается у мужчин. При длинных и направленных книзу XI и XII ребрах доступ выполняется через межреберный промежуток или с резекцией части ребра. Однако при освоении методики целесообразно начинать с уровня L2-L3 и L3-L4. На рис. 6 представлены примеры положения крыльев подвздошных костей и реберной дуги.

При проведении кейджа через подвздошную мышцу к передней и средней колоннам позвоночника следует помнить о тех окружающих анатомических структурах, которые потенциально могут быть повреждены. Прежде всего, это поясничное нервное сплетение, схематично представленное на рис. 7.

Наиболее безопасной для выполнения бокового межтелового спондилодеза является передняя

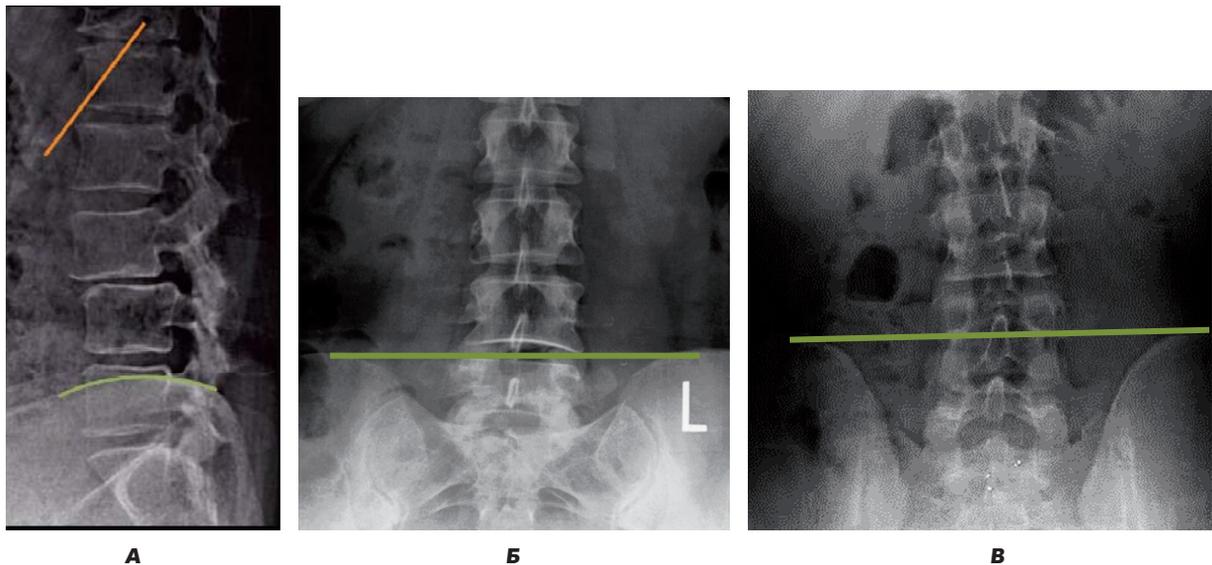


Рис. 6. Сагиттальная (А) и фронтальные (Б, В) спондилограммы пояснично-крестцового отдела позвоночника: проекция реберной дуги пересекает тело L1 позвонка (А), а линия, соединяющая верхние точки крыльев подвздошных костей, проходит в проекции межтелового промежутка L4-L5 (Б) и в проекции середины тела L4 позвонка.

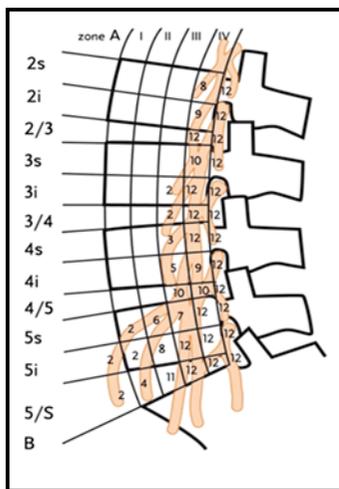


Рис. 7. Взаимоотношение поясничного нервного сплетения и позвонков с межтеловыми промежутками.

половина или передняя треть промежутка (зависит от уровня). Риск повреждения нерва увеличивается в каудальном направлении, поэтому наибо-

лее осторожно нужно работать на уровне L4-5. Для избежания повреждения ветвей поясничного сплетения, прежде всего генитофemorального нерва, образованного из сплетения верхних поясничных спинномозговых нервов и расположенного по передней поверхности и в толще поясничной мышцы, необходимо использовать интраоперационный нейромониторинг.

Выбор стороны, с которой выполнять установку межтелового кейджа, обусловлен предпочтением хирурга. Однако технически проще боковой межтеловой спондилодез выполнять с той стороны, где межтеловой промежуток больше раскрыт. При дегенеративном сколиозе – со стороны выпуклости дуги, где выше межтеловой промежутков и больше расстояние между гребнем подвздошной кости и ребрами. Коррекция будет одинаковой при доступе с любой из сторон, но технически проще войти с выпуклой стороны. Однако при многоуровневом вмешательстве доступ с вогнутой стороны деформации позволяет

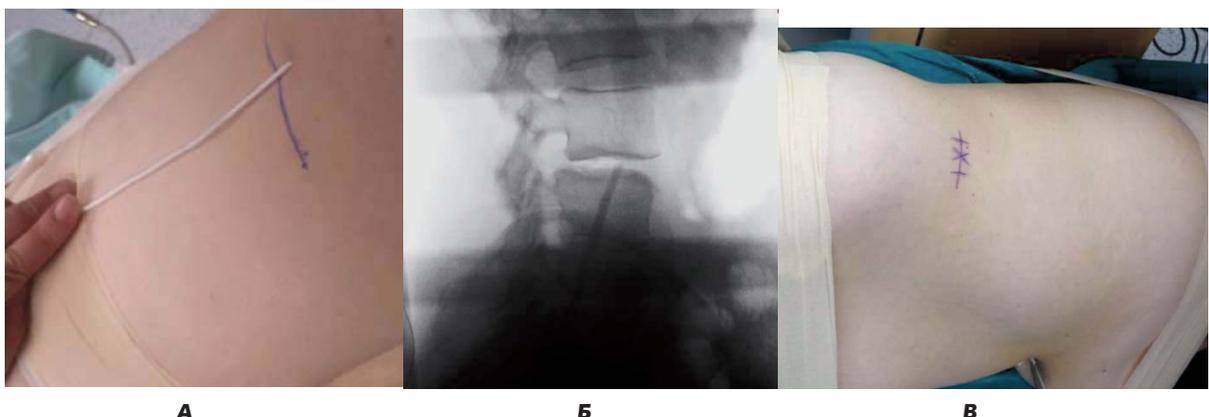


Рис. 8. Этапы разметки оперируемого сегмента: А – определение проекции оперируемого сегмента и точки входа в межтеловой промежуток; Б – интраоперационное КТ-исследование в режиме 2D-сканирования, указка спроецирована в точку входа в межтеловой промежуток; В – разметка разреза.

сделать более короткий разрез кожи. Это оценивается на этапе планирования операции по предоперационным спондилограммам и интраоперационно после позиционирования пациента на столе и флюороскопического контроля (с помощью интраоперационного КТ-исследования в режиме 2D-сканирования).

После укладки пациента на операционном столе и установки электродов для ИОНМ важным моментом является получение четких изображений в прямой и боковой проекции. В переднезадней проекции остистые отростки должны располагаться по средней линии и корни дуг должны быть симметричны. При боковой проекции межтеловой промежуток должен быть параллельным плоскости луча и замыкательные пластинки должны быть в виде линий.

С помощью интраоперационного КТ-исследования в режиме 2D-сканирования во время разметки доступа непосредственно в проекции диска определяется точка входа в межтеловой промежуток, при одноуровневом и двухуровневом вмешательстве выполняется один разрез (рис. 8).

Хирургический доступ к позвоночнику выполняется через разрез кожи, подкожной жировой клетчатки и трех слоев мышц передней брюшной стенки. Через ретроперитонеальное пространство тупым путем осуществляем доступ к поясничной мышце и расслаиваем ее. На рис. 9 представлена топографоанатомическая схема хирургического доступа.

Далее после формирования канала в поясничной мышце устанавливается игольчатый электрод и оценивается наличие невральных структур с помощью нейрофизиологического контроля (рис. 10).

После подтверждения отсутствия сигнала от ветвей поясничного сплетения по игольчатому электроду в диск устанавливается спица, на которую последовательно вкручивающимися движениями вводятся дилататоры от минимального размера до максимального (22 мм). Для подтверждения правильного расположения дилататора на диске выполняется спондилограмма в прямой проекции. Затем ретрактор в сомкнутом состоянии низводится по последнему дилататору, а его свободный конец жест-

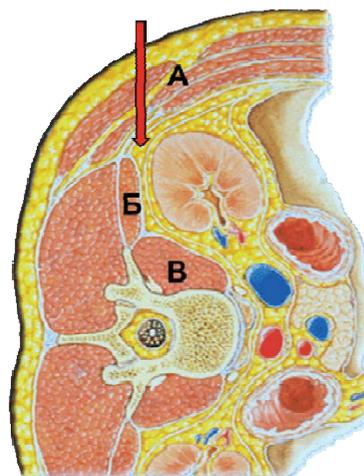
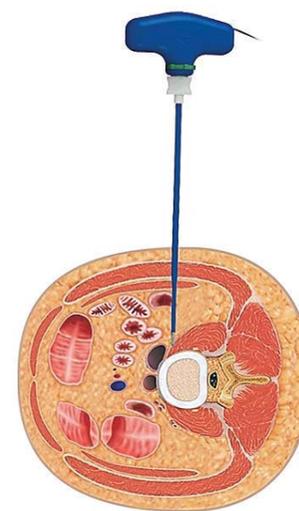


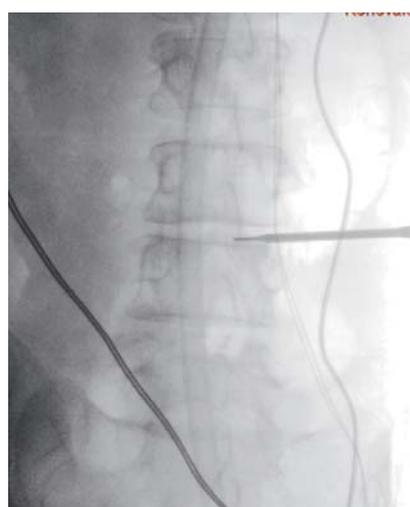
Рис. 9. Топографоанатомическая схема (аксиальная проекция) хирургического доступа с применением технологии DLIF: А – три слоя мышц передней брюшной стенки; В – квадратная мышца поясницы; В – поясничная мышца; стрелкой указан хирургический доступ к позвончику.



А



Б



В



Г

Рис. 10. Установка игольчатого электрода для ИОНМ: А - интраоперационное фото игольчатого электрода; Б - топографоанатомическая схема установки игольчатого электрода, аксиальная проекция; В - флюороскопический контроль положения игольчатого электрода в прямой проекции; Г - флюороскопический контроль положения игольчатого электрода в боковой проекции.

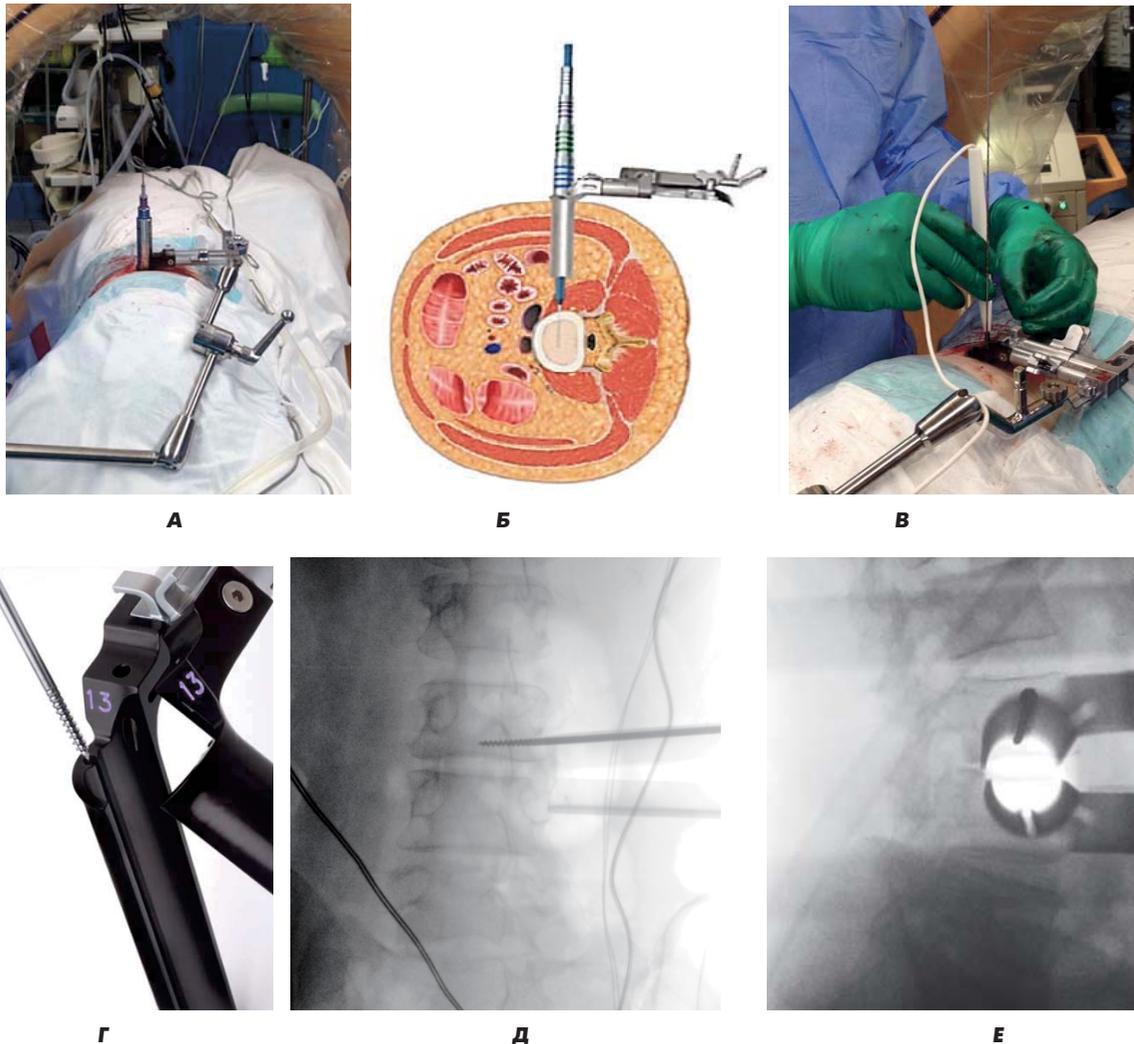


Рис. 11. Поэтапная установка дилатора и ретрактора: **А** - ретрактор установлен в проекции межтелового промежутка, его свободный конец фиксирован к операционному столу, интраоперационное фото; **Б** - топографоанатомическая схема установки ретрактора, аксиальная проекция; **В** - оценка с помощью нейромониторинга безопасной установки ретрактора; **Г** - фиксирующий пин вводится через лопасть ретрактора и фиксируется в тело вышележащего позвонка; **Д** - флюороскопический контроль положения ретрактора в прямой проекции, фиксирующий пин введен в тело вышележащего позвонка; **Е** - флюороскопический контроль положения ретрактора в боковой проекции.

ко фиксируется к операционному столу, после чего дилаторы удаляются.

После установки тубулярного ретрактора проводится нейрофизиологический контроль зоны, где планируется провести рассечение диска. Через канал для световодов можно подключить источник освещения, хотя обычно при работе с микроскопом дополнительный источник освещения не требуется.

Через канал в стенке лопасти ретрактора устанавливается фиксирующий пин, который проводится параллельно замыкательной пластинке вышележащего позвонка, не повреждая ее. Близкое к замыкательной пластинке проведение пина снижает риск повреждения сегментарных сосудов. Используется только один пин, чтобы система не была абсолютно ригидной и давала возможность дистракции межтелового промежутка при введении шаблонов, а не работала на излом пина (рис. 11).

Следующим этапом с помощью микроскопа фиброзное кольцо рассекается микрохирургическим скальпелем, кюретками и конхотомами выполняется дискэктомия. Необходимо удалить содержимое диска до противоположной стороны, не повреждая фиброзное кольцо, для улучшения коррекции деформаций и полноценной укладки трансплантатов на всем протяжении поперечника межтелового промежутка (рис. 12).

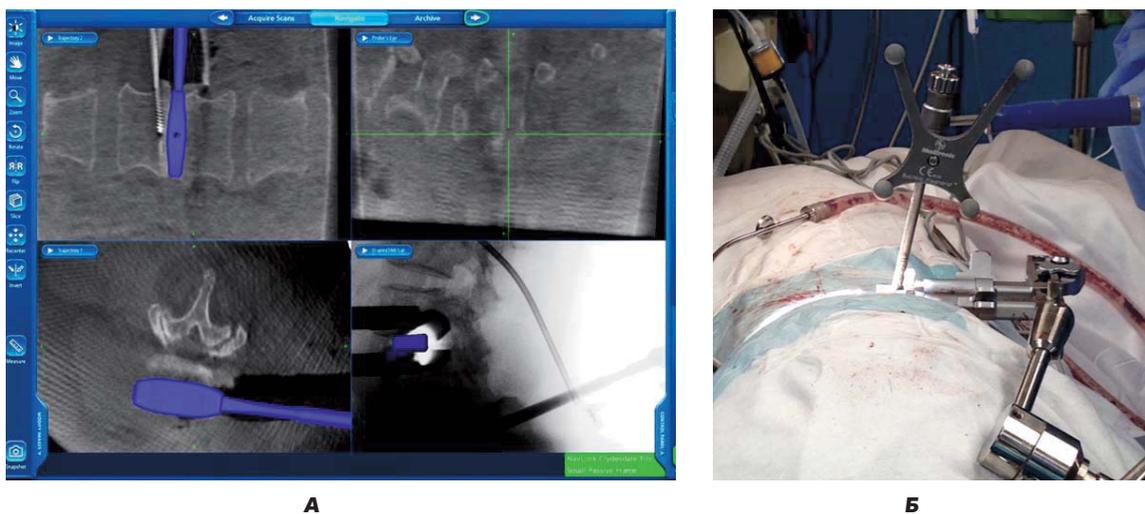
После выполненной дискэктомии лопасти ретрактора разводятся. Когда межтеловой промежуток подготовлен для установки импланта, с использованием системы навигации по размеру межтелового промежутка подбирается шаблон. Последовательным введением шаблонов от меньшего размера к большему производится дистракция межтелового промежутка до достижения оптимальной высоты последнего. Важно контролировать, чтобы шаблон располагался в пределах фиброз-



Рис. 12. Контроль выполненной дискэктомии: А – контроль выполненной дискэктомии с помощью навигационного щупа, интраоперационное фото; Б – контроль выполненной до противоположной стороны дискэктомии с применением навигационной системы.

ного кольца. С помощью пробника по размеру межтелового промежутка с использованием навигационной системы подбирается кейдж. Имплант

импактируется остеиндуктивным материалом или костной крошкой и фиксируется в инсертере. Далее под контролем навигации и интраопе-



А **Б**



В

Рис. 13. Установка межтелового импланта методом DLIF: А – интраоперационный контроль установки шаблона кейджа в межтеловой промежутки и определение размера кейджа с помощью навигационной системы; Б - установка кейджа в межтеловой промежутки с использованием системы навигации; В – интраоперационный контроль положения и размера кейджа с помощью навигационной системы.

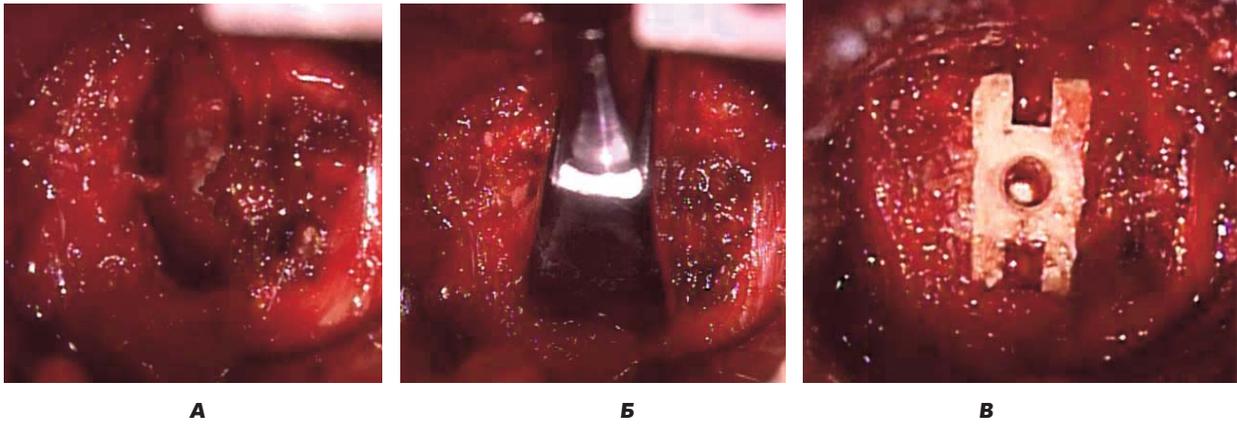


Рис. 14. Установка межтелового импланта методом DLIF: **А** – удаление содержимого полости диска, интраоперационное фото; **Б** – установка шаблона кейджа в межтеловой промежуток, интраоперационное фото; **В** – кейдж установлен в полость диска, интраоперационное фото.

рационной визуализации с помощью микроскопа кейдж строго вертикально вводится в межтеловой промежуток, контролируется его положение. Кейдж импактируется молотком до того момента, когда полностью дойдет до противоположной стороны. Фиксатор для кейджа (инсертер) извлекается, и производится окончательная визуальная оценка стояния имплантата. Далее извлекается ретрактор, и с помощью интраоперационной КТ выполняется этапное 3D-сканирование для контроля положения кейджа (рис. 13, 14). Затем производится послойное ушивание раны наглухо: ушивается поперечная фасция, фасция наружной косой мышцы живота, подкожная жировая клетчатка и кожа.

После завершения этапа межтелового спондилодеза под контролем навигационной системы выполняется перкутанная транспедикуляр-

ная стабилизация по стандартным методикам или транспедикулярная стабилизация по минимально-инвазивной технологии.

В качестве клинического примера приводим случай установки двух межтеловых имплантов по технологии DLIF и 6-винтовой системы с применением интраоперационной КТ и навигационной системы у пациентки С., 63 лет, с нестабильностью сегментов L2-L3-L4, дегенеративным сколиозом, спондилолистезом I степени и признаками стеноза позвоночного канала на уровне L3-L4 (рис. 15, 16).

В неврологическом статусе при поступлении ведущее проявление: люмбагия, усиливающаяся при переходе в вертикальное положение, в положении сидя, при движениях и ходьбе.

Произведено оперативное лечение – межтеловая стабилизация DLIF и непрямая декомпрессия на уровне L2-L3-L4, транскутанная транспедику-

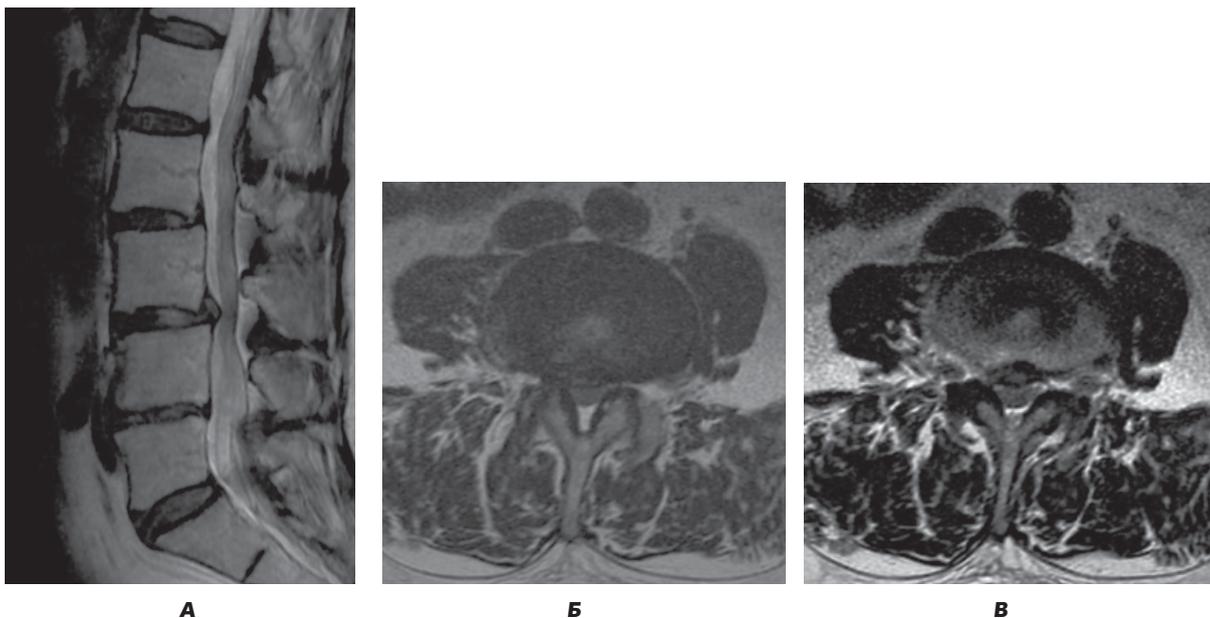
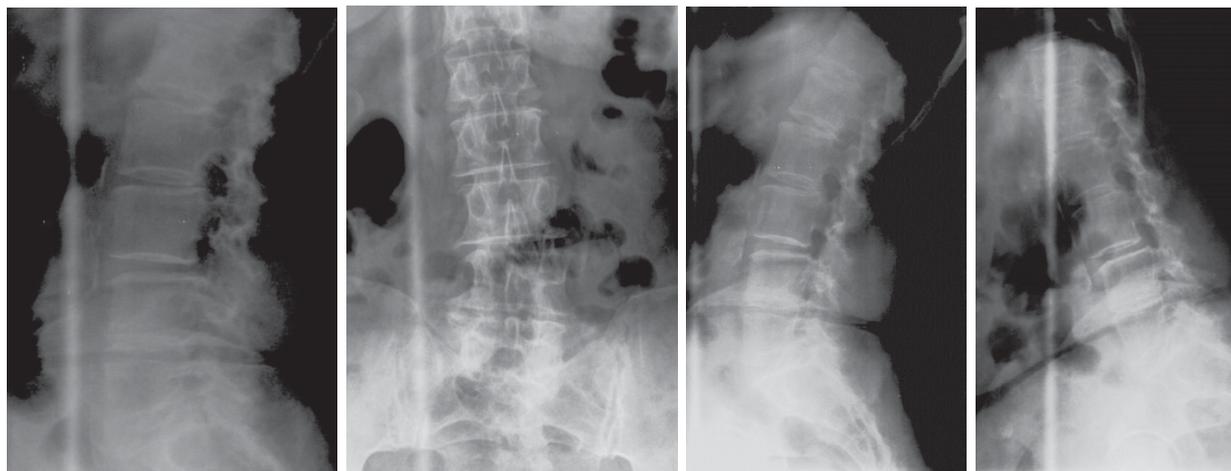
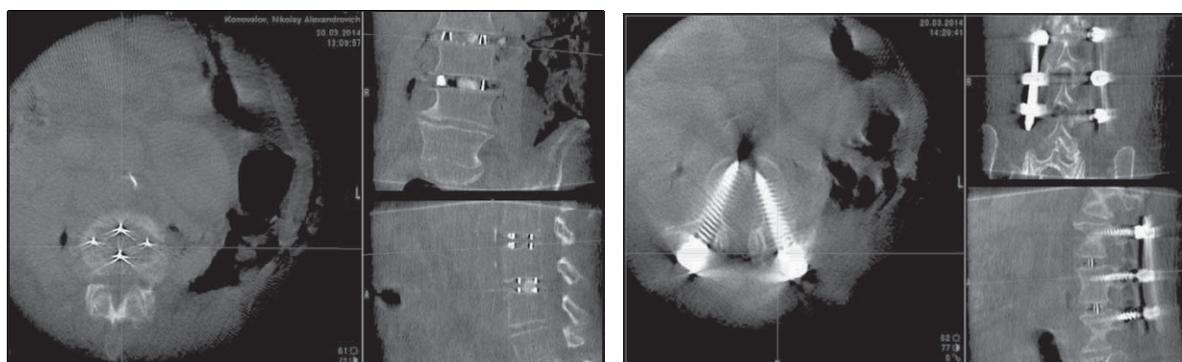


Рис. 15. Сагитальная (А) и аксиальные (Б, В) МР-томограммы пояснично-крестцового отдела позвоночника: выявлены нестабильность сегментов L2-L3-L4, спондилолистез I степени и признаки стеноза позвоночного канала на уровне L3-L4.



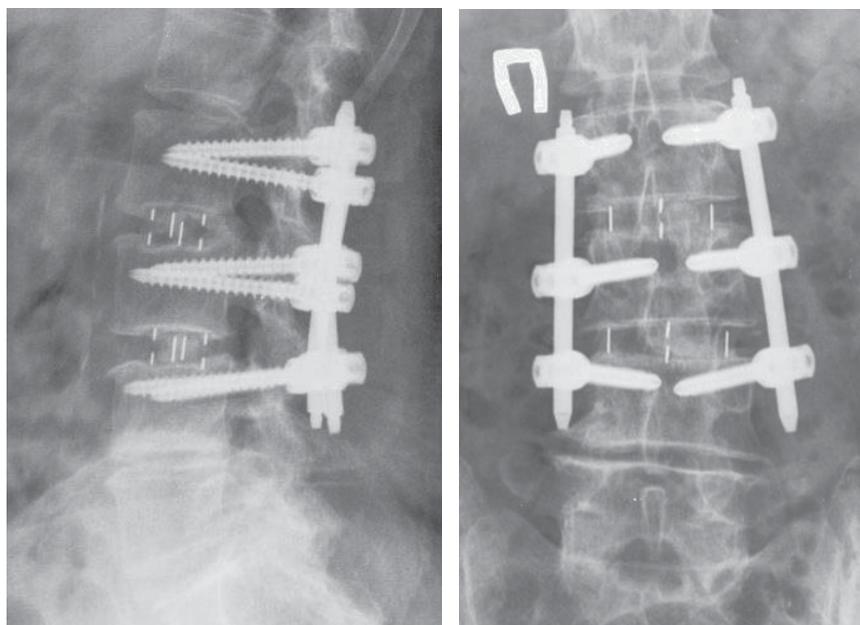
А Б В Г

Рис. 16. Боковая (А) и прямая (Б) спондилограммы и функциональные спондилограммы (В, Г) пояснично-крестцового отдела позвоночника: выявлены нестабильность сегментов L2-L3-L4, дегенеративный сколиоз и спондилолистез I степени на уровне L3-L4.



А Б

Рис. 17. Интраоперационный КТ-контроль положения межтеловых кейджей (А) и транспедикулярных винтов (Б) на уровне L2-L3-L4.



А Б

Рис. 18. Боковая (А) и прямая (Б) послеоперационные спондилограммы пояснично-крестцового отдела позвоночника: в тела L2, L3, L4 позвонков через корни дужек внедрены педикулярные винты, фиксированные металлическими стержнями; между телами L2-L3-L4 позвонков – тени металлических маркеров межтеловых кейджей; спондилолистез L3 позвонка и перекос таза устранен; коррекция сколиотической деформации 50% (16-8°).

лярная стабилизация сегментов L2-L3-L4 с применением интраоперационной КТ и навигационной системы (рис. 17, 18).

На послеоперационных спондилограммах пояснично-крестцового отдела позвоночника визуализируется восстановление высоты межтеловых промежутков, увеличение диаметра межпозвонковых отверстий на уровне L2-L3-L4, редукция спондилолистеза L3, перекос таза устранен, коррекция сколиотической деформации 50% (16-8°). Пациентка активизирована в первые сутки после операции. В неврологическом статусе отмечен регресс болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника, имевший место до операции. При выписке – I класс исходов по Kawabata и соавт. (отсутствие боли и неврологических нарушений).

Результаты исследования

Проведен анализ основных возможностей и преимуществ при использовании иКТ с системой навигации в хирургическом лечении заболеваний позвоночника. В ходе работы осуществлялся мониторинг длительности операций. Продолжительность первых хирургических вмешательств с использованием иКТ и навигационной системы была выше, что связано с освоением управления и алгоритма системы. Однако в процессе обучения в течение месяца была отмечена тенденция к уменьшению длительности операции. Длительность установки конструкции оценивалась из расчета времени, необходимого для установки одного межтелового кейджа, одного винта и четырехвинтовой системы в минутах (табл. 1).

При анализе длительности хирургического вмешательства выявлено, что продолжительность

стабилизирующего этапа операции с применением ЭОП была выше, что связано с отсутствием необходимости выполнения повторных интраоперационных изображений при использовании иКТ и навигационной системы.

При проведении стабилизирующего этапа операций, требующего установки межтеловых имплантов и транспедикулярных винтов, в том числе и при перкутанных методиках, интраоперационный компьютерный томограф и система навигации применялись для определения зоны вмешательства, интраоперационного контроля точности установки имплантов, контроля восстановления высоты межпозвонкового диска и диаметра межпозвонковых отверстий. После завершения операции выполнялись 3D-сканирование и 3D-реконструкция.

Важно отметить, что в случаях применения иКТ и системы навигации при стабилизирующих этапах операции на оперирующую бригаду лучевой нагрузки нет, так как в момент 3D-сканирования (продолжительностью 13-23 с) хирургическая бригада не присутствует в операционной, а последующая установка имплантов производится под контролем навигационной системы. Однако при установке межтелового кейджа по технологии DLIF у большинства пациентов требовалось выполнение дополнительных интраоперационных изображений на этапе установки дилататоров и ретрактора. При использовании ЭОП величина лучевой нагрузки зависит от протяженности оперируемого сегмента, анатомических особенностей, выбора хирургической технологии и опыта хирурга. Мы оценивали величину лучевой нагрузки из расчета количества снимков, выполненных при установ-

Таблица 1

Сравнительный анализ длительности проведения стабилизирующих этапов операции

| Критерии для сравнения стабилизирующего этапа операции | С применением ЭОП (без иКТ и системы навигации), n=28 | С применением иКТ и системы навигации, n=8 |
|--|---|--|
| Длительность установки одного винта/ 4-винтовой системы, мин | 7,9 ± 3,7/ 31,6 ± 4,6 | 4,1 ± 2,19/ 16,4 ± 3,8 |
| Длительность установки одного межтелового кейджа по технологии DLIF, мин | 48,8 ± 29,1 | 39,4 ± 28,9 |

Таблица 2

Сравнительный анализ величины лучевой нагрузки на хирургическую бригаду при проведении стабилизирующих этапов операции

| Лучевая нагрузка на хирургическую бригаду | С применением ЭОП (без иКТ и системы навигации), n=28 | С применением иКТ и системы навигации, n=8 |
|---|---|--|
| При установке 4-винтовой системы (количество снимков) | 28,7 ± 9,3 | Лучевой нагрузки нет |
| При установке одного межтелового кейджа по технологии DLIF (количество снимков) | 32,8 ± 15,4 | 9,3 ± 5,2 (в режиме 2D-изображений) |

Сравнительный анализ точности установки имплантов

| Критерии для сравнения | С применением ЭОП (без иКТ и системы навигации), n=28 | С применением иКТ и системы навигации, n=8 |
|---------------------------------|--|---|
| Точность установки импланта, мм | 3-4 | Д |

ке одного межтелового кейджа и четырехвинтовой системы (табл. 2).

Точность установки имплантов оценивалась на основании анализа интраоперационного КТ-исследования с 3D-реконструкцией (табл. 3). В случае некорректного положения импланта (например, при смещении референсной рамки) при использовании интраоперационной КТ и системы навигации выполняли этапное КТ-исследование и коррекцию имплантов.

На наш взгляд, применение интраоперационного компьютерного томографа с системой навигации особенно актуально в тех случаях, когда хирургическое лечение проводится в сложных анатомических условиях (тонкий корень дуги позвонка, сколиотическая или посттравматическая деформация позвоночника) и использование двухмерных снимков не обеспечивает полноценной визуализации зоны операции. Кроме того, применение иКТ и системы навигации полезно для нейрохирургов в клиниках, где стабилизирующие операции и перкутанные методики редки или только начинают осваивать.

Обсуждение

Технология DLIF зарекомендовала себя как высокоэффективная методика коррекции сагиттального и фронтального сегментарного балансов, латеролистеза [5, 11]. Кейдж, установленный по технологии DLIF, большего размера, имеет большую площадь соприкосновения в сравнении с другими имплантами и опирается на краевую плотную часть замыкательной пластинки, тем самым создавая большую поддержку передней опорной колонны, с сохранением среднего и заднего опорного комплекса позвоночника. Таким образом, боковой межтеловой спондилодез не требует резекции костных структур и позволяет избежать травматизацию нервных структур [12]. При этом осуществляется непрягая декомпрессия без вскрытия позвоночного канала, восстанавливается высота межтелового промежутка и диаметр межпозвонковых отверстий [13].

По данным зарубежных авторов, на этапе внедрения технологии частота возникновения осложнений варьировала в диапазоне от 0,7 до 62,7% [14–16]. К наиболее часто встречающимся осложнениям относят повреждение ветвей по-

ясничного сплетения, что приводит к слабости сгибателей бедра и чувствительным нарушениям [17–19]. Это обуславливает необходимость применения интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) при процедуре DLIF для предотвращения повреждения корешков поясничного сплетения, проходящих в толще поясничной мышцы, визуальный контроль которых затруднен, и повреждения корешков в ходе тракции при установке кейджа [17]. С применением ИОНМ частота осложнений при прямом боковом межтеловом спондилодезе постепенно снизилась до 20% [17, 18]. В нашем исследовании частота осложнений при технологии DLIF составила 11%, что обусловлено применением ИОНМ, а также интраоперационного компьютерного томографа и навигационной системы.

На основании полученных в ходе нашего исследования данных мы провели сравнительный анализ имеющихся на сегодняшний день интраоперационных средств визуализации и системы навигации в хирургическом лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника и оценили их эффективность (табл. 4).

Современные аппараты ЭОП позволяют получить изображения хорошего качества [20]. Они могут быть использованы для выполнения точных хирургических манипуляций, но имеют весомые недостатки, основным из которых является отсутствие визуализации в трех плоскостях за счет невозможности аксиального обзора. В связи с этим данная система менее совершенна в плане точности получаемого изображения [20]. Кроме того, использование ЭОП связано с лучевой нагрузкой на пациента и оперирующую бригаду.

Использование интраоперационной КТ и системы навигации позволяет сократить время операции и снизить лучевую нагрузку, особенно в сравнении с традиционной флюороскопией. Кроме того, неоспоримым преимуществом является возможность в режиме реального времени точного позиционирования инструментов и положения имплантов (как межтеловых, так и транспедикулярных), что в значительной степени повышает безопасность пациента и качество оказываемой хирургической помощи.

Основные преимущества и недостатки применения интраоперационных средств нейровизуализации и системы навигации в хирургическом лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника

| Методики | Преимущества | Недостатки |
|---|---|---|
| Электронно-оптический преобразователь (2D-флуороскопия) | Прост в использовании, доступность (сравнительно невысокая стоимость), при интеграции с навигационной системой обеспечивает 3D-визуализацию путем маркировки поверхности (с использованием предоперационного КТ-исследования) | Визуализация 2D, нет осевого обзора, облучение (пациент и персонал) |
| Электронно-оптический преобразователь (3D-флуороскопия) | Прост в использовании, визуализация «СТ like» (3D) | Облучение (пациент и персонал), цена |
| Робот | Высокая точность позиционирования инструментов и положения транспедикулярных винтов, нет лучевой нагрузки на хирургическую бригаду | Необходимость предоперационной КТ, невозможность применения для установки кейджей при межтеловом спондилодезе, цена |
| Интраоперационный компьютерный томограф и система навигации | Высокая точность позиционирования инструментов и положения кейджей и транспедикулярных винтов, трехмерная визуализация, контроль визуализации в режиме реального времени, нет лучевой нагрузки на хирургическую бригаду | Цена |

На наш взгляд, применение интраоперационной КТ с системой навигации особенно актуально в тех случаях, когда хирургическое лечение проводится в сложных анатомических условиях (тонкий корень дуги позвонка, сколиотическая или посттравматическая деформации позвоночника) и использование двухмерных снимков не обеспечивает визуализации зоны операции.

Кроме того, применение интраоперационной КТ «O-arm» и системы навигации полезно для нейрохирургов в клиниках, где стандартные стабилизирующие операции и перкутантные методики используют редко или только начинают осваивать.

Выводы

1. Применение интраоперационной компьютерной томографии и навигационной системы повышает безопасность и обеспечивает высокую точность установки имплантов, сокращает длительность этапа стабилизации и снижает величину лучевой нагрузки на оперирующую бригаду и пациента.

2. Применение технологии прямого бокового спондилодеза (DLIF) в сочетании с транспедикулярной стабилизацией позволяет восстановить сагиттальный и фронтальный баланс и достигнуть формирования спондилодеза.

3. Непрямая декомпрессия с помощью технологии прямого бокового спондилодеза (DLIF) минимизирует риски интраоперационного повреждения ТМО и невралных структур.

Литература

1. Mayer H.M. A new microsurgical technique for minimally invasive anterior lumbar interbody fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 691–699.
2. McAfee P.C., Regan J.J., Geis W.P. et al. Minimally invasive anterior retroperitoneal approach to the lumbar spine. *Emphasis on the lateral BAK*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23: 1476–1484.
3. Pimenta L., Diaz R.C., Guerrero L.G. Charite lumbar artificial disc retrieval: use of a lateral minimally invasive technique. *Technical note. J. Neurosurg. Spine*. 2006; 5: 556–561.
4. Ozgur B.M., Aryan H.E., Pimenta L. et al. Extreme Lateral Interbody Fusion (XLIF): a novel surgical technique for anterior lumbar interbody fusion. *Spine J*. 2006; 6: 435–443.
5. Acosta F.L. Jr., Liu J., Slimack N. et al. Changes in coronal and sagittal plane alignment following minimally invasive direct lateral interbody fusion for the treatment of degenerative lumbar disease in adults: a radiographic study. *J. Neurosurg. Spine*. 2011; 15: 92–96. doi: 10.3171/2011.3.SPINE10425.
6. Dakwar E., Cardona R.F., Smith D.A. et al. Early outcomes and safety of the minimally invasive, lateral retroperitoneal transpoas approach for adult degenerative scoliosis. *Neurosurg. Focus*. 2010; 28: E8.
7. Knight R.Q., Schwaegler P., Hanscom D. et al. Direct lateral lumbar interbody fusion for degenerative conditions: early complication profile. *J. Spinal. Disord. Tech*. 2009; 22: 34–37.
8. Palejwala S.K., Sheen W.A., Walter C.M. et al. Minimally invasive lateral transpoas interbody fusion using a stand-alone construct for the treatment of adjacent segment disease of the lumbar spine: review of the literature and report of three cases. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2014 Sep; 124: 90-96.

9. Arnold P.M., Anderson K.K., McGuire R.A. Jr. The lateral transposas approach to the lumbar and thoracic spine: A review. *Surg. Neurol. Int.* 2012; 3 (Suppl 3): 198-215.
10. Barbagallo G.M., Albanese V., Raich A.L. et al. Lumbar Lateral Interbody Fusion (LLIF): Comparative Effectiveness and Safety versus PLIF/TLIF and Predictive Factors Affecting LLIF Outcome. *Evid. Based. Spine. Care. J.* 2014 Apr; 5(1): 28-37.
11. Kepler C.K., Sharma A.K., Huang R.C. et al.: Indirect foraminal decompression after lateral transposas interbody fusion. *J. Neurosurg. Spine.* 2012 Apr; 16(4): 329-333. doi: 10.3171/2012.1.SPINE11528.
12. Lee Y.S., Park S.W., Kim Y.B. Direct Lateral Lumbar Interbody Fusion: Clinical and Radiological Outcomes. *J. Korean. Neurosurg. Soc.* 2014 May; 55(5): 248-254. doi: 10.3340/jkns.2014.55.5.248.
13. Cappuccino A., Cornwall G.B., Turner A.W. et al. : Biomechanical analysis and review of lateral lumbar fusion constructs. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Dec 15; 35(26 Suppl): S361-7. doi: 10.1097/BRS.0b013e318202308b.
14. Cummock M.D., Vanni S., Levi A.D. et al. An analysis of postoperative thigh symptoms after minimally invasive transposas lumbar interbody fusion. *J. Neurosurg. Spine.* 2011 Jul; 15(1): 11-18. doi: 10.3171/2011.2.SPINE10374.
15. Knight R.Q., Schwaegler P., Hanscom D., Roh J. Direct lateral lumbar interbody fusion for degenerative conditions : early complication profile. *J. Spinal. Disord. Tech.* 2009 Feb; 22(1): 34-37. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181679b8a.
16. Rodgers W.B., Gerber E.J., Patterson J. Intraoperative and early postoperative complications in extreme lateral interbody fusion: an analysis of 600 cases. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Jan 1; 36(1): 26-32. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e1040a.
17. Drazin D., Liu J.C., Acosta F.L. Jr. CT navigated lateral interbody fusion. *J. Clin. Neurosci.* 2013 Oct; 20(10): 1438-1441. doi: 10.1016/j.jocn.2012.12.028.
18. Kim S.J., Lee Y.S., Kim Y.B. et al. Clinical and Radiological Outcomes of a New Cage for Direct Lateral Lumbar Interbody Fusion. *Korean. J. Spine.* 2014 Sep; 11(3): 145-151. doi: 10.14245/kjs.2014.11.3.145.
19. Cheng I., Briseño M.R., Arrigo R.T. et al. Outcomes of Two Different Techniques Using the Lateral Approach for Lumbar Interbody Arthrodesis. *Global. Spine. J.* 2015 Aug; 5(4): 308-314. doi: 10.1055/s-0035-1546816.
20. Merloz Ph., Tonetti J., Milaire M. et al. Вклад 3D-визуализации в хирургию позвоночника. *Гений ортопедии.* 2014; 1: 51-57.

Для корреспонденции/Corresponding author
Мартынова Мария Андреевна/Martynova Mariya
martynova_mariya@mail.ru

Возможности отечественных инновационных устройств и имплантов в хирургии позвоночника. Опыт использования отечественного протеза межпозвонковых дисков «Эндокарбон»

А.И. Тома, В.П. Абельцев, Д.С. Дорохов, И.А. Тома
ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, г. Москва

Possibilities of domestic innovative devices and implants in spinal surgery. Experience in using domestic prosthesis intervertebral discs "Endocarbon"

A.I. Toma, V.P. Abel'tsev, D.S. Dorokhov, I.A. Toma
OBR, Moscow, Russia

Аннотация

Цель исследования: изучение возможности использования искусственного межпозвонкового диска «Эндокарбон» на шейном уровне у больных с грыжами дисков и дискостеофитными стенозами.

Материалы и методы. В работе представлен анализ оперативного лечения шести пациентов с имплантацией отечественного протеза межпозвонкового диска «Эндокарбон» по поводу дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника с дискостеофитным стенозом позвоночного канала и межпозвонковых отверстий с компрессионным воздействием на нервные структуры. В двух случаях из них при многоуровневом поражении применялась комбинированная стабилизация пораженных сегментов позвоночника с использованием межпозвонкового кейджа и эндопротеза диска, в двух случаях – двухуровневая имплантация эндопротеза диска.

Результаты. Эндопротезирование с использованием диска «Эндокарбон»:

– высокоэффективная и безопасная процедура, что подтверждено хорошими результатами, достигнутыми у всех шести оперированных пациентов.

– может применяться на нескольких уровнях шейного отдела позвоночника, в том числе с различными комбинациями жесткой фиксации кейджами.

– обеспечивает статистически значимое уменьшение выраженности болевого синдрома, позволяет увеличить повседневную активность пациентов, достичь ими удовлетворенности качеством жизни.

Надежность, качество, функциональные свойства и доступная цена межпозвонкового протеза диска «Эндокарбон» позволят ему стать альтернативой зарубежным аналогам.

Ключевые слова: остеохондроз, грыжа диска, стеноз, миелорадикулопатия, межпозвонковый протез диска.

Abstract

Study goal. We studied possibility of using the artificial intervertebral disc "Endocarbon" at the cervical level in patients with herniated discs and discosteophytic stenosis.

Materials and methods. The paper presents an analysis of the surgical treatment of six patients with the implantation of the domestic prosthesis of the intervertebral disc "Endocarbon" with respect to degenerative-dystrophic spine lesion with discosteophytic stenosis of the vertebral canal and intervertebral foramen with compression effect on neural structures. In two cases, in multilevel lesions, the combined stabilization of affected segments of the spine was performed using the intervertebral cage and disk endoprosthesis, in two cases, a two-level implantation of the disk endoprosthesis.

Results. Endoprosthetics with use of the Endocarbon disk:

- highly effective and safe procedure, which is confirmed by good results achieved in all six operated patients.

- can be applied at several levels of the cervical spine, including various combinations of rigid fixation of cages.

- provides a statistically significant reduction in the pain syndrome, increases the daily activity of patients, they achieve satisfaction with the quality of life.

Reliability, quality, functional properties and affordable price of the intervertebral prosthesis of the Endocarbon disc will allow it to become an alternative.

Key words: osteochondrosis, disc hernia, stenosis, myeloradiculopathy, intervertebral disc prosthesis.

Хирургическое лечение дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника является одной из наиболее сложных проблем современной вертебрыологии. С каждым годом увеличива-

ется число выполняемых операций, но их результаты далеко не всегда удовлетворяют хирургов. Несмотря на совершенствование и разнообразие хирургических методик, процент неудовлетвори-

тельных результатов остается высоким: от 20 до 50% прооперированных продолжают испытывать боли, требующие приема противовоспалительных препаратов, анальгетиков [1]. Это говорит о несовершенстве тактики и хирургической техники в лечении дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника [2, 3]. Основной целью оперативного вмешательства при дегенеративных поражениях позвоночника было и остается устранение патоморфологических факторов, определяющих формирование клинических синдромов [4]. Патогенез дегенеративных поражений позвоночного столба складывается из последовательных фаз, одна из которых – фаза нестабильности. Таким образом, стабилизация является важнейшим моментом патогенетически обоснованного лечения дегенеративной патологии позвоночника [5]. До недавнего времени спондилодез являлся альтернативным способом хирургического лечения сегментарной нестабильности. В последние годы разработана концептуально новая методика передней динамической фиксации позвоночных сегментов с использованием различных протезов межпозвонковых дисков. На сегодняшний день в клинической практике наибольшее распространение и признание во многих странах получила система динамической стабилизации M6-C производства Spinal Kinetics, Link Spine Group, Charite, DePuy AcroMed, AcroFlex, ProDisc (Spine Solutions/Synthes), Maverick, Bryan (Medtronic Sofamor Danek), Flexicore (SpineCore), Kineflex (SpinalMotion), основанная на принципах биомеханики позвоночника и предназначенная для динамической фиксации при удалении грыж меж-

позвонковых дисков шейного отдела позвоночника. Имплантация искусственных межпозвонковых дисков позволяет сохранить естественную биомеханику позвоночника при равномерном распределении нагрузки на все сегменты шейного отдела позвоночника [6, 7].

Цель исследования: изучение возможности использования искусственного межпозвонкового диска «Эндокарбон» на шейном уровне у больных с грыжами дисков и дискостеофитными стенозами.

Материалы и методы

В отделении травматологии и ортопедии ФГБУ ОБП УД Президента РФ были проведены первые 6 операций с применением протеза межпозвонкового диска «Эндокарбон» (рис. 1, а, б) пациентам с грыжами дисков на шейном уровне и при декомпрессивной дискэктомии с резекцией остеофитных разрастаний при стенозах позвоночного канала и межпозвонковых отверстий.

Всем пациентам после выполнения дискэктомии и декомпрессии спинного мозга и нервных корешков было выполнено эндопротезирование дисками «Эндокарбон», причем у одного пациента на двух уровнях, у двух пациентов с фиксацией смежного сегмента кейджем HRC, заполненным костно-пластическим материалом I-Factor, и у одного с кейджем «Эндокарбон», заполненным остеопластическим матриксом «BIOOST».

Средний возраст оперированных пациентов составил 52,8 года, среди них мужчин – 5 (83,3%), женщин – 1 (16,7%).



Рис. 1, а. Эндопротез диска и кейдж «Эндокарбон».



Рис. 1, б. Набор установочного инструментария для эндопротеза «Эндокарбон».

Основной патологией, по поводу которой выполнялось оперативное лечение, являлись грыжа межпозвоночного диска (3 случая), дискостеофитный стеноз позвоночного канала (2 случая) и фораминальный стеноз (2 случая). При этом поражались CIV-CV, CV-CVI, CVI-CVII сегменты.

У 4 пациентов на двух уровнях, из них у 2 на уровне CIV-CV, CV-CVI сегментов и у 2 на уровне CV-CVI, CVI-CVII сегментов. У одного пациента на уровне CV-CVI сегмента и у одного на уровне CVI-CVII сегмента.

Болевой синдром и нарушение функциональной активности до и после хирургического лечения оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы [8] и опросника Освестри [9, 10].

До операции индекс Освестри варьировал от 42 до 68%, оценка по ВАШ – 8-9 баллов.

В раннем послеоперационном периоде через сутки после операции индекс Освестри снижался до 21%, ВАШ – меньше 3 баллов.

Рецидива болевого синдрома не отмечалось. У всех пациентов наблюдался регресс неврологической симптоматики (двигательных расстройств). Чувствительные остаточные неотчетливые нарушения имелись у 2 пациентов.

Средний срок лечения пациентов составил 6,8 койко-дня.

Мы проводили комплексную оценку результатов хирургического лечения у всех пациентов в течение 7-9 дней после операции, через 1 мес и 3 мес; у 5 пациентов через 6 мес и у 2 больных через год.

Степень функциональных нарушений оценивали по данным рентгенографической картины, МРТ- и КТ-исследований. Всем больным в послеоперационном периоде производились контрольные обзорные и функциональные спондилограммы: в сроки через 6 мес 2 пациентам, в течение 12 мес в 1 случае.

Результаты и обсуждение

Активизировали наших пациентов уже в первые сутки после операции с обязательной фиксацией шейного отдела позвоночника в вертикальном положении филаделфийским корсетом и в лежачем – воротником Шанца.

ФТЛ и индивидуальный курс ЛФК проводились с учетом регресса болевого синдрома, начиная со вторых суток после операции.

В послеоперационном периоде в течение первых суток у всех пациентов отметили значительный регресс болевого синдрома. С учетом динамики регресса болевого синдрома послеоперационный койко-день составил от 5 до 9 дней (средний – 6,8).

Рецидива болевого синдрома не отмечалось. У всех пациентов наблюдался регресс неврологи-

ческой симптоматики (двигательных расстройств). Чувствительные остаточные неотчетливые нарушения имелись у двух пациентов.

При контрольном спондилографическом исследовании в сроки до 12 мес не обнаружено миграции имплантов, реакции контактирующей с ним костной ткани. При сохранении высоты задних отделов межпозвоночного диска не происходило формирования кифотической деформации ни в одном из наблюдений. Ни у одного из наблюдаемых пациентов не возникло рецидива грыжи диска.

Клинические примеры:

Пример 1.

Больной А., 57 лет. Диагноз: остеохондроз шейного отдела позвоночника. Грыжа диска CV-CVI сегмента с фораминальным стенозом справа. Радиклопатия CVI справа.

Из истории заболевания: боли в шейном отделе позвоночника беспокоят длительное время, за последние полгода боли стали иррадиировать в правую руку, появилась слабость в правой кисти, более отчетливо в 1-2-м пальцах. Консервативное лечение без эффекта.

Объективно при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы. ЧДД 16 в 1 мин. Тоны сердца громкие, ритмичные. АД 130/80 мм рт. ст., пульс 72 в 1 мин, удовлетворительного наполнения. По внутренним органам без особенностей. Физиологические отправления в норме.

Status neurological: черепные нервы в норме. Отмечается снижение рефлекса с двуглавой мышцы справа и карпорадиального рефлекса, гипестезия в зоне дерматома CVI справа (на кисти), слабость сгибателей правой кисти, 1-2-го пальцев.

Status localis: болезненность при пальпации по передней поверхности шеи с иррадиацией в правую руку, ограничение движений в шейном отделе позвоночника.



Рис. 2. МРТ больного А., 57 лет.



Рис. 3. Этапы операции.

МРТ позвоночника: остеохондроз, спондилоартроз, спондилез. Остеофит и грыжа межпозвонкового диска на уровне CV-CVI с правосторонним диско-остеофитным фораминальным стенозом (рис. 2).

Больному выполнено оперативное лечение: тотальная дискэктомия с удалением грыжевого секвестра с остеофитами на уровне CV-CVI сегмента с эндопротезированием диском «Эндокарбон» С.13.17.5.

Операцию проводили под общим обезболиванием в положении больного на спине с запрокидыванием головы, с валиком под плечи. Доступ к CV-CVI позвонкам по Кловарду справа. Обнажены диск и тела CV-CVI позвонков, высота диска незначительно снижена. После рассечения и иссечения фиброзного кольца по передней поверхности произведено удаление диска со скелетированием замыкательных пластинок и удалением гиалиновых хрящей. Задняя продольная связка на уровне диска CV-CVI справа отеснена грыжевыми секвестром 0,8×0,5×0,7 см и остеофитами нижнего края CV и верхнего CVI позвонков. Секвестр, остеофиты и склерозированная задняя продольная связка удалены, выполнена декомпрессия фораминальных отверстий и дурального мешка. После этого путем установки пробника под рентгеноконтролем был определен размер эндопротеза диска «Эндокарбон» С.13.17.5. Выполнена его имплантация (рис. 3). На контрольных рентгенограммах положение его правильное. При функциональных пробах положение эндопротеза стабильное, движения в шейном отделе позвоночника сохранены. Послойные швы на рану. Асептическая наклейка. Кровопотеря 80 мл.

В первые часы после операции отмечена положительная динамика в неврологическом статусе в виде восстановления силы в правой кисти, уменьшения гипестезии в 1-2-м пальцах. На контрольных рентгенограммах функция эндопротеза диска сохранена (рис. 4). Выписан на пятые сутки после операции с полным регрессом неврологической симптоматики.

Пример 2.

Больной П, 63 лет. Диагноз: остеохондроз шейного отдела позвоночника. Деформирующий спондилез. Спондилоартроз. Диско-остеофитный стеноз позвоночного канала и межпозвонковых отверстий, обусловленный остеофитами и грыжей дисков на уровне CIV-CV, CV-CVI сегментов. Остеофиты CVI-CVII, CVII-ThI без грубого стенозирования межпозвонковых отверстий. Миелопатия с уровня CIV-CV, CV-CVI сегментов за счет грубого компрессионного воздействия на спинной мозг. Верхний дистальный парапарез. Вертебралгия.

Из истории заболевания: боли в шейном отделе позвоночника беспокоят на протяжении 5-6 лет. За последние 3 года отмечается прогрессивное нарастание болевого синдрома и неврологической симптоматики в виде появления слабости в руках, больше в кистях рук, онемение более отчетливо в левом предплечье и кисти, стали беспокоить головные боли. Ночью из-за боли в левой руке постоянно просыпается, вынужден находиться в вертикальном положении. За последние полгода стал отмечать утомляемость в ногах. Амбулаторное и неоднократное стационарное лечение с проведением различных блокад и стимуляционных методов лечения без эффекта.

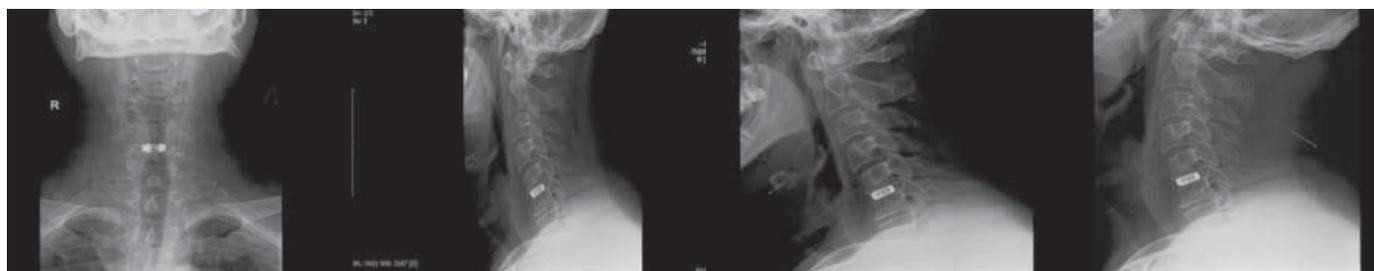


Рис. 4. Функциональные рентгенограммы после операции.



Рис. 5. МРТ больного П., 63 лет.

Объективно при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы. ЧДД 16 в 1 мин. Тоны сердца громкие, ритмичные. АД 150/100 мм рт. ст., пульс 68 в 1 мин, удовлетворительного наполнения. По внутренним органам без особенностей. Физиологические отправления в норме.

Status neurological: сознание ясное. Черепные нервы в норме. Беспокоит практически постоянная головная боль. Сухожильные рефлексы карпорадиальные низкие, более отчетливо слева. С нижних конечностей рефлексы резко оживлены. Слабость сгибателей кистей рук и 1-3-го пальцев на уровне 2-3 баллов по Френкелю (степень тяжести повреждения спинного мозга = шкала френкеля). Гипестезия по дерматомам CV, CVI корешков с двух сторон, более отчетливо слева. Функция тазовых органов не нарушена. В позе Ромберга неустойчив. Болевой синдром по шкале ВАШ 9 баллов, индекс Освестри 68%.

Status localis: болезненность при пальпации по передней поверхности шеи с иррадиацией более отчетливо в левую руку, ограничение движений в шейном отделе позвоночника.

МРТ шейного отдела позвоночника: остеохондроз, спондилоартроз, спондилез. Остеофиты и грыжи межпозвоночных дисков на уровне CIV-CV, CV-CVI сегментов с центральным и фораминальным дискоостефитным стенозом, более грубым слева (рис. 5).

Больному выполнено оперативное лечение: тотальная дискэктомия с удалением грыжевых секвестров с остеофитами на уровне CIV-CV, CV-CVI сегментов с эндопротезированием диском «Эндо-

карбон» С.13.17.5 на уровне CV-CVI сегмента и фиксацией кейджем HRC 5, заполненным I-Factor на уровне CIV-CV сегмента.

Произведена тотальная дискэктомия на уровне CIV-CV и CV-CVI сегментов, где было выявлено грубое сдавление спинного мозга. Произведено скелетирование CIV-CV-CVI позвонков и дисков. Подвижность CV-CVI сегмента сохранена. На уровне CIV-CV сегмента подвижность отсутствовала. В связи с чем решено на уровне CV-CVI сегмента выполнить эндопротезирование, а на уровне CIV-CV сегмента - фиксацию кейджем HRC. После удаления подвижного остеофита, расщечения и иссечения фиброзного кольца по передней поверхности произведено удаление диска со скелетированием замыкательных пластинок и удалением гиалиновых хрящей. Задняя продольная связка на уровне диска CV-CVI слева оттеснена грыжевыми секвестром 0,8×0,5×0,7 см и остеофитами нижнего края CV и верхнего CVI позвонков. Секвестр, остеофиты и склерозированная задняя продольная связка удалены, выполнена декомпрессия фораминальных отверстий и дурального мешка. После этого путем установки пробника под рентгеноконтролем был определен размер эндопротеза диска «Эндокарбон» С.13.17.5. Выполнена его имплантация. На контрольных рентгенограммах положение его правильное. Затем аналогично произведена тотальная дискэктомия CIV-CV сегмента с удалением срединного грыжевого секвестра 0,5×0,8×0,5 см, остеофитов и склерозированной задней продольной связки. После этого выполнен межтеловой спондилодез CIV-CV сегмен-

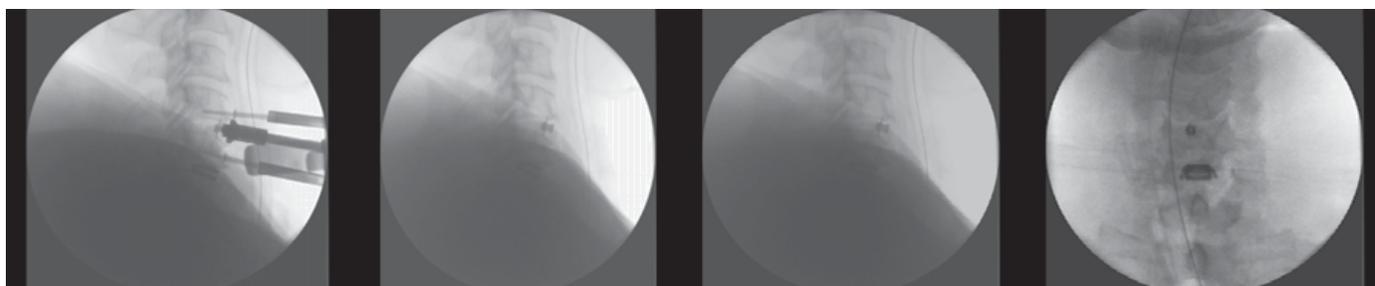


Рис. 6. Этапы операции больного П., 63 лет.

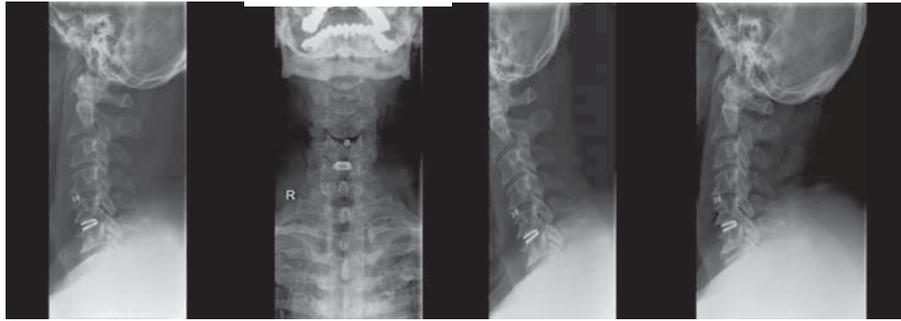


Рис. 7. Функциональные рентгенограммы после операции.

та кейджем HRC 5, заполненным I-Factor (рис. 6). При функциональных пробах положение кейджа и эндопротеза стабильное, движения в шейном отделе позвоночника сохранены. Послойные швы на рану. Асептическая наклейка. Кровопотеря 150 мл.

После пробуждения: значительное уменьшение неврологической симптоматики в виде купирования болевого синдрома в руках, нарастания мышечной силы в кистях рук до 4 баллов.

На контрольных рентгенограммах функция эндопротеза диска сохранена (рис. 7). Выписан на амбулаторное лечение на пятые сутки после операции со значительным регрессом неврологической симптоматики. Болевой синдром по шкале ВАШ на момент выписки 3 балла, индекс Освестри 34%.

Пример 3.

Больной К., 43 лет. Диагноз: остеохондроз шейного отдела позвоночника. Грыжа диска CVI-CVII сегмента с foraminalным стенозом слева. Радикулопатия CVII слева.

Из истории заболевания: боли в шейном отделе позвоночника беспокоят около 6 мес, за последний месяц боли стали иррадиировать в левую руку, появилась слабость в кисти. Консервативное лечение без эффекта.

Объективно при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы. ЧДД 16 в 1 мин. Тоны сердца громкие, ритмичные. АД 110/70 мм рт. ст.,

пульс 72 в 1 мин, удовлетворительного наполнения. По внутренним органам без особенностей. Физиологические отправления в норме.

Status neurological: черепные нервы в норме. Отмечается снижение карпорадиального рефлекса слева, гипестезия в зоне дерматома CVII слева (на кисти), слабость сгибателей левой кисти.

Status localis: болезненность при пальпации и движениях в шейном отделе позвоночника.

MPT шейного отдела позвоночника: остеохондроз, спондилоартроз, спондилез. Грыжа межпозвонкового диска на уровне CVI-CVII с левосторонним foraminalным стенозом.

Больному выполнено оперативное лечение: тотальная дискэктомия с удалением грыжевого секвестра на уровне CVI-CVII сегмента слева с эндопротезированием диском «Эндокарбон» С.13.17.6.

Операцию проводили под общим обезболиванием. Доступ к передним отделам тел CVI-CVII позвонков по Кловарду. После рассечения и иссечения фиброзного кольца по передней поверхности произведено удаление диска со скелетированием замыкательных пластинок и удалением гиалиновых хрящей. Задняя продольная связка на уровне диска CVI-CVII слева оттеснена грыжевым секвестром 0,4×0,3×0,4 см. Секвестр удален, выполнена декомпрессия foraminalных отверстий. Под рентгеноконтролем был имплантирован эндопротез диска «Эндокарбон» С.13.17.6. На контрольных рентгенограммах положение его правильное, ста-



Рис. 8. Функциональные рентгенограммы шейного отдела позвоночника больного К., 43 лет, после операции.

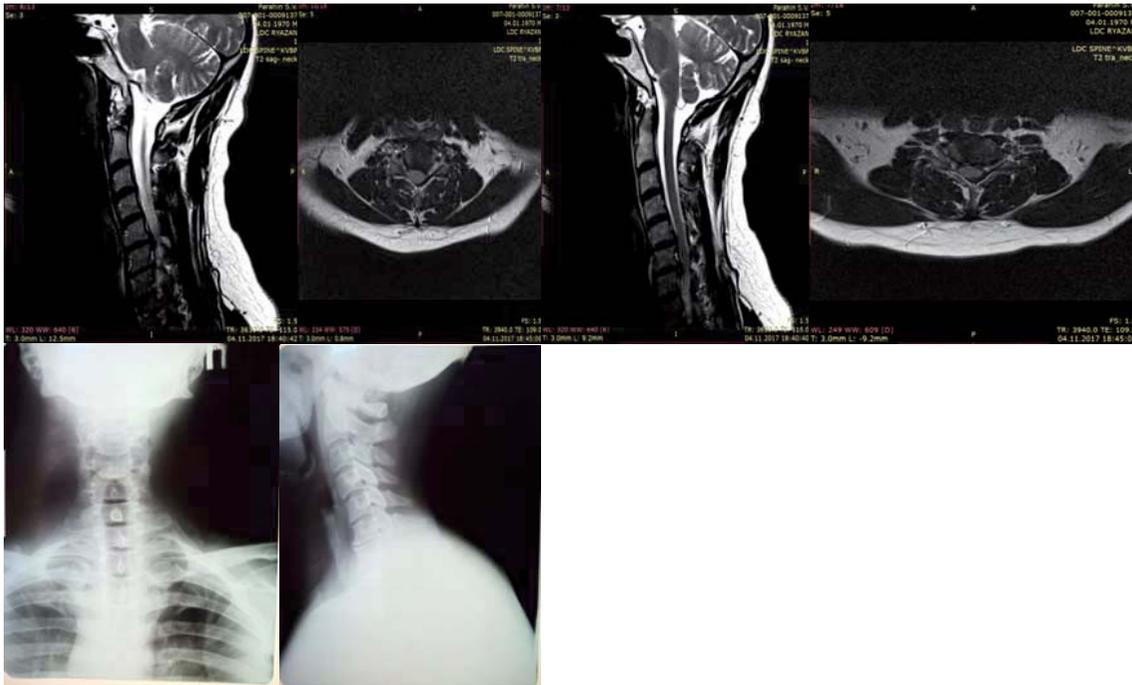


Рис. 9. МРТ и рентгенограммы больного П., 57 лет, до операции.

бильное, движения в шейном отделе позвоночника в полном объеме. Кровопотеря 15 мл.

После операции отмечено восстановление силы в левой кисти, уменьшение гипестезии. На контрольных рентгенограммах функция эндопротеза сохранена (рис. 8).

Выписан на пятые сутки после операции с полным регрессом неврологической симптоматики.

Пример 4.

Больной П, 47 лет. Диагноз: остеохондроз шейного отдела позвоночника. Спондилоартроз. Грыжи дисков CV-CVI, CVI-CVII сегмента с foraminalным стенозом слева. Парез трехглавой мышцы 2-3 балла. Радикулопатия CVI, CVII слева.

Из истории заболевания: анамнез заболевания составляет 2 мес. После тяжелой физической нагрузки почувствовал резкие боли в шейном отделе позвоночника с иррадиацией в левую руку, появились неотчетливое онемение в области тыльной по-

верхности левой кисти, слабость трехглавой мышцы. За последние 2 нед заметил гипотрофию трицепса, при незначительном сопротивлении не мог разогнуть руку в локтевом суставе. Амбулаторное лечение без эффекта. При МРТ-исследовании выявлены foraminalные грыжи CV-CVI, CVI-CVII сегментов (рис. 9).

Status neurological: сознание ясное. Черепные нервы в норме. Сухожильный рефлекс с трехглавой мышцы слева не вызывается. Гипотрофия трехглавой мышцы левого плеча. Мышечная сила снижена до 2-3 баллов. Неотчетливая гипестезия по дерматомам CVI, CVII корешков слева. Функция тазовых органов не нарушена. В позе Ромберга неустойчив. Болевой синдром по шкале ВАШ 6-8 баллов, индекс Освестри 58%.

Больному выполнено оперативное лечение: тотальная дискэктомия с удалением грыжевого секвестра и остеофитов на уровне CV-CVI и CVI-CVII сегментов. Эндопротезирование CV-CVI сегмента диском



Рис. 10. Больной П., 57 лет, через 6 мес после операции и контрольные рентгенограммы.

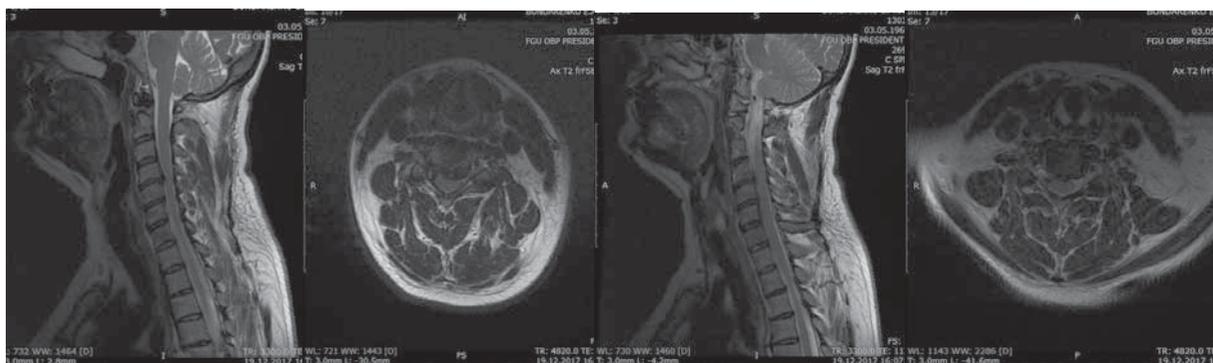


Рис. 11. МРТ шейного отдела позвоночника больной Б., 51 года, до операции.

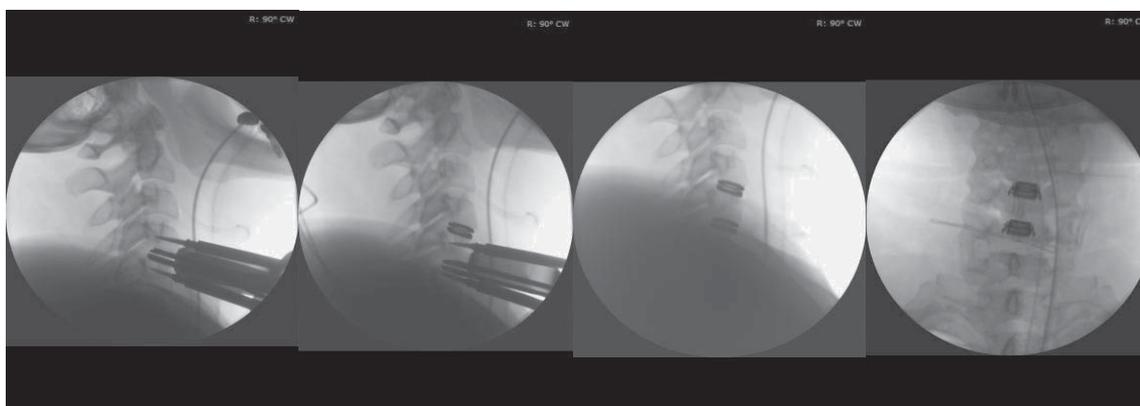


Рис. 12. Этапы операции.

«Эндокарбон» С.13.17.6 и фиксацией кейджем «Эндокарбон» С.13.17.6 CVI-CVII сегмента.

В первые часы после операции в неврологическом статусе отмечена положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в трехглавой мышце левого плеча до 3-4 баллов, уменьшения проявлений гипестезии. Выписан на пятые сутки после операции с полным регрессом неврологической симптоматики. Через 6 мес после операции отмечается полный регресс неврологической симптоматики и купирование болевого синдрома. На контрольных рентгенограммах функция эндопротеза сохранена (рис. 10).

Пример 5.

Больная Б., 51 года. Диагноз: остеохондроз шейного отдела позвоночника. Спондилоартроз. Грыжи дисков CIV-CV, CV-CVI сегментов со стенозом позвоночного канала и межпозвонковых отверстий на уровне CIV-CV, CIV-CVI сегментов справа. Радикулопатия CV, CVI справа. S-образный сколиоз шейногрудного отдела позвоночника. Вертебралгия.

Из истории заболевания: боли в шейном отделе позвоночника беспокоят на протяжении 2-3 лет. За последний год отмечает прогрессивное нарастание болевого синдрома в правой руке, ограничение движений в плечевом суставе из-за боли, появилось ощущение онемения, более отчетливо в правом предплечье, стали беспокоить головные боли. Ночью вы-

нуждена просыпаться из-за боли в правой руке. Амбулаторное и неоднократное стационарное лечение с проведением различных блокад и стимуляционных методов лечения оказались без эффекта.

Объективно при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы. ЧДД 16 в 1 мин. Тоны сердца громкие, ритмичные. АД 140/90 мм рт. ст., пульс 72 в 1 мин, удовлетворительного наполнения. По внутренним органам без особенностей. Физиологические отправления в норме.

Status neurological: сознание ясное. Черепные нервы в норме. Беспокоит практически постоянная головная боль. Сухожильные рефлексы карпорадиальный и с бицепс справа снижены. Слабость сгибателей 1-3-го пальцев правой кисти на уровне 2-3 баллов по Френкелю. Гипестезия по dermatomам CV, CVI корешков справа. Болевой синдром по шкале ВАШ 8-9 баллов, индекс Освестри 66%.

МРТ шейного отдела позвоночника: остеохондроз, спондилоартроз, спондилез. Грыжи межпозвонковых дисков на уровне CIV-CV, CV-CVI сегментов с центральным и фораминальным дискостенозом, более грубым справа (рис. 11).

Больной было выполнено оперативное лечение: тотальная дискэктомия с удалением грыжевых секвестров с остеофитами на уровне CIV-CV, CV-CVI сегментов с эндопротезированием диском «Эндокарбон» С.13.17.5 (рис. 12).



Рис. 13. Контрольные функциональные рентгенограммы больной Б., 51 года, после операции.

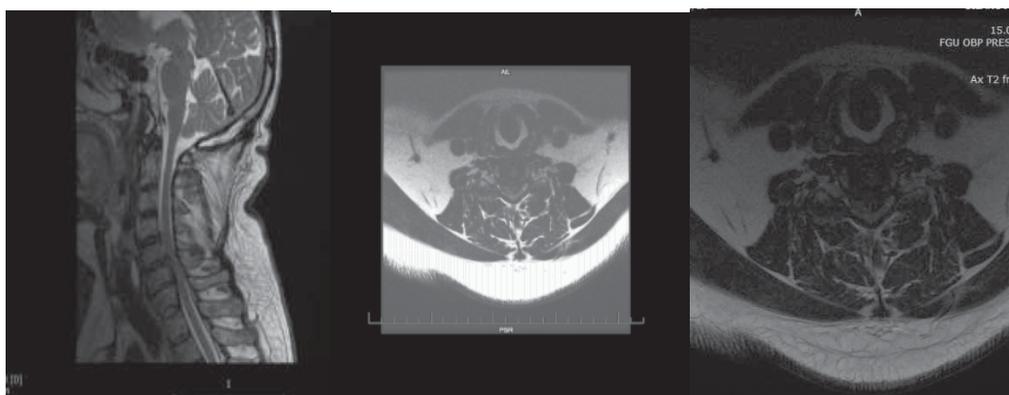


Рис. 14. МРТ шейного отдела позвоночника больного С., 56 лет, до операции.

В раннем послеоперационном периоде отмечено значительное уменьшение проявлений неврологической симптоматики в виде купирования болевого синдрома в правой руке, уменьшение головных болей, нарастания мышечной силы в правой кисти до 4 баллов.

На контрольных рентгенограммах функция эндопротеза диска сохранена (рис. 13). Выписана на амбулаторное лечение на пятые сутки после операции со значительным регрессом неврологической симптоматики. Болевой синдром по шкале ВАШ на момент выписки 3 балла, индекс Освестри 34%.

Пример 6.

Больной С., 56 лет. Диагноз: остеохондроз шейного отдела позвоночника. Грыжа диска CV-CVI с грубой компрессией спинного мозга и корешков на этом уровне. Радикулопатия CVI,CVII.

Из истории заболевания: анамнез заболевания составляет 1,5 мес. После неудобной физической нагрузки почувствовал резкие боли в шейном отделе позвоночника с иррадиацией в левую руку, появилось онемение в области тыльной поверхности левой кисти, 3-4-м пальцах левой кисти. Амбулаторное лечение без эффекта. При МРТ-исследовании выявлена грыжа диска CV-CVI сегмента с левосторонней латерализацией (рис. 14).

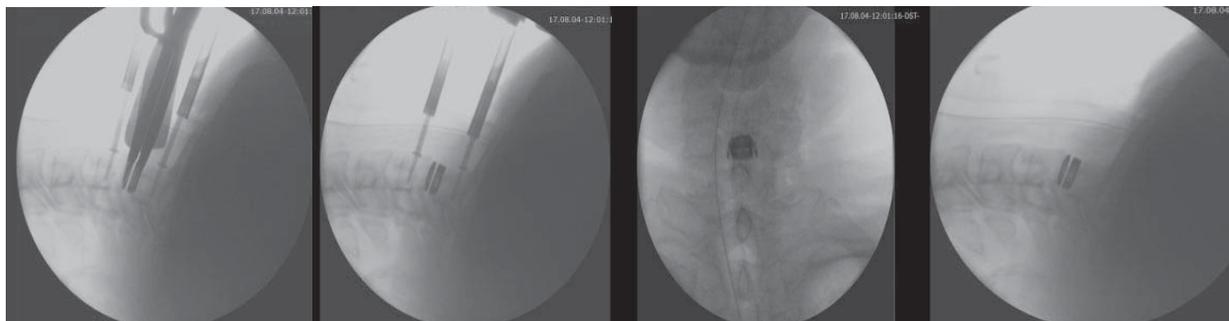


Рис. 15. Этапы операции.



Рис. 16. Контрольные функциональные рентгенограммы шейного отдела позвоночника больного С., 56 лет, после операции.

Status neurological: сознание ясное. Черепные нервы в норме. Сухожильный карпорадиальный рефлекс слева снижен, мышечная сила сгибателей 2-3-го пальцев снижена до 3 баллов. Неотчетливая гипестезия по дерматомам CVI, CVII корешков слева. Функция тазовых органов не нарушена. В позе Ромберга неустойчив. Болевой синдром по шкале ВАШ 7-8 баллов, индекс Освестри 64%.

Больному выполнено оперативное лечение: тотальная дискэктомия с удалением грыжевого секвестра на уровне CV-CVI сегмента с эндопротезированием диском «Эндокарбон» С.13.17.7 (рис. 15).

В раннем послеоперационном периоде отмечен полный регресс неврологической симптоматики и болевого синдрома.

На контрольных рентгенограммах функция эндопротеза диска сохранена (рис. 16). Выписан на амбулаторное лечение на девятые сутки после операции.

Заключение

Эндопротезирование с использованием диска «Эндокарбон»:

- высокоэффективная и безопасная процедура, что подтверждено хорошими результатами, достигнутыми у всех шести оперированных пациентов;

- является перспективной, безопасной, высокоэффективной технологией, при использовании которой больные могут быть активизированы уже в первые сутки после операции. При этом сокращается время операции и время госпитализации. Пациентов на пятые сутки после операции выписывают на амбулаторное лечение;

- приводит к восстановлению и сохранению естественной биомеханики в позвоночно-двигательном сегменте, восстановлению высоты межпозвоночного промежутка, сохранению подвижности ПДС в шейном отделе позвоночника, в результате чего не происходит перераспределения нагрузки на смежные межпозвоночные диски и, таким образом, предупреждается развитие дегенеративного каскад-синдрома;

- может применяться на нескольких уровнях шейного отдела позвоночника, в том числе с различными комбинациями жесткой фиксации кейджами;

- обеспечивает статистически значимое уменьшение выраженности болевого синдрома, позволяет увеличить повседневную активность пациентов, достичь ими удовлетворенности качеством жизни.

Надежность, качество, функциональные свойства и доступная цена межпозвоночного протеза диска «Эндокарбон» позволяют ему стать альтернативой зарубежным аналогам.

Литература

1. Hilibrand A.S., Carlson G.D., Palumbo M.A. et al. Radiculopathy and myopathy at segments adjacent to the site of a previous anterior cervical arthrodesis. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 1999; 81: 519–528. <http://slideplayer.com/slide/5946515/>
2. Laurysen C., Coric D., Dimmig T. et al. Cervical total disc replacement using a novel compressible prosthesis: Results from a prospective food and drug administration – regulated feasibility study with 24-month follow-up. *Int. J. Spine Surg.* 2012; 6: 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.ijsp.2012.02.001>
3. Gulsen S. The effect of the PEEK cage on the cervical lordosis in patients undergoing anterior cervical discectomy.

Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2015; 3(2): 215-223. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.034>

4. Гуца А.О., Шевелев И.Н., Шахнович А.Р., Сафронов В.А., Арестов С.О. Дифференцированное хирургическое лечение стенозов позвоночного канала на шейном уровне. *Хирургия позвоночника* 2006; 4: с. 47–54 [Guscha A.O., Shevelev I.N., Shakhnovich A.R., Safronov V.A., S.O. Arestov *Differential Surgical Treatment of Cervical Spine Stenosis Spine surgery* 2006; 4: p.47–54. In Russian].

5. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Калинин А.А., Бельх Е.Г. Анализ результатов переднего шейного спондилодеза с использованием гибридного кейджа PCB Evolution за двухлетний период. *Вопросы нейрохирургии.* 2013; 1: 37-45 [Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Kalinin A.A., Belyh E.G. *Analysis of anterior cervical interbody fusion using plate cage PCB Evolution for a 2 year period Issues of Neurosurgery.* 2013; 1: 37-45. In Russian].

6. Чехонацкий А.А., Норкин И.А., Шоломов И.И. Эндопротезирование межпозвонкового диска после удаления грыжи диска на шейном уровне. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2008; 4: 101-104 [Chekhonatsky A.A.,

Norkin I.A., Sholomov I.I. *The purpose of the present work wastostudy th epossibility of use the artificial ldisk «PRODISK» at cervical evelafter ablation of intervertebral disk'shernia. Saratov journal of medical scientific research.* 2008; 4: 101-104. In Russian].

7. Jiang H., Zhu Z., Qiu Y. et al. *Cervical disc arthroplasty versus fusion for single-level symptomatic cervical disc disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2012; 132: 141–151.

8. Downie W.W., Leatham P.A., Rhind V.M. et al. *Studies with pain rating scales. Ann. Rheumat. Dis.* 1978; 37: 378-381.

9. Fairbank J.C. *The Oswestry low back pain disability questionnaire. J.C. Fairbank, J. Couper, J.B. Davies, J.P. O'Brien. Physiotherapy.* 1980; 66 (8): 271–273.

10. Fairbank J.C. *The Oswestry Disability Index / J.C. Fairbank, P.B. Pynsent. Spine.* 2000; 25 (22): 2940-2952.

Для корреспонденции/Corresponding author

Томас Александр Ильич / Toma Alexander
al_toma@mail.ru

Возможность использования электростимуляции спинного мозга в лечении неврологических нарушений у больных с шейным остеохондрозом

А.А. Чехонацкий¹, А.И. Тома³, В.П. Абельцев³, М.Б. Торшин³, В.А. Чехонацкий², И.А. Тома⁴

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», Саратов,

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва,

³ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

⁴ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

The possibility of using electrical stimulation of the spinal cord in the treatment of neurological disorders in patients with cervical osteochondrosis

A.A. Chekhonatskii¹, A.I. Toma³, V.P. Abel'tsev³, M.B. Torshin³, V.A. Chekhonatskii², I.A. Toma⁴

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia,

²Russian medical Academy Continuous Education, Moscow, Russia,

³OBP, Moscow, Russia,

⁴Moscow state University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

Аннотация

Цель работы: оценить возможность использования электростимуляции спинного мозга для оптимизации исходов лечения болевых и радикулярных синдромов у больных с шейным остеохондрозом.

Материалы и методы. В работе представлен анализ лечения 64 больных с различной степенью выраженности радикуло- и миелопатических синдромов остеохондроза шейного отдела позвоночника. Из них 32 пациентам был проведен комплекс консервативного лечения курсом 4-5 нед и 32 больным — электростимуляция по 10-20 мин 1-2 раза в день с амплитудой 2-8 мА, частотой 50 Гц, длительностью 0,1-0,2 мс в течение 2 нед.

Результаты и обсуждение. Из 32 пациентов, которым проводилось консервативное лечение, хорошие и удовлетворительные результаты достигнуты только у 22 (68,8%). Из 32 больных, которым проводилась электростимуляция спинного мозга, хорошие результаты были достигнуты в 84,4% случаев (27 пациентов). Высокая эффективность электростимуляционного лечения заключалась в уменьшении интенсивности болевого синдрома до 2-3 баллов по ВАШ, регрессе неврологических нарушений до 4-5 баллов по шкале Bland, улучшении значений игольчатой ЭМГ и/или ЭНМГ-исследований (M-ответов, скорости распространения возбуждения, H-рефлекса, F-волны, ПДДЕ).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности и значимости электростимуляции спинного мозга и его корешков в оптимизации комплексного лечения неврологических осложнений шейного остеохондроза. Электростимуляция корешково-спинального аппарата может рассматриваться как самостоятельный полноценный метод лечения грубых неврологических нарушений у больных с шейным остеохондрозом, не только при наличии противопоказаний к хирургической декомпрессии спинного мозга, но и при неэффективности консервативного лечения.

Ключевые слова: остеохондроз, миелорадикулопатия, эпидуральный электрод, электростимуляция, игольчатая электромиография, электронейромиография.

Abstract

Objective. To assess the possibility of using spinal cord electrostimulation to optimize the outcomes of treatment of pain and radicular syndromes in patients with cervical osteochondrosis.

Materials and methods. This paper analyses treatment of 64 patients with different severity of radiculopathy and myelopathic syndromes of the cervical spine osteochondrosis. Thirty-two patients underwent conservative treatment with a course of 4-5 weeks and 32 patients were electro stimulated within 2 weeks for 10-20 minutes 1-2 times a day with an amplitude of 2-8 mA, a frequency of 50 Hz, a duration of 0.1-0.2 ms.

Results and discussion. Among 32 patients who underwent conservative treatment only 22 (68.8%) achieved good and satisfactory results. Among 32 patients who underwent electrostimulation of the spinal cord, good results were achieved in 84.4% of cases (27 patients). High efficiency of electrostimulation treatment consisted in decreasing the intensity of the pain syndrome up to 2-3 points by VAS, regression of neurological disorders to 4-5 points on the Bland scale, improvement of needle EMG values and / or ENMG studies (M-responses, excitation propagation velocity (SRV)), H-reflex, F-wave, PDDE).

The conclusion. The carried out researches testify to high efficiency and significance of electrostimulation of the spinal cord and its roots, in optimization of the complex treatment of neurological complications of cervical osteochondrosis. Electrostimulation of the radicular spinal apparatus can be considered as an independent full-fledged method for treating gross neurologic disorders in patients with cervical osteochondrosis, not only in the presence of contraindications to surgical decompression of the spinal cord, but also in the ineffectiveness of conservative treatment.

Key words: osteochondrosis, myeloradiculopathy, epidural electrode, electrostimulation, needle electromyography, electroneuromyography.

Многочисленные исследования [1,2] свидетельствуют о том, что диагностика и лечение неврологических осложнений остеохондроза шейного отдела позвоночника до настоящего времени являются одной из наиболее важных проблем в неврологии и нейрохирургии.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении и лечении остеохондроза позвоночника [3], проводимая терапия часто неэффективна. Неудовлетворительные исходы лечения во многом связаны с применением методов лечения, не имеющих достаточного патогенетического обоснования.

В настоящее время для активизации сегментарного аппарата и мотонейронов спинного мозга используются различные физические факторы: тепловое, лазерное облучение; магнитотерапия; КВЧ-терапия; электростимуляция. Особенно широкие возможности в восстановлении функций спинного мозга открывают методы прямой электростимуляции [4,5]. Электрическое воздействие, близкое по параметрам к физиологическим нервным импульсам, усиливает аксональный транспорт, повышает уровень обменных процессов, улучшает функционирование нейротрансмиссии (синаптической передачи) и тем самым способствует восстановлению проводниковых функций спинного мозга [6]. В научно-медицинской литературе вопросам лечебной электростимуляции посвящено большое количество работ. Однако данные о статистически значимых результатах применения эпидуральной электростимуляции корешково-спинального аппарата как самостоятельной методики для восстановления грубых неврологических нарушений при шейном остеохондрозе, в том числе у больных с имеющимися противопоказаниями к хирургической декомпрессии спинного мозга, отсутствуют.

Цель работы: оценить возможность использования электростимуляции корешково-спинального аппарата для оптимизации исходов лечения болевых и неврологических нарушений у больных с шейным остеохондрозом.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 64 больных с различной степенью выраженности радикуло- и миелопатических синдромов остеохондроза шейного отдела позвоночника. Были проведены следующие исследования: игольчатая электромиография (ЭМГ) с измерением потенциалов денервации, электронейромиография (ЭНМГ) с параметрами М-ответа, скорости проведения импульса (СПИ), Н-рефлекса, F-волн, рентгенологическое обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

Пациенты были разделены на две группы:

Первая группа - 32 больных с шейным остеохондрозом, которым был проведен комплекс консервативного лечения.

Во вторую группу были включены 32 пациента с шейным остеохондрозом, которым были пункционно имплантированы электроды в эпидуральное пространство в проекции заднебоковых отделов спинного мозга с использованием специальной иглы типа «Tuohy» выше и ниже пораженного сегмента. Электростимуляция (ЭС) выполнялась нейростимулятором «Нейроэлект». Сеансы продолжались по 20-30 мин 1-2 раза в день с амплитудой 2-8 мА, частотой 50 Гц, длительностью 0,1-0,2 мс. Курс ЭС спинного мозга составил 2-3 нед.

Тяжесть проявления неврологических выпадений в обеих группах определялась по балльной шкале J.H. Bland. Легкие неврологические нарушения (4 балла) были выявлены у 3 больных (4,7%), умеренно выраженные нарушения (3 балла) — у 21 (32,8%), выраженные нарушения (0-2 балла) — у 40 (62,5%).

Болевой синдром оценивался по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). У 34 (46,9%) пациентов боль соответствовала 9-10 баллам, у 27 (42,1%) — 7-8 баллам, у 3 (4,6%) — 5-6 баллам [7].

Результаты и обсуждение

В ходе исследований у пациентов была выявлена следующая клиничко-неврологическая картина: у 33 (51,6%) обнаружены изолированные поражения тех или иных корешков, у 18 (28,1%) корешковые синдромы сочетались с заинтересованностью сегментарного аппарата спинного мозга и у 13 (20,3%) наблюдались различной степени выраженности спинномозговые расстройства.

Всем больным шейным остеохондрозом, находившимся на лечении в клинике нейрохирургии по поводу неврологических нарушений, проводились стимуляционная ЭНМГ и игольчатая ЭМГ (табл. 1).

У больных с поражением корешков и нервных проводников при первоначальном ЭНМГ-обследовании было обнаружено снижение скорости проведения импульса (СПИ) не только по нервным стволам плечевого сплетения до $37,0 \pm 2,4$ м/с, $p < 0,05$ (при норме не ниже $51,0 \pm 1,5$ м/с), но и на уровне С6, С7, С8 корешков (СПИ составила $42,3 \pm 1,7$ м/с). Амплитуда вызванного мышечного ответа (М-ответа) снижалась до $3,4 \pm 0,2$ мВ ($p < 0,05$) (при норме $6,2 \pm 0,2$ мВ). Блок нейрональных ответов с уровня С6, С7, С8 сегментов спинного мозга при исследовании антидромной проводимости составил 60% (при норме до 10%). По данным исследования потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ) в зоне иннервации корешков прак-

Показатели электронейромиографии и игольчатой электромиографии у различных групп пациентов (n=64)

| Симптомы | Средние показатели нервов верхних конечностей | | | | | |
|------------------------------------|---|----------------------|--------------------------|-----|------------------------|--|
| | М-ответ, мВ (M±m) | СПИ, м/с (M±m) | спонтанная активность | | Н-рефлекс m. soleus | F-волна, % блока нейрональных ответов |
| | | | ПФЦ ПФ | ПОВ | | |
| Радикулопатия (n=29) | 3,2±0,7 | 37,0±2,4* | + | + | 53% | 40* |
| Радикулоневропатия (n=26) | 1,2±0,6* | 36,0±1,8* | ++ | +++ | 25% | 75* |
| Миелорадикуло- невропатия (n=9) | 2,4±0,3* | 42,3±1,2* | +++ | ++ | 16%* | 90* |

Обозначены: * - достоверные различия ($p < 0.05$) по сравнению с показателями нормы.

СПИ - скорость проведения импульса, ПДДЕ - потенциалы действия двигательной единицы, ПФ - потенциал фибрилляций, ПОВ - позитивно острые волны, ПФЦ - потенциалы фасцикуляций.

тически у каждого больного в мышцах предплечья и кисти имели место сдвиги спонтанной активности и показателей длительности влево, а также потенциалов фибрилляций (ПФ), позитивно острых волн (ПОВ) и потенциалов фасцикуляций (ПФЦ). Таким образом, по данным игольчатой ЭМГ и ЭНМГ судили о степени поражения корешково-спинального аппарата.

Показания к консервативному или хирургическому лечению больных с неврологическими осложнениями шейного остеохондроза строились на основе анализа тяжести клинических проявлений и данных дополнительных методов обследования.

Консервативное лечение было осуществлено 32 больным с шейным остеохондрозом, в основном с корешковыми и рефлекторными болевыми синдромами при отсутствии компрессии нейрональных образований со стороны костно-хрящевых структур. Методика лечения заключалась в комплексном применении в течение 4-5 нед:

- медикаментозных средств: прозерина, дибазола, нейромидина, витаминов группы В (мильгамма), ксантинола никотината, сермиона, кавинтона, актовегина, сирдалуда, баклофена и нестероидных противовоспалительных препаратов;

- дозированного вытяжения шейного отдела позвоночника;

- иммобилизации шейного отдела воротником Шанца;

- физиофункционального лечения (амплипульс, диадинамотерапия ДДТ, массаж, лечебная физкультура (ЛФК), электрофорез ганглерона и эуфиллина на воротниковую зону, аппликации озокерита, магнито- и лазеротерапия, чрескожная электростимуляция, акупунктура);

- аппликаций смеси новокаина в 33% растворе димексида на болевые миотонические точки в об-

ласти наибольшей болезненности на шее или на плечевом суставе (длительностью аппликации 1,5 – 2 ч и курсом 10-15 процедур);

- курсов блокад новокаином или другим анестетиком рефлексогенных зон в области над- и подлопаточного нерва, миодистрофических узлов в мышцах лопатки, трапециевидной мышцы, капсулы плечевого сустава, передней лестничной мышцы, стволов плечевого сплетения, точек позвоночной артерии, задней кривой мышцы головы, точки большого затылочного нерва и других триггерных точек.

Хорошие и удовлетворительные результаты достигнуты у 22 пациентов (68,8%), характеризующиеся уменьшением выраженности корешкового и вертеброгенного болевого синдрома, нормализацией чувствительности в зоне пораженного корешка, нарастанием мышечной силы. Полученное улучшение значений ЭНМГ и игольчатой ЭМГ свидетельствовало о процессах ремиелинизации нервных стволов и реиннервации в исследуемых мышцах верхних конечностей.

Неэффективным консервативное лечение оказалось у 10 больных (31,2%), что было обусловлено преимущественно компрессией корешков в межпозвоночном отверстии, о чем свидетельствовали ЭНМГ-данные: М-ответ был соответственно снижен до 2,8 мВ, СВВ - до 27,6 м/с, а также показатели игольчатой ЭМГ.

32 больным с шейным остеохондрозом и выраженными неврологическими проявлениями применялась пункционная установка электродов к заднебоковым отделам спинного мозга для проведения ЭС [8, 9].

Методика имплантации эпидуральных электродов осуществлялась следующим образом: из заднего доступа в положении больного лежа на животе с наклоном головы кпереди производили ин-

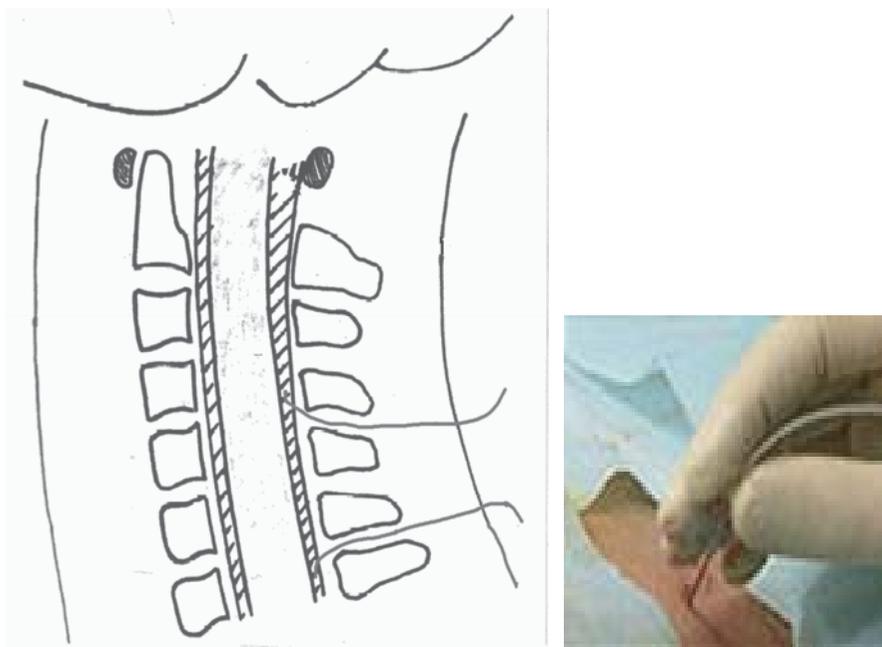


Рис. 1, а. Схема пункционной установки электродов к задним отделам спинного мозга для проведения электростимуляции.

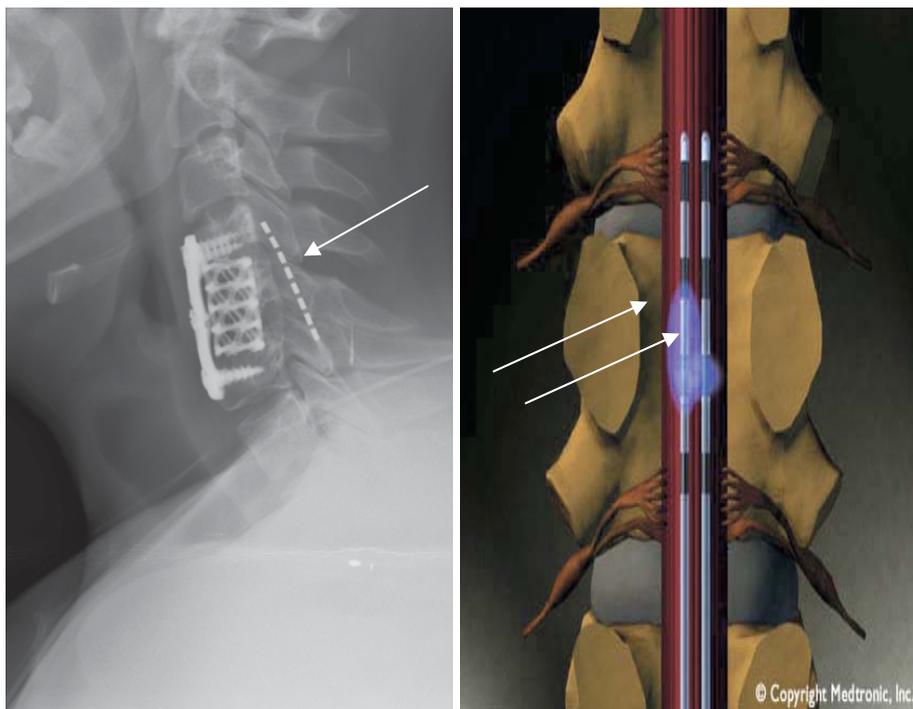


Рис. 1, б. Электростимуляция заднебоковых отделов спинного мозга (стрелками указаны электроды в эпидуральном пространстве).

фильтрацию кожи, подкожной клетчатки и межостистой связки раствором анестетика. Через микронадрез кожи иглой типа «Tuohy» производили пункцию эпидурального пространства в межостистом промежутке на один-два сегмента дистальнее уровня повреждения спинного мозга. Направление и глубину введения иглы контролировали рентгенологически. После введения иглы в эпидуральное пространство, что ощущалось как «провал», удаляли мандрен и шприцем вводили физиологи-

ческий раствор. Свободное продвижение раствора свидетельствовало о правильном расположении иглы. Затем через иглу в эпидуральное пространство вводили электрод (провод с 4, 8 или 16 контактами на кончике). Нами использовались цилиндрические электроды. Глубину их погружения и расположение контролировали рентгенологически с помощью С-дуги, с таким расчетом, чтобы электрод был расположен на заднебоковой поверхности твердой мозговой оболочки на 1-2 сегмента

Динамика показателей электронейромиографии и игольчатой электромиографии при прямой электростимуляции спинного мозга у больных шейным остеохондрозом ($n=27$)

| Период исследования | Показатели | | | | | |
|---------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----|------------------------|----------------------|
| | М-ответ, мВ ($M \pm m$) | СПВ, м/с ($M \pm m$) | потенциалы денервации | | Н-рефлекс m. soleus | F-волна, % блоков |
| | | | ПФЦ ПФ | ПОВ | | |
| До лечения | 1,2 \pm 0,6* | 36,0 \pm 1,8* | ++ | +++ | 25% | 75* |
| После лечения | 3,1 \pm 0,4 | 46,2 \pm 1,9 | + | - | 47% | 35* |

Обозначения: * - достоверное отличие ($p < 0,05$) от показателей нормы.

СПИ - скорость проведения импульса, ПДДЕ - потенциалы действия двигательной единицы, ПФ - потенциал фибрилляций, ПОВ - позитивно острые волны, ПФЦ - потенциалы фасцикуляций.

выше и ниже уровня зоны поражения корешково-спинального аппарата. После этого проводили тестовую интраоперационную электростимуляцию, по которой корректировали положение электродов в зависимости от поставленных при предоперационном планировании задач. Электрод присоединяли тестовым кабелем к наружному генератору и программатору врача, проводили подачу электрических импульсов и опрос пациента об изменениях болевых ощущений в виде парестезий и/или двигательных мышечных сокращений, которые не должны вызывать неприятных ощущений. Далее задавались необходимые параметры на внешнем электростимуляторе. Затем, удерживая электрод в заданном положении, вращательными движениями удаляли иглу. Выступающий конец электрода фиксировали к коже швом. Выведенные концы электродов закрывали асептической наклей-

кой. При необходимости аналогичным образом устанавливали второй электрод. Затем для проведения сеанса электростимуляции концы электродов подсоединяли к электростимулятору. После окончания курса эпидуральной электростимуляции фиксирующие швы снимали и электроды удаляли. Место выхода электродов на коже закрывали стерильной наклейкой на 2-3 дня.

Практическое использование способа представлено на рисунке 1, а, б.

ЭС осуществлялась отечественным электронейростимулятором «Нейроэлект». Сеансы проводили по 20-30 мин 1-2 раза в день. При этом параметры электроимпульсного воздействия на нейронные структуры были следующими: амплитуда 2-8 мА, частота 50 Гц, длительность 0,1-0,2 мс. Курс ЭС спинного мозга занимал 2 нед. В процессе лечения положение электродов контролировали с помо-

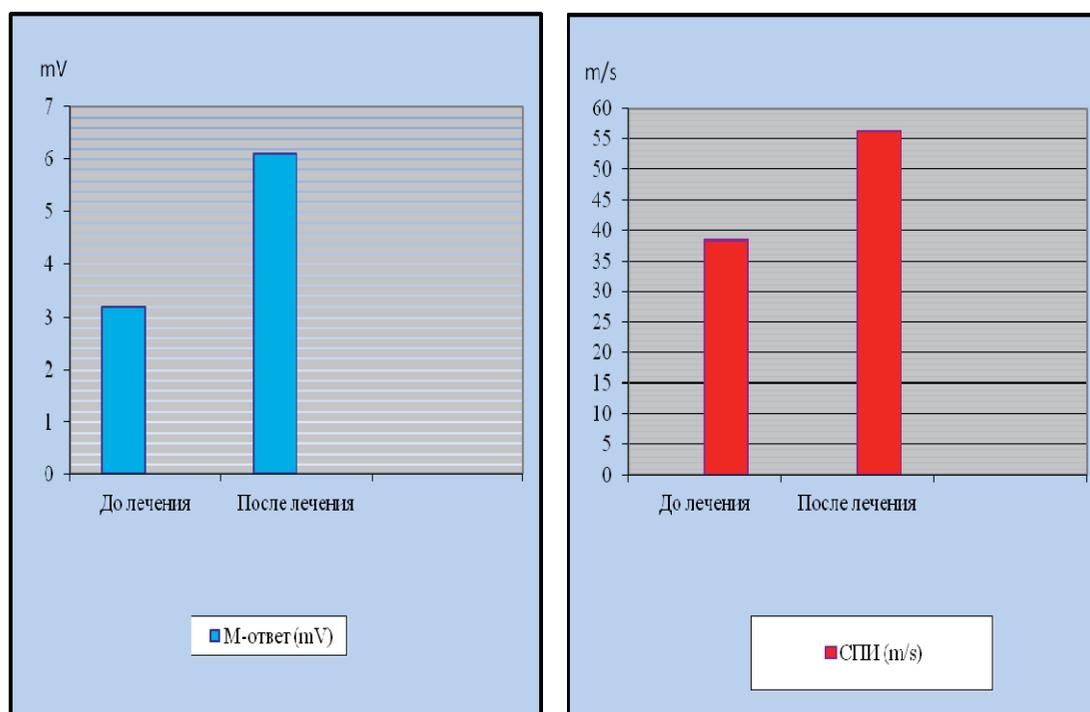


Рис. 2. Динамика М-ответа и СПИ до и после лечения.

щью рентгенографии. Установку, коррекцию параметров импульсного тока и оценку эффективности лечебной ЭС спинного мозга осуществляли с помощью ЭНМГ- контроля не реже 2 раз в неделю.

Эффективность использования ЭС оценивалась после окончания курса лечения. Критериями оценки были: регресс неврологических нарушений по шкале Bland и уменьшение выраженности болевого синдрома по ВАШ. Высокая клиническая эффективность была достигнута в 84,4% случаев (27 пациентов): наблюдались уменьшение неврологических нарушений до 4-5 баллов по шкале Bland и снижение интенсивности болевого синдрома до 2-3 баллов по ВАШ. Полученные положительные клинические результаты подтверждались данными электронейромиографии (табл. 2). У 2 пациентов положительной электронейромиографической динамики не выявлено. У 3 (9,4%) пациентов в ходе лечения возникли осложнения (раневая ликворея у одного и инфицирование электродов у двух больных), но следует отметить, что после купирования воспалительных проявлений и ликвореи усугубления неврологической симптоматики у этих пациентов не было.

Восстановление функциональной активности нейронального аппарата спинного мозга до и после лечения у данной группы пациентов представлено на рис. 2.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности и значимости электростимуляции спинного мозга и его корешков в оптимизации комплексного лечения неврологических осложнений шейного остеохондроза. Электростимуляция корешково-спинального аппарата может рассматриваться как самостоятельный полноценный метод лечения грубых неврологических нарушений у больных с шейным остеохондрозом не только при наличии противопоказаний к хирургической декомпрессии спинного мозга, но и при неэффективности консервативного лечения.

Литература

1. Попелянский Я.Ю. *Вертеброгенные заболевания нервной системы. Йошкар-Ола: Марийское книжное изд-во. 1981; 2 (3). 372 с. [Popelyansky Y. Y. Vertebrogenic diseases of the nervous system. Yoshkar-Ola: Mari book publishing house. 1981; 2 (3): 372 S. In Russian].*
2. Truumees E., Herkowitz H.N. *Cervical spondilotic myelopathy and radiculopathy. Instr. Course. Lect. 2000; 45(-AD-): 339-360.*
3. Антипко Л.Е. *Стеноз позвоночного канала. Воронеж. 2001: 160-271 [Antico L. E. Spinal Stenosis. Voronezh. 2001: 160-271. In Russian].*

4. Нинель В.Г., Коршунова Г.А., Чехонацкий А.А. *Электростимуляция в лечении больных с поражением нервной системы. Научно-практическая конференция нейрохирургов: Тезисы докладов и сообщений. Сочи. 2000: 135–137 [Ninel V.G., Korshunova G.A., Chehonatskii A.A. Electrical Stimulation in the treatment of patients with lesions of the nervous system. Scientific-practical conference of neurosurgeons: Abstracts and messages. Sochi. 2000: 135 – 137. In Russian].*

5. Чехонацкий А.А., Чехонацкий В.А. *Нейростимуляция спинного мозга в комплексном лечении неврологических симптомов стеноза шейного отдела позвоночника. Сб. научн. тр. ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Саратов. 2018: 138-139. [Chehonatskii A.A., Chehonatskii V.A. Neurostimulation of the spinal cord in the complex treatment of neurological symptoms of stenosis of the cervical spine. Sat. scientific. Tr. Of the Saratov state medical University them. V.I. Razumovsky Ministry Of Health Of Russia. Saratov. 2018: 138-139. In Russian].*

6. Duncan J.E., Goldstein L.S. *The genetics of axonal transport and axonal transport disorders. PLoS Genet. 2006; 2(9): e124.*

7. Ульянов В.Ю., Бажанов С.П., Нинель В.Г., Чехонацкий А.А. *Способ оценки функционального состояния спинальных мотонейронов при электростимуляции спинного мозга у больных с осложнённой травмой верхне-шейного отдела позвоночника. Патент на изобретение RUS 2490643 20.06.2012 [Ulyanov V. Yu., Bazhanov S. P., Ninel V. G., Chehonatskii A. A. Method of assessing functional status of spinal motoneurons by electrical stimulation of the spinal cord in patients with complicated trauma of the upper cervical spine. patent for the invention RUS 2490643 20.06.2012. In Russian].*

8. Шабалов В.А., Исагулян Э.Д. *Хроническая электростимуляция спинного мозга в лечении нейрогенных болевых синдромов. Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2005; 4: 11-18 [Shabalov V. A., Isagulyan E. D. Chronic electrical stimulation of the spinal cord in the treatment of neurogenic pain syndromes. Journal of neurosurgery. N. N. Burdenko. 2005; 4: 11-18. In Russian].*

9. Herman R., He J., Luzansky S. et al. *Spinal cord stimulation facilitates functional walking in a chronic, incomplete spinal cord injured. Spinal Cord. 2002; 40: 65–68.*

Для корреспонденции/Corresponding author
Томас Александр Ильич/ Toma Alexander
al_toma@mail.ru

Интрапаренхиматозная шваннома мозжечка: описание клинического наблюдения

А. А. Реутов¹, А. В. Царикаев¹, О. В. Крючкова¹, А. В. Зиновьев¹, М. В. Рыжова²

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва

Intraparenchymal cerebellar schwannoma: case report

A.A. Reutov¹, A.V. Tsarikaev¹, O.V. Kryuchkova¹, A.V. Zinoviev¹, M.V. Ryzhova²

¹CCH with Outpatient Health Center Moscow, Moscow, Russia,

²N.N. Burdenko NMRCN, Moscow, Russia

Аннотация

В работе представлено редкое клиническое наблюдение шванномы внутримозговой локализации. В литературе доступны единичные описания случаев и небольшие группы подобных пациентов. В статье приведены данные патоморфологического исследования, обсуждаются вопросы диагностики и хирургического лечения. Рассматриваются теории патогенеза внутримозговых шванном.

Ключевые слова: внутримозговая шваннома, невринома, МРТ.

Abstract

The paper describes a rare clinical observation of the Schwannoma with intracerebral localization. In the literature, single case descriptions and small series of similar patients are available. The article describes the pathomorphological study, discusses the issues of diagnosis and surgical treatment. Theories of the pathogenesis of intracerebral schwann are considered.

Key words: intramedullary schwannoma, neurinoma, MRI.

Интракраниальные шванномы составляют около 8% всех первичных опухолей ЦНС у взрослых [1]. Шванномы внутримозговой локализации крайне редки. В литературе описаны лишь единичные подобные случаи [2, 3]. Мы приводим редкий случай интрапаренхиматозного расположения шванномы и краткий обзор литературы.

Описание случая

В отделение нейрохирургии госпитализирован пациент 42 лет с жалобами на нарастающую слабость в правых конечностях, нарушение координации, головную боль. Прогрессирующее нарастание симптоматики на протяжении 5 мес. В неврологическом статусе при поступлении доминировала мозжечковая симптоматика с акцентом справа, представленная нарушением координации, статикой и походкой, правосторонним эфферентным гемипарезом, выявляемым в пробе Барре. По данным МРТ-исследования, выполненного на МРТ GE Signa 3 T с использованием контрастного препарата Гадовист 0.1 мл/кг, в правой гемисфере мозжечка с распространением на среднюю мозжечковую ножку, прилегая и компримируя IV желудочек, ствол, червь мозжечка, обнаружена многокамерная, преимущественно кистозная опухоль общим размером 27×31×31 мм, с наличием зоны перифокального отека. После внутривенного кон-

трастного усиления наблюдалось накопление контрастного препарата септами данного образования. МР-картина опухоли в правой гемисфере мозжечка с масс-эффектом и компрессией IV желудочка (рис. 1). Наиболее вероятным диагнозом считалась пилоидная астроцитома.

Пациенту выполнено оперативное вмешательство — микрохирургическое удаление опухоли оральных отделов правой гемисферы мозжечка с использованием супрацеребеллярного доступа, осуществленного путем субокципитальной краниотомии справа. Кистозно-солидная опухоль располагалась в оральных отделах правой гемисферы мозжечка, распространялась в четверохолмную цистерну и интимно прилежала к намету мозжечка. Итраоперационно связи с черепными нервами не выявлено. Радикальность удаления подтверждена контрольной МСКТ с контрастным усилением, выполненной в раннем послеоперационном периоде (рис. 2).

Пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара на 7-е сутки после операции. При микроскопическом исследовании гистологического материала выявлена типичная шваннома WHO Grade I (рис. 3).

Обсуждение

История. Внутримозговая шваннома впервые описана в 1965 г., однако упоминание об интрамедул-

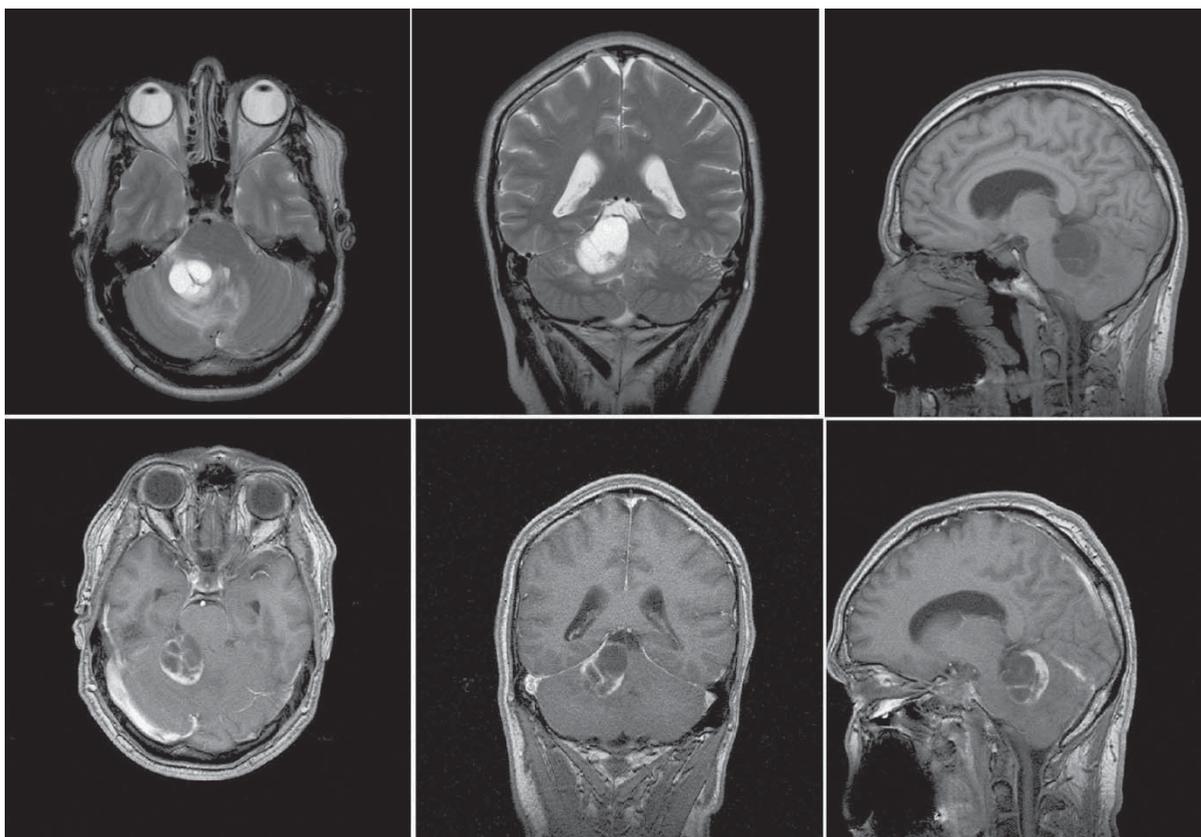


Рис. 1. МРТ с контрастным усилением до операции.

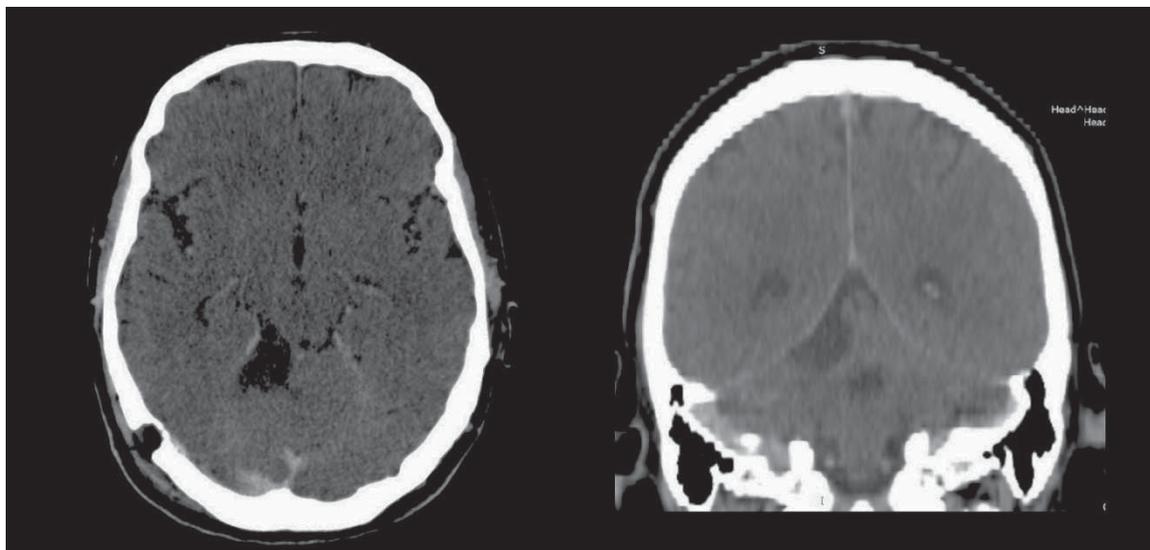


Рис. 2. Контрольная МСКТ с контрастным усилением после операции.

лярной шванномы спинальной локализации встречается еще в работе Kernohan 1932 г. [4].

Встречаемость. Шванномы составляют около 8% от всех интракраниальных опухолей и в подавляющем большинстве случаев растут из вестибулярной порции слухового нерва [5]. Истинные внутримозговые шванномы встречаются крайне редко — не более 1% [3]. В доступной литературе имеются сведения о единичных случаях и небольших группах подобных пациентов [6]. Шванномы желудочковой локализации описаны в 12 случаях [7]. Внутримозговые

шванномы, связанные с наметом мозжечка, как в нашем наблюдении, были обнаружены всего в 4 случаях [8]. Наиболее часто внутримозговые шванномы выявляются на третьей декаде жизни. По мнению W.W. Scott и соавт. [9], гендерное распределение равномерное, однако некоторые авторы отмечают преобладание пациентов мужского пола [4]. Внутримозговые шванномы чаще локализуются на уровне спинного мозга [4]. В случаях интракраниальной локализации в большинстве серий описываются шванномы супратенториальной локализации. В подобных слу-

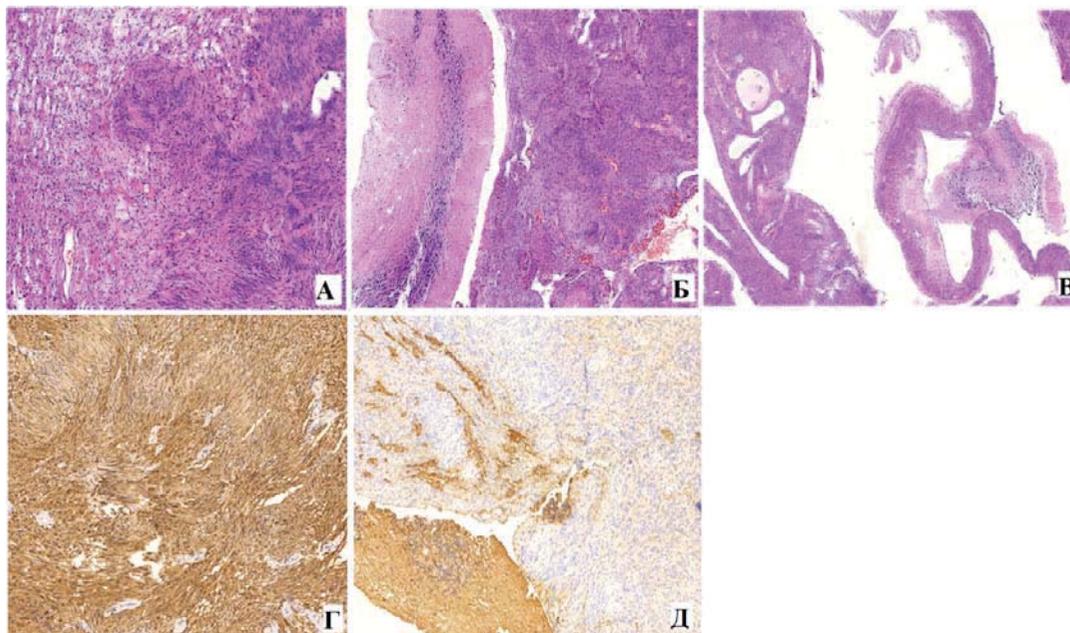


Рис. 3. Типичная шваннома.

А - окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$. Слева – структуры Antoni B (менее клеточные участки опухоли с выраженной липидизацией); справа – структуры Antoni A (поля компактно расположенных вытянутых клеток, формирующих палисадные структуры – тельца Verocay); **Б** - окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$. Слева – ткань мозжечка, справа – невринома; **В** - окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 50$. Общий вид опухоли – кистозно-измененная невринома с прилежащим фрагментом коры мозжечка; **Г** - иммуногистохимическое исследование к S-100, ув. $\times 200$. Выраженная экспрессия белка S-100 – отличительный признак шванном; **Д** - иммуногистохимическое исследование к GFAP, ув. $\times 100$. Отмечается положительная экспрессия глиофибрилярного кислого белка в ткани мозжечка, в то время как клетки опухоли иммунонегативны для GFAP.

чаях наиболее часто внутримозговые шванномы обнаруживаются в области силвиевой щели или перивентрикулярно [10]. Помимо этого, описаны шванномы, расположенные в мозжечке, ножках мозга, варолиевом мосту и в желудочковой системе [11, 12]. В подавляющем большинстве случаев они бывают солитарными, однако в литературе имеются сведения о множественных шванномах внутримозговой локализации [9].

Патогенез. Патогенез внутримозговых шванном достоверно не известен. Сложности в изучении заболевания прежде всего связаны с тем, что шванновские клетки, являющиеся местом исходного роста опухоли, в норме в паренхиме головного мозга не встречаются. Существует предположение, что внутримозговая шваннома может формироваться в случаях патологической дифференцировки стволовых клеток или трансформации клеток арахноидальной оболочки в шванновские, в случае нарушения эмбриогенеза, дислокации клеток нервной трубки или миелиновых волокон [13, 14]. В пользу данной теории может говорить тот факт, что шванномы часто встречаются в спинном мозге, где в норме происходит процесс пролиферации шванновских клеток [15]. Факторами возможной пролиферации шванновских клеток и опухолевого роста могут являться метаболические или ишемическое повреждения головного мозга и наличие нейрофиброматоза I или II типа [9].

В качестве альтернативной теории рассматривается возможность роста опухоли из шванновских клеток, расположенных вдоль адренергических волокон мозговых артериол в пределах периваскулярных пространств [16]. Данная теория основывается на частой встречаемости внутримозговых шванном в непосредственной близости к артериям головного мозга [17]. В литературе также обсуждается связь внутримозговых шванном с нейрофиброматозом I типа [18].

Диагностика. Методом выбора является выполнение МРТ-исследования с контрастным усилением. Как правило, внутримозговая шваннома представлена как негетерогенное кистозно-солидное образование с возможным включением петрификатов (в 29% случаев) и наличием перифокального отека (в 87,5% случаев) [19]. Характерными, но не типичными МРТ-признаками данной опухоли являются изоинтенсивный сигнал T2 ВИ, ограничение диффузии, активное накопление контрастного препарата солидным компонентом. Зачастую выявляются негетерогенная структура, кистозный компонент, петрификаты и перифокальный отек [20]. С целью уточнения рентгенологического диагноза может быть использована МР-спектроскопия, так как для шванном характерно значительное повышение пика холина [9].

Лечение. Лечение клинически значимых внутримозговых шванном заключается в радикальном удалении при условии их хирургической доступности.

Несмотря на то, что подавляющее большинство внутримозговых шванном являются доброкачественными опухолями, в литературе описаны случаи их малигнизации и рецидивирования [9, 21]. В подобных, крайне редких случаях возможно применение адьювантной лучевой и химиотерапии.

Заключение

Внутримозговые шванномы остаются редкой, малоизученной патологией. Патогномоничных паттернов для внутримозговых шванном не существует. Этим может быть объяснено ошибочное суждение о глиальной природе опухоли на этапе нейровизуализационной диагностики. При проведении дифференциальной нейровизуализационной диагностики целесообразно рассматривать вариант внутримозговой шванномы у пациентов молодого возраста наряду с другими доброкачественными новообразованиями супратенториальной локализации.

Литература

1. Komminoth R. et al. Intracerebellar schwannoma. *Neurochirurgie*. 1977; 23 (1): 81-88.
2. Sharma M.C. et al. Intracranial intraparenchymal schwannomas: a series of eight cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996; 60 (2): 200-203.
3. Sanmillán J.L. et al. Supratentorial brain schwannomas: An uncommon location for a common tumour. *British. J. Neurosurgery*. 2014; 28 (1): 25-28.
4. Casadei G.P. et al. Intracranial parenchymal schwannoma. A clinicopathological and neuroimaging study of nine cases. *J. Neurosurg*. 1993; 79 (2): 217-222.
5. Bruni P. et al. Solitary intracerebral schwannoma in von Recklinghausen's disease. *Surg. Neurol*. 1984; 22 (4): 360-364.
6. Erongun U. et al. Intracerebral schwannoma: case report and review. *Neurosurg. Rev*. 1996; 19 (4): 269-274.
7. Jaimovich R. et al. Supratentorial intraventricular solitary schwannoma. Case report and literature review. *Childs. Nerv. Syst*. 2013; 29 (3): 499-504.
8. Chung K.H., Cherian M., Chandran K.N. Schwannoma with tentorial attachment in the cerebellopontine angle mimicking a meningioma. *J. Clin. Neurosci*. 2007; 14 (8): 797-801.
9. Scott W.W. et al. Intracerebral schwannomas: a rare disease with varying natural history. *J. Neurosurg. Pediatr*. 2013; 12 (1): 6-12.
10. Woodruff J.M. et al. Congenital and childhood plexiform

(multinodular) cellular schwannoma: a troublesome mimic of malignant peripheral nerve sheath tumor. *Am. J. Surg. Pathol*. 2003; 27 (10): 1321-1329.

11. Aryanpur J., Long D.M. Schwannoma of the medulla oblongata. *Case report. J. Neurosurg*. 1988; 69 (3): 446-449.

12. Barbosa M.D. et al. Cystic intraventricular schwannoma: case report and review of the literature. *Neurocirugia (Astur)*. 2001; 12 (1): 56-60.

13. Frim D.M. et al. Is intracerebral schwannoma a developmental tumor of children and young adults? Case report and review. *Pediatr. Neurosurg*. 1992; 18 (4): 190-194.

14. De Cauwer H. et al. An intracerebral intraparenchymatous triton tumor in a man with neurofibromatosis. *J. Neurol*. 2007; 254 (8): 1009-10011.

15. Adelman L.S., Aronson S.M. Intramedullary nerve fiber and Schwann cell proliferation within the spinal cord (schwannosis). *Neurology*. 1972; 22 (7): 726-731.

16. Nelson E., Rennels M. Innervation of intracranial arteries. *Brain*. 1970; 93 (3): 475-490.

17. Riggs H.E., Clary W.U. A case of intramedullary sheath cell tumor of the spinal cord; consideration of vascular nerves as a source of origin. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 1957; 16 (3): 332-336.

18. Ellis M.J. et al. Intracerebral malignant peripheral nerve sheath tumor in a child with neurofibromatosis Type 1 and middle cerebral artery aneurysm treated with endovascular coil embolization. *J. Neurosurg. Pediatr*. 2011; 8 (4): 346-352.

19. Gupta A. et al. Intracranial periventricular supratentorial intraparenchymal schwannoma. *Surg. Neurol. Int*. 2016; 7(Suppl 40): S1013-S1015.

20. Zagardo M.T. et al. Radiologic and pathologic findings of intracerebral schwannoma. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 1998; 19 (7): 1290-1293.

21. Menku A. et al. Atypical intracerebral schwannoma mimicking glial tumor: case report. *Turk. Neurosurg*. 2009; 19 (1): 82-85.

Для корреспонденции/Corresponding author:
Реутов Андрей Александрович/ Andrey Reutov
reutov@centerneuro.ru

Методика определения оптимальной длины ножки эндопротеза при ее установке методом пресс-фит

В.П. Абельцев, В.Д. Продан, Н.М. Степанов, В.Г. Крымзлов, П. В. Переярченко
ФГБУ "Объединенная больница с поликлиникой" УД Президента РФ, Москва

Methods for determining the optimal length of the endoprosthesis leg when it is installed using the press-fit method

V.P. Abel'tsev, V.D. Prodan, N.M. Stepanov, V.G. Krymzlov, P.V. Perejarchenko
OBP, Moscow, Russia

Аннотация

В настоящей работе проведен сравнительный анализ клинических результатов бесцементной фиксации бедренных компонентов эндопротеза тазобедренного сустава (ТБС) проксимальной фиксации методом пресс-фит (ПФ) и полученных нами теоретических данных. Теоретический анализ основывался на созданной методике определения силы запрессовки (метод ПФ) в костномозговой канал бедренного компонента эндопротеза ТБС при проведении операции. В статье на примере трех образцов бедренных компонентов эндопротеза ТБС проксимальной фиксации, отличающихся в основном длиной их ножек, показана эффективность применения этих образцов при первичном эндопротезировании.

Цель исследования: определить влияние величины площади контакта ножки эндопротеза ТБС со стенкой костномозгового канала на значение требуемой силы запрессовки и распределение ее по длине рабочего участка при первичном эндопротезировании методом ПФ.

Материалы и методы. Анализ выполнен на упрощенной модели, в которой стенка канала заменена ее реакцией от радиальной нагрузки ножки. Получены необходимые расчетные зависимости.

Результаты. Установлено, что нагрузка зависит от величины площади контакта и является определяющей при установке ножки эндопротеза методом ПФ. Это условие заложили в основу определения требуемой величины рабочей площади контакта ножки эндопротеза и стенки костномозгового канала, приняв допускаемую для кости удельную радиальную нагрузку. При уменьшенном рабочем участке ножки эндопротеза сокращается время операции и увеличивается послеоперационная стабильность. Представлено уравнение для определения зависимости между длиной рабочего участка ножки эндопротеза и требуемым усилием ее запрессовки методом ПФ.

Ключевые слова: образцы эндопротеза тазобедренного сустава, проксимальная фиксация, метод пресс-фит, длина ножки, осевая нагрузка, стабильность.

Abstract

In the present work, a comparative analysis of the clinical results of cementless fixation of the femoral components of the hip endoprosthesis (TBS) of proximal fixation by the press fit method (PF) and theoretical data obtained by us is made.

The theoretical analysis was based on the established technique for determining the pressing force (PF method) in the medullary canal of the femoral component of the TBS endoprosthesis during the operation.

In the article, the relative effectiveness of the use of these specimens in primary endoprosthetics is shown using the example of three samples of the femoral components of the endoprosthesis TBS proximal fixation, differing mainly in the length of their legs.

Purpose of the study. To determine the influence of the contact area of the endoprosthesis of the TDS with the closing wall of the medullary canal on the value of the required pressing force and its distribution along the length of the working site during primary endoprosthetics by the PF method.

Materials and methods. The analysis is performed on a simplified model in which the channel wall is replaced by its reaction from the radial load of the stem. The necessary calculated dependencies are obtained.

Results. It is established that the load depends on the size of the contact area and is decisive when the endoprosthesis is installed by the PF method. This condition is laid in the basis of determining the required size of the contact area of the endoprosthesis foot and the wall of the medullary canal, assuming the specific radial load tolerated for bone. With a reduced working area of the endoprosthesis leg, the operation time is shortened and postoperative stability is increased. The equation for determining the relationship between the length of the working section of the endoprosthesis leg and the required force of its pressing by the PF method is presented.

Key words: samples of the hip endoprosthesis, proximal fixation, press-fit method, length of the leg, axial load, stability.

В хирургической практике при лечении коксартроза применяют различные типы эндопротеза тазобедренного сустава (ТБС) [1].

Судить об их стабильности можно только основываясь на результатах статистической обработки собственного клинического материала или результатов, опубликованных другими клиниками. Для обработки данных по эндопротезированию ТБС как у нас, так и за рубежом созданы регистры [2] в области травматологии и ортопедии. Хорошие результаты показывают бедренные компоненты проксимальной фиксации клиновидного типа [3,4].

В основу такого анализа заложены сравнительные показатели, влияющие на стабильность компонентов эндопротеза [5,6]. При долгосрочных наблюдениях, отмеченных в австралийском регистре [7], предоставлены следующие результаты: за 10 лет исследования ревизионным вмешательствам были подвержены 938 из 24 885 пациентов при использовании систем бесцементной фиксации. Хорошие результаты показывают бедренные компоненты клиновидного типа, имеющие разные размеры с длиной ножки от 125 до 170 мм [8]. В нашей клинике с 2014 по 2017 г. выполнено более 300 операций с установкой бедренных компонентов методом ПФ. Большую часть оперированных - 75,8% составили больные с деформирующим коксартрозом и дисплазией ТБС – 21%. При операциях в подавляющем большинстве были использованы бедренные компоненты проксимальной фиксации (DePuy Trilock – 257 шт, DePuy Corail – 23), при этом получены хорошие клинические результаты: за указанный срок наблюдения – ни одного случая нестабильности бедренного компонента.

Спектр сравнительных показателей с течением времени расширяется: появляются новые конструкции эндопротезов, материалы для их изготовления и обработка их поверхностей, пары трения. Все это, несомненно, не только облегчает работу ортопеда, но и предъявляет к нему повышенные требования. Чтобы правильно подобрать ком-

поненты, хирург должен знать клиническую долгосрочную статистику применения тех или иных эндопротезов и иметь опыт по их установке [9].

Основным отличием эндопротеза бесцементной фиксации, кроме формы, является длина имплантируемой ножки. Хорошие клинические результаты операций при установке короткого бедренного компонента эндопротеза ТБС методом ПФ [10,11] не только при первичном эндопротезировании, но и при ревизионном [12], когда сохранен костномозговой канал бедренной кости, позволяют утверждать правильность разработанной нами методики, которую можно применять в предоперационном планировании при расчете рабочей длины бедренного компонента и усилия, которое должен приложить хирург при его установке.

Цель исследования: в данной статье приводится оценка влияния изменения величины площади контакта ножки эндопротеза (нагруженного участка) со стенкой костномозгового канала, влияющей на величину нагрузки, необходимой для плотной посадки бедренного компонента и, как следствие, на стабильность его функционирования.

Материалы и методы

При сравнительном анализе в качестве клинического материала были использованы данные, полученные нами при бесцементном эндопротезировании ТБС проксимальной фиксации методом ПФ и другими клиниками, а для теоретического анализа были взяты три образца ножек различной длины эндопротеза ТБС проксимальной фиксации (табл. 1).

Для оценки нагрузки при установке ножки эндопротеза ТБС методом ПФ в процессе операции был применен упрощенный метод расчета, в котором окружающую ножку костную ткань заменили силой ее реакции (рис.1) [13]. Эту силу реакции можно представить, как силовое равновесие на нейтральную ось (ось, проходящая через центр тяжести ножки).

Таблица 1

Геометрические параметры образцов ножек эндопротеза тазобедренного сустава*

| Номер ножки (образца) | Ширина ножки | | Толщина ножки h, мм | Длина полная H _о , мм | Длина расчетная H _р , мм | Плечо момента L, мм | Угол наклона α, град |
|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|--|------------------------|-------------------------|
| | у основания | в конце | | | | | |
| | V _в , мм | V _к , мм | | | | | |
| Первая (№ 1) | 31,4 | 7,0 | 8,0 | 101 | 60 | 36 | 14/19 |
| Вторая (№ 2) | 31 | 6,5 | 8,0 | 133 | 90 | 36 | 6,0 |
| Третья (№ 3) | 36 | 7,5 | 13 | 165 | 122 | 40,5 | 3,5 |

Примечание. * – геометрические параметры, представленные в данной таблице, приближенные, с погрешностью ± 0,5 мм.

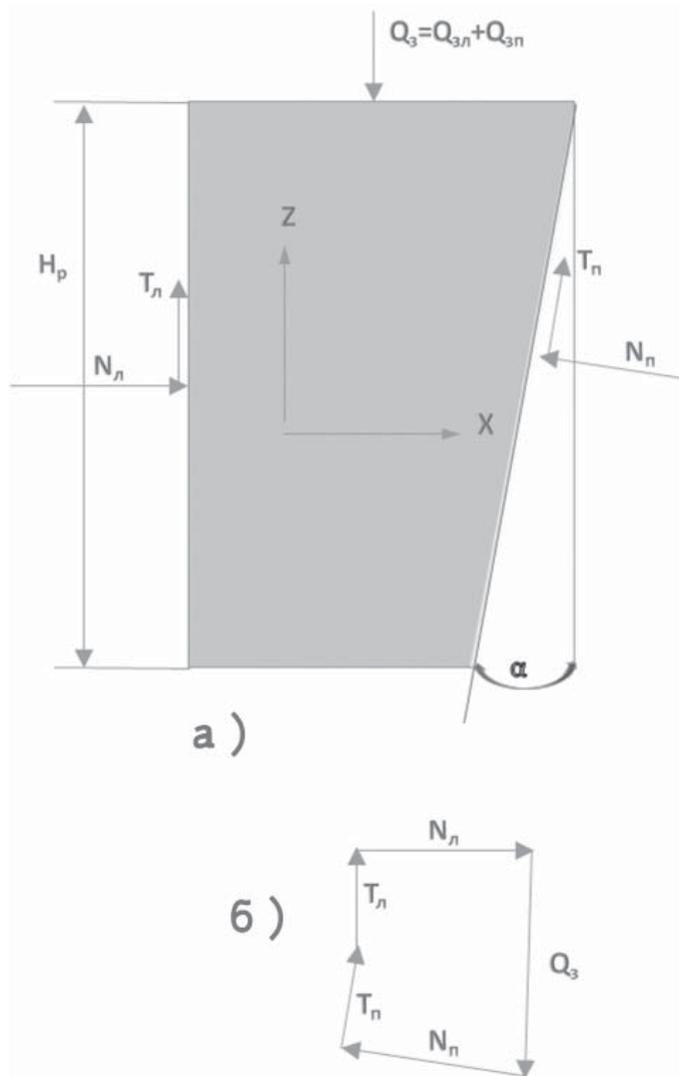


Рис. 1. Схема нагружения ножки эндопротеза тазобедренно-го сустава при ее установке методом пресс-фит. а – схема нагружения усредненными силами; б – силовой многоугольник.

Силовое равновесие ножки эндопротеза ТБС при проекции суммарных сил на ось Z (рис.1, а): $Q_3 = T_n + E_n \cos \alpha + N_n \sin \alpha$ (1), где T_n и T_n – суммарные силы трения на боковых поверхностях (левая и правая) ножки эндопротеза, соответственно наружной (латеральной) и внутренней (медиальной); Q_3 – сила запрессовки методом ПФ; N_n – нормальная нагрузка к медиальной поверхности ножки.

Определяя осевую силу Q_3 , при установке ножки ТБС методом ПФ в костномозговой канал учтем обеспечение прочности его стенки при действии нормальной нагрузки от поверхности ножки. Максимальная удельная нагрузка ножки не должна превышать допускаемую удельную нагрузку ($[q]$) на бедренную кость, т.е. $q \leq [q]$.

Применив некоторые несложные преобразования, получим значения удельных нагрузок поверхностей: для латеральной: $q_n = q_y \operatorname{ctg} \alpha - q_y (\operatorname{ctg} \alpha - f \cos \alpha \sin \alpha)$ (2); для медиальной: $q_n = f q_y \cos \alpha \sin \alpha$ (3), где q_y – принятая удельная нагрузка, возникающая при плотной посадке ножки.

Результаты и обсуждение

Латеральная поверхность ножки более нагружена, чем медиальная. После некоторых преоб-

разований получим: $q_n = B_e q_{\max} \cos \alpha (1/\sin \alpha 5 - f \sin \alpha)/H_p$ (4), где B_e – ширина верхнего основания ножки, q_{\max} – максимальная удельная нагрузка на ножку при $Z=0$. За расчетную длину ножки H_p принимаем ее длину от верхнего основания B_e до значения ширины нижнего основания ножки $B_n \leq d_o$. Диаметр костномозгового канала в истмусе принимаем $d_o = 12 \div 13$ мм [5].

Если использовать ножку эндопротеза с определенной обработкой ее поверхности при установке ножки методом ПФ, то, приняв значение касательных напряжений (напряжений смещения) для данной обработки по табл. 2, которые можно принять как средние значения напряжений сдвига, получим: $Q_3 = 2H_p h \theta_{zn}$ (5).

Таблица 2

Варианты выполнения сопряжения

| Тип фиксируемой поверхности | Напряжение сцепления θ_{zn} , кПа |
|---|--|
| Перфорация | 0,8 – 1,1 |
| Литая сетка | 0,4 – 1,0 |
| Пескоструйная обработка | 0,5 – 0,7 |
| Анодная обработка при плотности тока 6000 А / м ² и температуре 30 °С. | 1,8 – 2,0 |

После несложных преобразований отдельных изложенных выше выражений с применением коэффициента напряжения сцепления ($\theta_{zn} = 0,6$ кПа) получим значение осевой нагрузки, необходимой для плотной посадки каждого образца ножки методом ПФ в бедренную кость: образец ножки № 1 (короткая) – $Q_3 = 576 \cdot 10^{-3}$ кН; ножки № 2 (средней длины) – $Q_3 = 864 \cdot 10^{-3}$ кН; ножки № 3 (длинная) – $Q_3 = 1903 \cdot 10^{-3}$ кН.

Таким образом: 1. Нагружаемая площадь контакта в костномозговом канале бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава существенно влияет на величину нагрузки, создаваемой для плотной его посадки в процессе первичного эндопротезирования. Так, увеличение длины нагруженного участка ножки эндопротеза ТБС от 60 до 122 мм потребует в три раза увеличить осевую нагрузку при ее установке. 2. Увеличение нагрузки при установке ножки эндопротеза на стенку костномозгового канала бедренной кости ведет к увеличению интраоперационных осложнений.

Далее определяли распределение нагрузки по площади рабочего контакта ножки при установке ее методом ПФ.

Для оценки распределения по длине ножки эндопротеза осевой нагрузки, создаваемой при посадке ножки эндопротеза в костномозговой канал бедренной кости, использовали метод, кото-

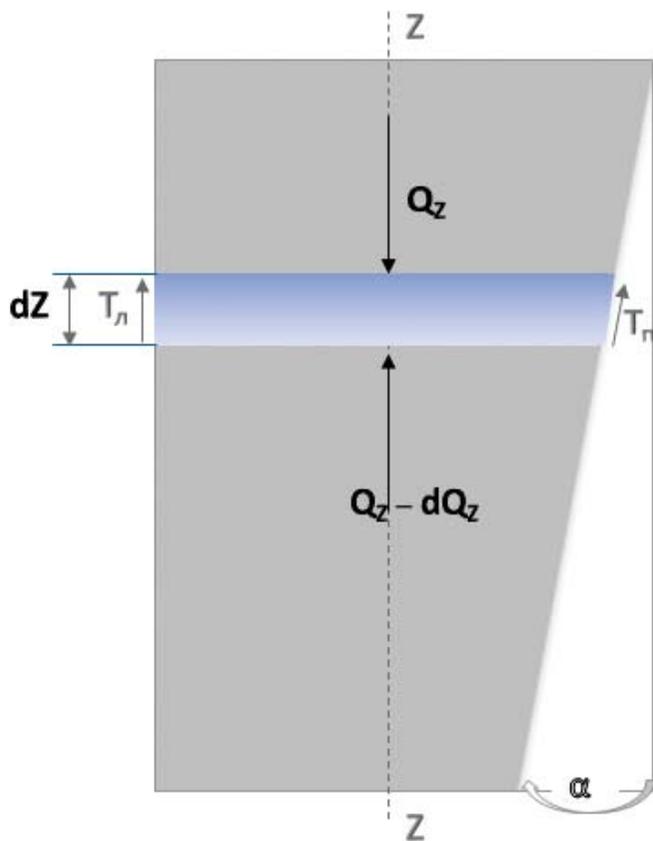


Рис. 2. Схема силового распределения на элементарном участке ножки эндопротеза тазобедренного сустава толщиной dz на ось Z .

рый широко применяется на практике [14]. Согласно этому методу, нагружаемое тело по высоте условно делится на элементарные участки толщиной dz и рассматривается проекция на нейтральную ось Z сил, действующих на элементарный участок (рис. 2). Чем меньше мы возьмем нейтральный участок, тем точнее будет расчет.

Рассматривая силовое равновесие элементарных участков ножки и проводя их интегрирование по длине рабочей зоны контакта, получили распределение нагрузки по длине этого участка на ось Z : $hB_z q_z = h(B_z - dB_z)(q_z - dq_z) + T_n h dz + T_n h dz$ (6), где B_z – ширина ножки по координате z , q_z – удельная нагрузка, действующая по координате z , h – толщина ножки, T – сила трения, действующая на участке dz (здесь нижние индексы l и p при T относятся соответственно к латераль-

ной – левой и медиальной нагруженным поверхностям ножки).

После несложных преобразований получим уравнение, определяющее распределение осевой удельной нагрузки по длине Z нагруженного участка ножки эндопротеза: $q_z = q_0 \exp -\{z \operatorname{tg} \alpha [1 + f (1/\operatorname{Cos} \alpha + 1)] / 2(B_0 - z \operatorname{tg} \alpha)\}$ (7).

Используя данные табл. 1 для образцов ножек 1 и 3, и значения q_0 для каждого, по уравнению (7) определили распределение осевых удельных нагрузок от $Z = 0$ до $Z = H_p$. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Кроме осевой удельной нагрузки, на боковую поверхность ножки и на стенку костномозгового канала действуют сила трения T и горизонтальная удельная нагрузка L , значение которых зависит от удельной осевой нагрузки q_z . Так как прочность костной ткани значительно меньше, чем ножки, то при значении L , превышающем предел прочности кости, возникнет разрушение стенки костномозгового канала. Для исследованных двух образцов ножек ТБС получено максимальное значение L для №1 – 0,79 МПа, №2 – 0,254 МПа.

Результаты и обсуждение

Анализ представленных в табл. 3 результатов расчетов показал: 1. Неравномерность распределения осевой удельной нагрузки по длине рабочего участка ножки зависит от значения угла α – наклона ее медиальной (внутренней) поверхности бедренного компонента: с увеличением значения угла увеличивается ее неравномерность. Так, например, при $\alpha = 19^\circ$ отношение максимальной осевой удельной нагрузки к минимальной составляет 3,19, а для угла $3,5^\circ$ это отношение равно 1,7.

2. Значения осевых удельных нагрузок на рабочем участке ножки незначительно зависят от величины коэффициента трения в сопряжении поверхности ножки и стенки костномозгового канала. Так, для ножки №1 (по выражению 7) в ее средней части (см. табл. 3) при $f = 0,1$ $q_z = 1,71$ МПа, а при $f = 0,2$ $q_z = 1,62$, т.е. при увеличении коэффициента трения в два раза q_z уменьшится всего на 5,3 %.

3. Значение осевой удельной нагрузки q_0 пропорционально длине рабочего участка ножки.

Таблица 3

Распределение осевой удельной нагрузки в МПа по длине рабочего участка ножки эндопротеза

| № образца | $n = 0H_p^*$ | $n = 0,17H_p$ | $n = 0,34H_p$ | $n = 0,5H_p$ | $n = 0,67H_p$ | $n = 0,84H_p$ | $n = 1,0 H_p$ |
|-----------|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 1 | 2,3 | 2,13 | 1,94 | 1,71 | 1,43 | 1,1 | 0,72 |
| 3 | 4,15 | 4,06 | 3,97 | 3,87 | 3,76 | 3,66 | 3,55 |

Примечание. * – n – рассматриваемая длина нагруженного участка ножки H_p в мм.

Здесь следует отметить, что увеличение нагрузки при посадке конкретной ножки методом ПФ приводит к росту силы трения, но определяющей минимальное значение площади контакта, обеспечивающей первичную стабильность, является сила посадки Q_3 ножки при операции.

Таким образом, исследования показали, что сила посадки бедренного компонента Q_3 зависит от длины H_p нагруженной (рабочей) части ножки. Получена зависимость между осевой силой посадки Q_3 (в кН) и рабочей длиной ножки H_p (в мм): $Q_3 = k H_p$ (8), где k – коэффициент, отражающий влияние длины рабочего участка ножки на требуемое значение силы ее посадки. Его размерность кН/мм.

Сила посадки компонента зависит от напряжения сцепления. Если принять среднее значение напряжения $\theta_{zn} = 1,3$ кПа, то $k = 0,05$. Используя выражение (8) при $k = 0,5$ для образца ножки №1, получим $H_p = 27,4$ мм, что меньше, чем действительная длина 60 мм рабочего участка этой ножки.

Заключение

Сравнительный анализ клинических результатов и полученных по нашей методике данных показал, что они согласуются друг с другом и представленная методика может использоваться при предоперационном планировании для расчета длины рабочей поверхности ножки эндопротеза конкретному пациенту с учетом его анатомических параметров. Для анализа бедренных компонентов с различной длиной рабочего участка ножки требуется определенное время, в течение которого ножка стабильна. Это требует дополнительных специальных исследований.

Литература

1. Николенко В.К., Буряченко Б.П., Давыдов Д.В., Николенко М.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. М.: Медицина, 2009. 355 с. [Nikolenko V.K., Buryachenko B.P., Davydov D.V., Nikolenko M.V. Endoprosthetics of the hip joint. M.: Medicine, 2009. 355 p. In Russian].
2. Загородний Н.В., Евгений Ш.Л., Батыгин Г.Г. Регистры по эндопротезированию тазобедренного сустава. Вестник РУДН, серия Медицина. 2012. 3 [Zagorodny N.V., Evgeny Sh.L., Batygin G.G. Registers for hip joint endoprosthetics. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia, Medicine series. 2012. 3. In Russian].
3. Mallory T.H., Lombardi A.V. Jr., Leith J.R. Minimal 10-year results of a tapered cementless femoral component in total hip arthroplasty. J. Arthroplasty. 2001; 16 (8 Suppl. 1): 49-54.
4. Ильин А.А., Загородний Н.В., Мамонов А.М., Балберкин А.В., Карпов В.Н., Макунин В.И., Магомедов Х.М., Палтиевиц А.Р. Обоснование конструкции и исследование

биомеханического поведения клиновидной ножки цементной фиксации эндопротезов тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005; 3: 3–10 [Il'in A.A., Zagorodni N.V., Mamonov A.M., Balberkin A.V., Karpov V.N., Makunin V.I., Magomedov Kh.M., Paltievich A.R. Substantiation of the construction and investigation of biomechanical behavior of the wedge-shaped foot of cement fixation of hip joint endoprostheses. Vestnik of Traumatology and Orthopedics. N.N. Priorov. 2005; 3: 3-10. In Russian].

5. Н.Д. Батпенев, А.М. Мамонов, В.Н. Карпов, А.А. Левочкин, Ш.А. Баймагамбетов, А.Н. Батпен. Математическое компьютерное моделирование биомеханического поведения модифицированной ножки эндопротеза тазобедренного сустава. Травматология и ортопедия России. 2013; 3: 64–71 [N.D. Batpenov, A.M. Mamonov, V.N. Karpov, A.A. Levochkin, Sh.A. Baymagambetov, A.N. Batpen. Mathematical computer simulation of biomechanical behavior of the modified leg of the hip endoprosthesis. Traumatology and orthopedics of Russia. 2013; 3: 64-71. In Russian].

6. Orthopedics Journal Comparison of Specific Femoral Short Stems and Conventional-Length Stems in Primary Cementless Total Hip Arthroplasty. Young-Soo Shin MD; Dong-Hun Suh, MD; Jong-Hoon Park, MD; Jeong-Lae Kim, MD; Seung-Beom Han, MD March/April 2016; 39 (2): p311-p317.

7. Australian Orthopedic Association National Joint Replacement Registry, 2016.

8. The Danish Hip Arthroplasty Register Authors Gundtoft P.H., Varnum C., Pedersen A.B., Overgaard S. 25 October 2016; 2016: 8. 509–514.

9. Абельцев В.П. Диспластический коксартроз: спираль развития его лечения. Вестник травматологии и ортопедии. 2015; 4: 9-15 [Abel'tsev V.P. Dysplastic coxarthrosis: a spiral of development of his treatment. Vestn. traumatol. orthopedist. 2015; 4: 9- 15. In Russian].

10. Francesco Falez, MD; Filippo Casella, MD; Matteo Papalia, MD. Current Concepts, Classification, and Results in Short Stem Hip Arthroplasty. Orthoped. J. 2015; 38 (3): S6-S13.

11. Фирсов С.А., Верещачин Н.А., Шевченко В.П. Функциональные исходы эндопротезирования тазобедренного сустава после имплантации короткого бедренного компонента под контролем навигации. Фундаментальные исследования. 2015; 1-4: 840-844 [Firsov S.A., Vereshchagin N.A., Shevchenko V.P. Functional outcomes of hip arthroplasty after implantation of short femoral component under navigation control. Fundamental research. 2015; 1-4: 840-844. In Russian].

12. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава: руководство для врачей. Под ред. Д.Дж. Джакофски, Э.К. Хедли; пер. с англ. под ред. Н. В. Загороднего. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 328 с. [Revision Hip Replacement: Manual for Doctors. Editors. D.J. Giacofsky,

E.K. Hadley; trans. with English. Ed. N.V. Zagorodnego. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 328 s. In Russian].

13. Продан В.Д. Техника герметизации разъемных неподвижных соединений. М.: Машиностроение. 1994. 160 с. [*Prodan V.D. The technique of sealing the detachable fixed connections. M.: Mechanical Engineering. 1994. 160 p. In Russian].*

14. Божко Г.В. Совершенствование герметичных разъемных соединений с уплотняющими элементами из материалов с зависящими от нагрузки физико-механическими свойствами. Дисс. ... докт. техн. наук.

Тамбов. 2010. 352 с. [*Bozhko G.V. Improved hermetic detachable connections with sealing elements from materials with load-dependent physical and mechanical properties. Thesis. for the degree of Doctor of Technology. sciences. Tambov. 2010. 352 p. In Russian].*

Для корреспонденции/Corresponding author

Абельцев Владимир Петрович / Abel'tsev Vladimir
amos-k@mail.ru

Болезнь Дюпюитрена: факторы повышенного риска развития и рецидивирования

А.А. Улищенко

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Dupuytren's disease: increased risk factors of development and recurrence

A.A. Ulishchenko

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Аннотация

Этиология и патогенез болезни Дюпюитрена (БД) недостаточно изучены. Проблема особенно значима в индустриальных странах, так как БД приводит к инвалидизации трудоспособного населения. Высокая заболеваемость и большая частота рецидивов, несмотря на различные подходы к лечению, требуют дальнейшего изучения факторов риска развития болезни.

Цель исследования: представление клинического материала для формирования протокола по выявлению факторов повышенного риска возможного рецидивирования после хирургического лечения пациентов с БД.

Материалы и методы. В статье представлены результаты послеоперационного проспективного наблюдения (от 1 года до 7 лет) за 133 пациентами с БД (со сроком от начала заболевания в среднем 9 лет) для выявления возможных факторов повышенного риска развития БД и вероятного рецидивирования в послеоперационном периоде.

Результаты. В результате исследования автором установлен ряд факторов, способствующих развитию БД: 1. Мужской пол и возраст пациентов от 51 года до 70 лет. 2. Длительный анамнез курильщика. 3. Поражение правой кисти. 4. IV степень выраженности сгибательной контрактуры пальцев кисти. Полученные результаты необходимы для последующего формирования протокола по прогнозированию повышенного риска возможного рецидивирования после хирургического лечения пациентов с БД.

Ключевые слова: болезнь Дюпюитрена, факторы развития, клинически ассоциированные состояния, рецидивирование.

Abstract

The etiology and pathogenesis of Dupuytren's disease is not well studied. The problem is especially significant in industrial countries, because DB leads to disability of the able-bodied population. The high incidence and high frequency of relapse, despite the different approaches to treatment, requires further studying.

Study goal. The aim of the study was to present a clinical material for the formation of a protocol for identifying the factors of increased risk of possible recurrence after surgical treatment in patients with Dupuytren's disease.

Materials and methods. The results of postoperative prospective follow-up (from 1 year to 7 years) for 133 patients with Dupuytren's disease (with an average of 9 years from the onset of the disease) are presented in order to identify possible factors of Dupuytren's disease development and an increased risk of probable recurrence in the postoperative period.

Results. As a result of the research, the author established a number of factors contributing to the development of the disease: 1. Male gender and the age of patients from 51 to 70 years. 2. A long history of the smoker. 3. Defeat the right hand. 4. IV degree of expressiveness of the flexion contracture of the fingers. The results are necessary for the subsequent formation of a protocol for predicting an increased risk of possible recurrence after surgical treatment in patients with Dupuytren's disease.

Key words: Dupuytren's disease, developmental factors, clinically associated conditions, recurrence.

Болезнь Дюпюитрена (БД) является доброкачественным, прогрессирующим, фибропролиферативным хроническим заболеванием, заключающимся в развитии в ладонном апоневрозе рубцовой ткани и приводящим к сгибательной контрактуре пальцев кисти. Этиология и патогенез БД до конца не изучены, остаются дискуссионными, но в большинстве современных публикаций признана многофакторность развития данного заболевания [1–4].

Имеющиеся по данным литературы разнообразные теории развития БД условно можно разде-

лить на 2 основные категории — травматические и атравматические.

Первая из этих категорий представлялась достаточно очевидной и могла быть обусловлена микротравматизацией кисти в связи с профессиональной деятельностью. Однако в дальнейшем статистически достоверных различий в частоте формирования БД у лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом, сопровождающимся большими нагрузками на кисти, и у лиц, не занятых на физических работах, установить не удалось. Исключение составляли лица с длительным

анамнезом работы в условиях вибрации. В настоящее время именно теории, связанные с ролью микротравматизации в этиологии БД, подвергаются наибольшему сомнению, в первую очередь потому, что микротравматизацией кисти можно объяснить практически все случаи БД. Кроме этого, по данным литературы, не доказано преимущественное поражение доминирующей кисти, при этом БД часто поражает обе кисти, но редко наблюдается симметричность клинических проявлений и/или функциональных нарушений [5].

Категория атравматических причин возникновения БД включает в себя ряд клинически ассоциированных состояний, в частности, неврогенную теорию, связанную с остеохондрозом шейного отдела позвоночника, синдром «замороженного плеча», карпальный туннельный синдром; эндокринную теорию, прослеживающую связь с сахарным диабетом и повышенной чувствительностью адренореактивных систем; дистрофическую теорию, объединяющую различные виды нарушения обмена соединительной ткани; интоксикационную теорию, связанную с курением и алкоголизмом. Рядом авторов прослеживается наследственная и врожденно-конституциональная предрасположенность. В частности, отечественные исследователи отмечали, что наследственность была отягощена у 10-16% пациентов с БД, в основном по мужской линии [5, 6]. Считается, что БД наследуется по аутосомно-доминантному типу и протекает наиболее тяжело при имеющем место отягощенном наследственном анамнезе [4, 7]. Кроме того, предпринимались попытки проследить связь БД с рядом сопутствующих соматических заболеваний. Наиболее часто в этом перечне встречались заболевания легких, в частности туберкулез, желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка) и патология сердечно-сосудистой системы – суммарно около 67% пациентов [8, 9].

По мере развития научно-технического прогресса, в частности молекулярной биологии, расширяется перечень возможных теорий развития БД. В соответствии с теорией апоневротической гипоксии, развивающейся в результате патологии периферического сосудистого русла, из-за гиперплазии клеток эндотелия происходит сужение и окклюзия артериол, что в свою очередь стимулирует пролиферацию перицитов сосудистой стенки, тем самым, возможно, способствует появлению основных клеток патологической ткани – миофибробластов. В результате гипоксии в подкожной жировой клетчатке ладони происходит значительное увеличение содержания гипоксантина в подвергшейся пролиферации ткани ладонного

апоневроза, что может стимулировать пролиферацию фибробластов и способствовать их дополнительной трансформации в миофибробласты. Кроме того, при заболеваниях периферических сосудов отмечается повышенное содержание катионоактивного гликопротеина, способного трансформировать фибробласты в миофибробласты и стимулировать синтез коллагена III типа, содержание которого в патологической ткани значительно преобладает над коллагеном I типа, характерного для нормального апоневроза [2, 6, 8].

По данным литературы, проблема БД становится значимой в большинстве стран мира, особенно в европейских странах, с высокими показателями заболеваемости среди населения Скандинавии, Великобритании, Ирландии, Шотландии. Напротив, у жителей африканских и азиатских стран заболевание практически не встречается [10]. С учетом этнической принадлежности, ряда поведенческих факторов (распространенность сахарного диабета, алкоголизма, курения и ожирения), особенностей возрастного-полового состава населения отдельных стран распространенность БД колеблется в достаточно широких пределах – от 2 до 46%. Среди всех впервые зарегистрированных заболеваний кисти на долю БД приходится от 2-3 до 20%. В США распространенность БД среди населения составляет 2-3%, во Франции – 8,8%, в Германии – 20%, в Российской Федерации – 11,8% от общего количества заболеваний кисти. По данным литературы, значительно чаще болеют мужчины, соотношение по частоте заболевания среди мужчин и женщин составляет от 3,5:1 до 9:1 [6, 10]. Преимущественно поражаются обе кисти – в 50-78% случаев, при односторонней локализации чаще страдает правая кисть [5]. При этом, по данным ряда публикаций, среди мужчин старше 60 лет отмечается снижение показателей заболеваемости БД в направлении с севера (в Норвегии заболеваемость максимальная и составляет 46%, в Шотландии – 39%) на юг (в Испании – 19%, в Японии – 12%) [11]. Необходимо подчеркнуть тот факт, что прогрессирующее течение болезни у лиц трудоспособного возраста приводит к значительному нарушению функции кисти, ограничению профессиональной деятельности у 67% пациентов, заканчиваясь инвалидностью у 3% пациентов [1, 5].

Таким образом, БД из чисто медицинской проблемы переходит в разряд социально значимых, поскольку при этом заболевании у лиц трудоспособного возраста страдает кисть – один из наиболее значимых функциональных элементов организма человека. Достаточно часто именно БД становится причиной инвалидизации па-

циентов различных возрастных групп и профессий. Кроме этого, для пациентов с БД характерны поздняя обращаемость за специализированной медицинской помощью, высокие риски рецидива БД, несмотря на различные подходы к лечению основного заболевания.

Цель исследования: представление клинического материала для формирования протокола по выявлению факторов повышенного риска возможного рецидивирования после хирургического лечения пациентов с болезнью Дюпюитрена.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на анализе результатов предоперационного обследования 260 пациентов с БД за период с 2010 по 2017 г., которым было проведено хирургическое лечение по поводу основного заболевания в отделении микрохирургии и травмы кисти Центрального института травматологии и ортопедии (ЦИТО) Москвы.

Отдаленные результаты хирургического лечения БД удалось проследить у 133 пациентов со сроком от начала заболевания в среднем 9 лет (51,2% от общего количества прооперированных пациентов). Сроки послеоперационного проспективного наблюдения составили от 1 года до 7 лет. Именно из этой категории пациентов была сформирована основная группа пациентов, у которых имелась возможность оценить исходные данные анамнеза и объективного обследования в предоперационном периоде, проследить эффективность проведенного хирургического вмешательства, выявить возможные факторы повышенного риска развития БД и вероятного рецидивирования в различные сроки послеоперационного наблюдения.

Результаты и обсуждение

Критериями проводимой оценки служили: распределение пациентов по возрасту и полу, на-

личие/отсутствие наследственной предрасположенности, наличие/отсутствие клинически ассоциированных состояний (сахарный диабет и ожирение) или интоксикаций (курение, злоупотребление алкоголем), одностороннее или двустороннее поражение кистей.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась по общепринятым методам вариационной статистики. Для проверки гипотезы о нормальном распределении выборок применялся критерий Пирсона (χ^2).

Сведения о распределении пациентов по возрасту и полу представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в исследовании достоверно преобладали лица мужского пола – 76,7% ($p < 0,01$ при $\chi^2_{\text{эмп}} = 36,8$), доминирующими оказались категории пациентов в возрасте 51-60 лет (36,8%) и 61-70 лет (36,1%), однако без статистически значимых различий между этими возрастными категориями ($p > 0,01$). Умеренно выраженная тенденция к нарастанию заболеваемости БД отмечается в возрастной категории 41-50 лет со снижением показателей заболеваемости у лиц старше 70 лет.

Наследственную предрасположенность к развитию БД на выборке из 133 пациентов удалось проследить у 26 (19,5%) человек ($p > 0,01$), у которых в анамнезе имелось указание на наличие БД у близких родственников (отец, мать, бабушка, дедушка). В соответствии с полученными результатами наследственную предрасположенность к БД невозможно расценивать в качестве достоверного фактора формирования заболевания и вероятного рецидивирования в послеоперационном наблюдении.

Среди обширного перечня клинически ассоциированных состояний для исследования были выбраны сахарный диабет и ожирение. Дополнительным обоснованием такого выбора являлась необходимость учета этих состояний в качестве отягчающего фактора при формировании про-

Таблица 1

Распределение пациентов ($n=133$) по возрасту и полу

| Возраст, годы | Мужчины | | Женщины | | Всего | | Достоверность различий |
|---------------|---------|-------|---------|------|-------|-------|------------------------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| 30-40 | 1 | 0,7 | - | - | 1 | 0,7 | $p < 0,01$ |
| 41-50 | 14 | 10,5 | 4 | 3,1 | 18 | 13,6 | $p < 0,01$ |
| 51-60 | 42 | 31,6 | 7 | 5,2 | 49* | 36,8* | $p < 0,01$ |
| 61-70 | 34 | 25,6 | 14 | 10,5 | 48* | 36,1* | $p < 0,01$ |
| Старше 70 | 11 | 8,3 | 6 | 4,5 | 17 | 12,8 | $p < 0,01$ |
| Итого ... | 102* | 76,7* | 31 | 23,3 | 133 | 100,0 | $p < 0,01$ |

Примечание. * – достоверное преобладание ($p < 0,01$) пациентов по полу (при $\chi^2_{\text{эмп}} = 36,8$) и возрасту (при $\chi^2_{\text{эмп}} = 27,0$).

Возможные факторы повышенного риска развития и рецидивирования БД

| Критерий оценки | Наличие | | Отсутствие | | Достоверность различий |
|------------------------------------|---------|------|------------|------|------------------------|
| | абс. | % | абс. | % | |
| Наследственная предрасположенность | 26 | 19,5 | 107 | 80,5 | $p < 0,01$ |
| Сахарный диабет | 8 | 6,1 | 125 | 93,9 | $p < 0,01$ |
| Ожирение | 22 | 16,5 | 111 | 83,5 | $p < 0,01$ |
| Курение | 108 | 81,2 | 25 | 18,8 | $p < 0,01$ |
| Алкоголизм | 13 | 9,8 | 120 | 90,2 | $p < 0,01$ |

токола хирургического лечения пациентов с БД. Клинико-лабораторными данными наличие сахарного диабета удалось подтвердить у 8 (6,1%) пациентов ($p > 0,01$), наличие избыточной массы тела – у 22 (16,5%) пациентов ($p > 0,01$). Очевидно, что учитываемые в исследовании клинически ассоциированные состояния не могут считаться определяющим фактором развития БД, скорее одним из моментов, требующим учета целой группы дополнительных параметров, в том числе при послеоперационном наблюдении подобной категории пациентов.

В исследовании в качестве источника интоксикации рассматривались курение (больше 10 сигарет в день) и злоупотребление алкоголем. Курильщиками оказались 108 мужчин и женщин (81,2%) со стажем курения не меньше 10 лет, что достоверно превышало количество некурящих лиц в настоящем исследовании ($p < 0,01$ при $\chi^2_{эм} = 50,5$). В соответствии с полученными результатами, длительное курение может служить фактором, предрасполагающим к развитию БД, и повышенного риска развития послеоперационных осложнений и рецидивов. Указание на злоупотребление алкоголем получено у 13 (9,8%) пациентов ($p > 0,01$), что не позволяет достоверно рассматривать злоупотребление алкоголем в качестве решающего фактора риска развития БД.

Сведения о наличии/отсутствии наследственной предрасположенности, наличии/отсутствии клинически ассоциированных состояний или интоксикаций суммированы в табл. 2.

Среди пациентов основной группы количественно, но без статистической значимости полученных результатов преобладали лица с односторонним поражением кисти – 78 (58,6%) случаев ($p > 0,01$). При одностороннем поражении заболевание достоверно чаще наблюдалось на правой кисти – 49 (62,8%) человек ($p < 0,05$ при $\chi^2_{эм} = 4,6$), что в определенной степени все-таки позволяет связать возникновение БД с профессиональной деятельностью.

Однако заслуживает внимания тот факт, что при наличии БД на одной функционально активной руке имеется тенденция к развитию заболевания на противоположной руке в интервале от ½ года до 3-5 лет. Среди пациентов основной группы с двусторонним поражением ($n=55$) подобное последовательное развитие основного заболевания удалось проследить у 42 человек, в остальных 13 случаях БД развивалась практически одновременно на кистях обеих рук, но с разной степенью выраженности клинических проявлений и функциональных нарушений.

В предоперационном обследовании у 55 пациентов наблюдалось поражение 4-го и 5-го пальцев правой и/или левой кисти, в 36 случаях был поражен только 5-й палец правой и/или левой кисти, в 27 случаях наблюдалось изолированное поражение 4-го пальца правой и/или левой кисти, в 24 случаях – поражение 3, 4, 5-го пальцев правой и/или левой кисти. Остальные комбинации поражения пальцев кистей были представлены небольшим количеством наблюдений (от 2-3 до 13) или единичными случаями, что согласуется с данными литературы [5, 6, 10].

Сведения о возможных комбинациях поражения пальцев правой и/или левой кисти представлены на рисунке.

Кроме частоты поражения кистей и отдельных пальцев рук, в предоперационном обследовании определялась степень выраженности основного заболевания, служившая показанием для хирургического лечения. В настоящем исследовании представлены пациенты, у которых БД проявлялась начиная со II степени выраженности сгибательной контрактуры пальцев (классификация R. Tubiana в модификации Mikkelsen, 1974). II степень выраженности (контрактура пальцев от 0 до 45°) выявлена у 12 (9,0%) пациентов, и эта группа была наименьшей по количеству. III степень (контрактура пальцев от 45 до 90°) установлена у 25 человек (18,8%). IV степень (контрактура пальцев от 90 до 135°) встречалась наиболее

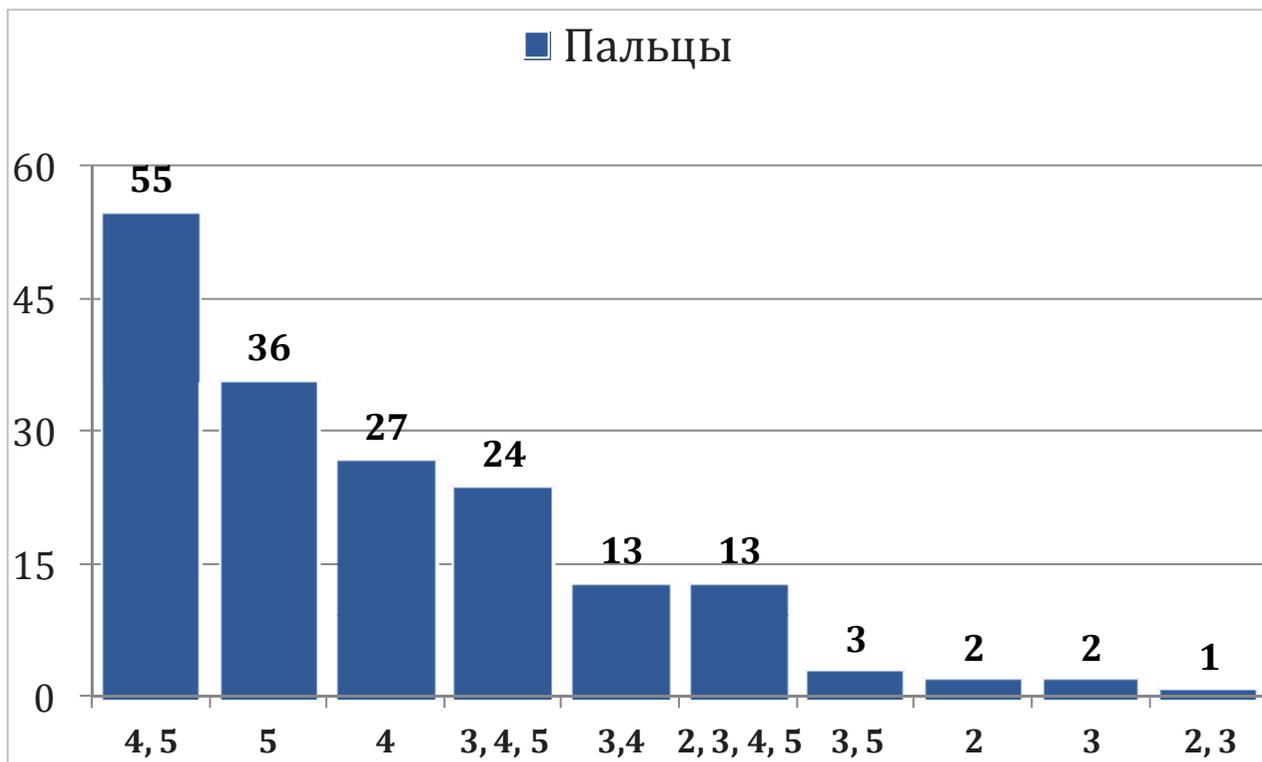


Рисунок. Количество и комбинации пораженных пальцев правой и/или левой кисти.

часто и диагностирована у 56 человек (42,1%) и V степень (контрактура более 135°) установлена у 40 человек (30,1%). Пациентов с I степенью выраженности сгибательной контрактуры (при наличии клинических признаков болезни без контрактуры пальцев) в исследование не включали, так как оперативное лечение в плане ведения подобной категории пациентов не предусматривалось. Таким образом, в исследовании достоверно ($p < 0,01$ при $\chi^2_{эм} = 8,1$) преобладали пациенты с IV степенью выраженности сгибательной контрактуры пальцев.

Заключение

Совершенно очевидно, что БД является многофакторным, с невыясненным этиопатогенезом, распространенным и социально значимым заболеванием, приводящим к снижению качества жизни и инвалидизации трудоспособного населения. Немаловажным остается факт поздней обращаемости пациентов за специализированным своевременным лечением и высокой частоты послеоперационных осложнений, в первую очередь рецидивирования. В исследовании установлено, что в качестве факторов, способствующих возникновению БД и развитию рецидивирования, могут учитываться следующие: 1. Мужской пол и возраст пациентов от 51 года до 70 лет. 2. Указание на длительный анамнез курильщика. 3. Поражение правой кисти, т.е. в опреде-

ленной степени связь с профессиональной деятельностью. 4. IV степень выраженности сгибательной контрактуры пальцев кисти.

Не вызывает сомнений, что часть из этих факторов имеет универсальный характер и не может считаться причиной возникновения БД. Кроме этого, перечисленные факторы оценивались изолированно, поэтому бесспорно, дальнейшего изучения требуют возможные комбинации этих факторов. Актуальной остается проблема поиска объективного метода прогнозирования течения послеоперационного периода, развития возможных осложнений и рецидивов в различные сроки послеоперационного проспективного наблюдения.

Литература

1. Губочкин Н.Г., Шаповалов В.М., Жигало А.В. Основы микрососудистой техники и реконструктивно-восстановительной хирургии. СПб.: СпецЛит, 2009. 119 с. [Gubochkin N.G., Shapovalov V.M., Zhigalo A.V. Fundamentals of microvascular technique and reconstructive surgery. SPb.: SpetsLit, 2009. 119 p. In Russian].
2. Allamprese P., Attimonelli R., Gigante M.R., Soleo L. Work-related musculoskeletal diseases: experience of INAIL of the Apulia region 1998-2001: G Ital. Med. Lav. Ergon. 2005; 27(2): 176-79.
3. Kozma E., Glowacki K., Olczyk K., Ciecierska M. Dermatan sulfate remodeling associated with advanced Dupuytren's contracture: Acta Biochim. Pol. 2007; 54(4): 821-830.

4. Lucas G., Bricchet A., Roquelaure Y., Leclerc A., Descatha A. Dupuytren's disease: personal factors and occupational exposure: *Am. J. Ind. Med.* 2008; 51(1): 9-15.
5. Губочкин Н.Г., Шаповалов В.М. Избранные вопросы хирургии кисти. М.: НПО Профессионал, 2008. 288 с. [Gubochkin N.G., Shapovalov V.M. Selected issues of hand surgery. Moscow: NPO Professional, 2008. 288 p. In Russian].
6. Сиваконь С.В., Абалмасов К.Г., Кислов А.И. Хирургическое лечение контрактуры Дюпюитрена. Пенза: Изд-во Пензенского университета, 2005. 40 с. [Sivakon S.V., Abalmasov K.G., Kislov A.I. Surgical treatment of Dupuytren's contracture. Penza: publishing House of Penza University, 2005. 40 p. In Russian].
7. Puepet F., Uloko A., Yiltok S., Mijinyawa B. Dupuytren's contracture in a patient with type 2 diabetes mellitus a case report: *Niger. J. Med.* 2007; 16(4): 384-386.
8. Trojian T., Chu M. Dupuytren's disease: diagnosis and treatments: *Am. Family Physician.* 2007; 76 (1): 86-89.
9. Lipman M.D., Carstensen S.E., Deal D.N. Trends in the Treatment of Dupuytren Disease in the United States Between 2007 and 2014. *Hand (N Y).* 2017; 12(1): 13-20. doi: 10.1177/1558944716647101
10. Richard-Kadio M., Yeo S., Kossoko H., Allah C., Assi-Dje Bi Dje V. Dupuytren's contracture. A report of three cases in Black Africans: *Chir Main.* 2008; 27(1): 40-42. doi: 10.1016/j.main.2007.10.008
11. Zyluk A. Dupuytren's contracture limited to the distal interphalangeal joint a case report: *Chir. Narzadow Ruchu Ortop. Pol.* 2007; 72(5): 363-364.

Для корреспонденции / Corresponding author
Улишенко Аlesia / Ulishchenko Ales
dr.ales@yahoo.com

Метод хирургического лечения сложного перелома вертлужной впадины, сочетающегося с центральным вывихом бедра

С.Е. Федоров¹, Н.В. Загородний², М.Д. Абакиров², Ч.К. Молдамырзаев², Р.Э. Мамедов¹

¹ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демичева» Департамента здравоохранения Москвы,

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

The method of surgical treatment of a complex fracture of the acetabulum combined with a central hip dislocation

S.E. Fedorov¹, N.V. Zagorodni², M.D. Abakirov², Ch.K. Moldamyrzaev², R.E. Mamedov¹

¹City Clinical Hospital named after V.P. Demichev, Moscow, Russia,

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Аннотация

В статье приведен клинический случай сложного перелома вертлужной впадины, сочетающегося с центральным вывихом бедра и импрессионным переломом головки бедра, и описан метод лечения. Представлена доказательная база параклинических методов исследования – компьютерной томографии и селективной ангиографии, результаты которых повлияли на выбор авторами метода раннего тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Приведены современные патентные работы ведущих специалистов России, которые предлагали различные способы фиксации перелома вертлужной впадины. Представлен сравнительный анализ этих методов с авторским изобретением.

Ключевые слова: перелом вертлужной впадины, центральный вывих бедра, остеосинтез вертлужной впадины, эндопротезирование тазобедренного сустава, кейдж Мюллера.

Abstract

The article describes the method and presents the clinical case of a complex fracture of the acetabulum, which was combined with a central hip dislocation and an impression fracture of the femoral head. Evidence base of paraclinical methods of research is presented - computed tomography and selective angiography, the results of which influenced the authors' choice of the method of early total hip arthroplasty. Present-day patent works by leading Russian specialists are presented, which suggested various ways of fixing the acetabular fracture. A comparative analysis of these methods is presented with the author's invention.

Key words: fracture of the acetabulum, central dislocation of the thigh, osteosynthesis of the acetabulum, endoprosthetics of the hip joint, cue Muller.

Известно множество способов реконструкции вертлужной впадины при ее разрушении в следствие пролабирования головки бедра в полость таза после высокоэнергетической травмы: падение с высоты, дорожно-транспортные и производственные травмы. Как правило, травматологи выбирают остеосинтез костей таза с восстановлением целостности тазового кольца аппаратами внешней фиксации, накостный остеосинтез пластинами и винтами, комбинацию разных способов. Это длительные (3 – 6 ч) и очень травматичные операции [1]. По мнению В.А. Соколова, «оперативные вмешательства в области вертлужной впадины часто достаточно масштабны, продолжительны и травматичны, поэтому необходимо взвесить все «за» и «против», чтобы решиться на них. С другой стороны, как травмы вертлужной впадины, так и тем более опера-

ции у многих пострадавших способствуют развитию асептического некроза головки бедра, который в дальнейшем требует эндопротезирования тазобедренного сустава. Поэтому ожидать хороших результатов оперативного лечения можно не более чем у половины оперированных больных, причем с увеличением срока с момента операции результаты будут все хуже, так как прогрессирует деформирующий артроз тазобедренного сустава. Если через 2 года асептический некроз и деформирующий артроз наблюдаются у каждого 2-го пострадавшего, то через 10 лет – у 70% обследованных больных, а через 20 лет – за редким исключением, у всех [2].

В научной литературе описаны различные операционные доступы к перелому вертлужной впадины, чтобы осуществить остеосинтез костей таза пластинами и винтами, нередко при этом

используются травматичные остеотомии большого вертела бедра или/и передних остей подвздошной кости [1]. Подобные виды оперативных вмешательств могут повлечь за собой ряд негативных последствий для пациента:

- летальный исход – 3,2 - 7,5% вследствие: тромбоэмболии легочной артерии, острой сердечно-сосудистой и цереброваскулярной недостаточности, постгипоксической анемии (1,5 - 3,5 л кровопотери во время операции);
- посттравматический деформирующий артроз, асептический некроз головки бедра – 16,6 – 38,5%;
- гетеротопическая оссификация окружающих тазобедренный сустав мягких тканей – 26 – 42,5%;
- повреждение тазовых сосудов и нервов – 7-12%;
- инвалидизация пациента – 35% и более;
- повторное оперативное вмешательство из-за развивающегося после остеосинтеза аваскулярного некроза головки бедра и вертлужной впадины (эндопротезирование тазобедренного сустава) – 16 – 22% [1].

Среди вариантов реконструктивного восстановления вертлужной впадины при двухколонных переломах таза известен способ, при котором доступ к передней колонне выполняют по Жуде–Летурнелю [3]. Производят ревизию, анатомически правильную репозицию, металлоостеосинтез перелома передней колонны вертлужной впадины. Пациента переворачивают на живот. Из разреза Кохера–Лангенбека производят ревизию, репозицию и металлоостеосинтез перелома задней колонны вертлужной впадины. На второй день после металлоостеосинтеза обеих колонн вертлужной впадины пациента активизируют - ставят на костыли. Способ позволяет обеспечить анатомически правильную репозицию, улучшить исходы лечения переломов.

Данному способу свойственны все описанные выше недостатки: большая травматичность и кровопотеря, длительность операции более 3 ч. Скелетирование костных отломков приводит к асептическому некрозу впадины и головки бедра, риску повреждения сосудисто-нервного пучка, воспаления послеоперационной раны.

Известен еще один способ с применением устройства внешней фиксации, включающий репозицию костных отломков и их фиксацию [4]. Согласно изобретению, осуществляют раздельную репозицию отломков тазовых костей через резьбовые стержни, при этом в каждый костный отломок вводят хотя бы один резьбовой стержень и закрепляют раздельно на внешних элемен-

тах устройства, причем в тело крестца резьбовые стержни вводят через основание боковых гребней, а из смещенного костного фрагмента вертлужной впадины и головки бедренной кости формируют единый блок с помощью спиц, который за бедренную кость перемещают в нужном направлении, после чего через прокол в коже перелом фиксируют компрессирующим винтом или стержнем, который вводят перпендикулярно линии излома.

Представленный способ стабилизации тазового кольца очень громоздкий и тяжело переносится больным – длительное время (около 3-6 мес иммобилизации в аппарате) имеются очевидные ограничения в положении лежа и сидя. Не исключаются также риски воспаления мягких тканей в области установки винтов и спиц, и, как следствие, наличие длительного инфекционного процесса приводит к резорбции костной ткани и расшатыванию винтов, потере репозиции костных отломков.

Известен также способ стабилизации перелома вертлужной впадины винтами [5]. При данном способе авторы делают кожный разрез в 1 см в области верхушки седалищного бугра. Выполняют закрытую репозицию. После достижения удовлетворительного контакта отломков под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП) по нисходящей ветви седалищной кости, через линию перелома вне полости тазобедренного сустава проводят винт диаметром 3 мм необходимой длины, с помощью цангового направителя, в тело подвздошной кости до достижения межотломковой компрессии. Лопастки направителя размыкают и цанговый направитель удаляют из раны. Через этот же разрез в области верхушки седалищного бугра проводят второй 3-миллиметровый винт. Следующим этапом через кожный разрез 1 см из точки на 2 см выше уровня вертлужной впадины, через тело подвздошной кости и линию перелома вводят один винт диаметром 3 мм в верхнюю ветвь лонной кости. Способ позволяет увеличить стабильность остеосинтеза.

Преимуществом этого способа является малая травматичность и кратковременность вмешательства, однако только винтами невозможно достичь полноценной стабильности перелома вертлужной впадины, что объясняет послеоперационное ведение больного – исключение нагрузки на ногу сроком до 8 мес. Авторами не выполняется костная пластика дефектов вертлужной впадины и не исследуется кровообращение головки бедра, что может повлечь за собой развитие асептического некроза впадины и головки бедра в сроки от 6 до 12 мес после операции, а это

потребуется проведения эндопротезирования тазобедренного сустава.

Нами предложен метод раннего эндопротезирования тазобедренного сустава с пластикой вертлужной впадины при сложных повреждениях вертлужной впадины, который никем еще не опубликован (приоритетная справка на изобретение №2017106183 от 27.02.2017 г.). В современной научной литературе описано достаточно много клинических случаев эндопротезирования застарелых повреждений и последствий травм вертлужной впадины [6,7].

Описание метода

Под спинномозговой анестезией в положении больного на здоровом боку осуществляется передний доступ к тазобедренному суставу. Резецируются головка и шейка бедра, удаляются из вертлужной впадины. Головка опиливается с 2 полюсов и с латеральной стороны на конус в половину плоскости опилов, перед погружением во впадину трансплантат разворачивается на 180°. Вертлужная впадина обрабатывается фрезами, при этом удаляется хрящевой слой. Во впадину помещается и импактируется трансплантат головки бедра. При этом спиленной на конус поверхностью он цепляется за отломки впадины и не проворачивается при верчении фрезы. Проводится повторная фрезевая обработка вертлужной впадины с трансплантатом до момента формирования округлой формы впадины. Оставшиеся дефекты между отломками перелома устраняются импакцией костной стружки трансплантата, полученной после повторного фрезевания вертлужной впадины. Далее последовательно в сформированную вертлужную впадину устанавливается кейдж Мюллера нужного размера, таким образом, чтобы его козырек опирался на наиболее сохранную стенку впадины или на ее крышу. Затем кейдж крепится к стенкам впадины винтами. Он лишает подвижности отломки впадины и трансплантат головки, что способствует лучшей его приживляемости и перестройке в костную мозоль. На костный цемент в наружную полусферу кейджа устанавливается и позиционируется по правилам эндопротезирования вертлужного компонента полиэтиленовая чашка Мюллера соответствующего размера. Затем устанавливается бедренный компонент (фиксация его обсуждается на предоперационном планировании). После пробного вправления на тестах подбирается соответствующего размера головка и производится вправление головки эндопротеза в чашку Мюллера. Операция заканчивается тестированием правильности позиционирования компонен-

тов эндопротеза, послойным ушиванием и дренированием раны.

Способ обеспечивает полноценную консолидацию вертлужной впадины, снижение травматичности операции, уменьшение послеоперационных осложнений и возможность ранней нагрузки пациентом на оперированную ногу. Нами проведено 6 подобных операций за период 2015-2017 гг. Всем больным до операции проводилась компьютерная томография и селективная ангиография, по результатам которых у всех пациентов подтверждены сложный (одно- или двухколонный) перелом вертлужной впадины и грубое нарушение кровоснабжения головки бедра. Срок послеоперационного наблюдения от 3 мес до 1,5 лет. Все пациенты вернулись к повседневной деятельности, трое больных молодого возраста приступили к исполнению своих трудовых обязанностей.

Клинический пример

Пациент Ф-к С.А., 59 лет. Поступил во второе травматологическое отделение ГКБ № 68 (теперь ГКБ им. В.П. Демикова) 28.11.2016 г., оперирован 12.12.2016 г. Механизм травмы – падение с высоты 3 м на левую ногу за 10 дней до поступления в стационар. Диагноз: закрытый оскольчатый перелом вертлужной впадины с центральным вывихом головки левого бедра, импрессионный перелом головки бедра. На рис. 1 представлена рентгенограмма перелома вертлуж-



Рис. 1. Рентгенограмма перелома вертлужной впадины с центральным вывихом бедра, импрессионный перелом головки, ущемление головки в полости малого таза.

ной впадины пациента Ф-к С.А., выполненная при поступлении в стационар.

На предоперационном планировании после проведения компьютерной томографии (КТ) установлено, что наиболее сохранна крыша и краниальная часть задней стенки вертлужной впадины, подтвержден импрессионный перелом головки бедра (рис. 2).



Рис. 2. КТ таза пациента Ф. Стрелка указывает место импрессии головки бедра.

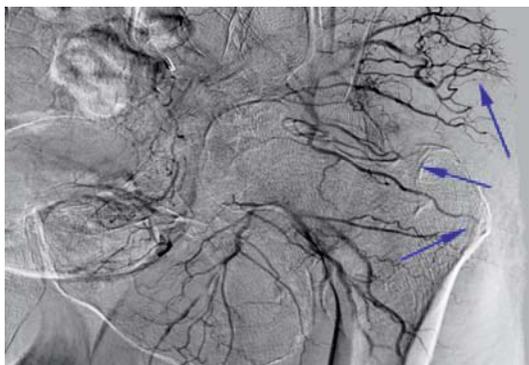


Рис. 3. При селективной ангиографии левого тазобедренного сустава выявлены нарушения кровотока по артериям, указаны стрелками.



Рис. 4. Рентгенограммы левого тазобедренного сустава. А – сразу после эндопротезирования; Б – через 2 мес после операции.

Селективная ангиография левого тазобедренного сустава позволила установить, что прекращен кровоток по латеральной артерии, огибающей бедренную кость, и артерии головки бедра. Также не определялась капиллярная фаза контрастирования по медиальной артерии, огибающей бедренную кость (рис. 3).

Мы трактовали данные ангиографии как фактор неблагоприятия в плане высокого риска развития асептического некроза головки бедра в раннем послеоперационном периоде, что убедило нас выполнить эндопротезирование пациенту. Операция проведена по описанному выше способу. Кейдж Мюллера установлен козырьком

на крышу вертлужной впадины (на 12 ч условного циферблата). Вертлужный компонент установлен на цемент в наружную полусферу кейджа, бедренный – на цемент по правилам ориентирования при эндопротезировании тазобедренного сустава. Длительность операции 1 ч 20 мин. Кровопотеря во время операции составила 250 мл, по дренажу за сутки после операции выделилось еще 200 мл. В итоге пациенту не потребовалось переливание компонентов крови. На рис. 4 представлены послеоперационные рентгенограммы (А) и через 2 мес (Б) после хирургического лечения – компоненты эндопротеза стабильны, на поздних снимках определяются признаки консо-



Рис. 5. Фотографии больного через 2 мес после операции.

лидации перелома вертлужной впадины и перестройка аутотрансплантата.

Послеоперационный период протекал гладко, пациент активизирован на костылях без опоры на оперированную ногу на 4-е сутки после операции. Больному было рекомендовано дозированно приступать на левую ногу на 12-е сутки, силой давления равной 10 кг, которая определялась по напольным весам. Заживление раны первичное, швы сняты на 13-е сутки. Через 1,5 мес он передвигался с тростью с полной нагрузкой на ногу, а через 2 мес – без средств дополнительной опоры. На рис. 5 показаны фотографии больного Ф-к С.А., который демонстрирует свою физическую активность после проведенного курса реабилитационного лечения (2 мес после операции).

При повторном осмотре: жалоб нет, по шкале оценки исхода операции на тазобедренном суставе Harris Hip Score 88 баллов, хороший результат. Через 3 мес пациент приступил к работе на прежней должности водителя автофургона дальнего следования.

Выводы

Представленный способ хирургического лечения сложного перелома вертлужной впадины, сочетающегося с центральным вывихом бедра и импрессионным переломом головки, заключающийся в применении раннего тотального эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием укрепляющего вертлужную впадину кольца и костной пластики из головки бедра, по нашему мнению, может стать альтернативой остеосинтезу костей таза. На наш взгляд, такое решение проблемы стабилизации тазового кольца и возвращение опороспособности нижней конечности имеет ряд преимуществ перед современными и традиционными методами остеосинтеза переломов вертлужной впадины, а именно:

1. Сокращается время операции до 1-1,5 ч.

2. Уменьшается кровопотеря во время операции до 300 мл и, как следствие, не требуется восполнение компонентов крови в периоперационный период. Эти два пункта объективно снижают риск послеоперационных осложнений (гипоксические, воспалительные, гиподинамические).
3. Использование опорного кольца для вертлужной впадины создает подобие «биологического остеосинтеза», как при использовании блокируемых штифтов при многофрагментарных переломах длинных трубчатых костей. Таким образом, костные отломки вертлужной впадины, не обескровленные и не денервированные скелетированием и пластинами для остеосинтеза, лучше срастаются. Дополнительным и обязательным условием образования полноценной избыточной костной мозоли является заполнение пустот между отломками костным аутотрансплантатом из резецированной и разработанной головки бедренной кости.
4. При использовании предложенного нами метода образуется избыточная костная масса в области дна вертлужной впадины, что является благоприятным фактором для последующего ревизионного эндопротезирования, тогда как после остеосинтеза костей таза во время ревизии возникает проблема дефицита и дефекта костной ткани, а также не удаляемых, мешающих разработке впадины металлофиксаторов.
5. Возможна ранняя нагрузка на оперированную ногу, что способствует скорейшему восстановлению трудоспособности.

Конечно, предложенный метод раннего эндопротезирования тазобедренного сустава при сложном переломе вертлужной впадины, сочетающемся с центральным вывихом бедра, тре-

бует тщательного анализа отдаленных результатов не одного десятка клинических случаев.

Литература

1. Гринь А.А., Рунков А.В., Шлыков И.Л. Выбор операционного доступа при лечении двухколонных переломов вертлужной впадины. Травматология и ортопедия России. 2014; (1): 92-97 [Grin' A.A., Runkov A.V., Shlykov I.L. The choice of surgical approach in the treatment of two-column acetabular fractures. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2014; (1): 92-97. In Russian].

2. Соколов В.А. Переломы и переломовывихи вертлужной впадины. В кн.: Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы (практическое руководство для врачей-травматологов). М.: ГЭОТАР-Медиа 2006: 358-380 [Sokolov VA. Multiple and combined injuries. A practical guide for physicians - traumatologists. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. p 358-380. In Russian].

3. Хабибьянов Р.Я. Способ лечения двухколонных переломов вертлужной впадины. Патент РФ на изобретение № 2581270, 2015 [Habibyanov R.J. Method of treatment of two-column acetabular fractures. Patent RU 2581270, 2015. Russian Federation].

4. Рунков А.В. Способ лечения полифокальных переломов костей таза с переломами вертлужной впадины. Патент РФ на изобретение №2157669, 1998 г. [Runkov AV Method of treatment of polyfocal fractures of pelvic bones with acetabular fractures. Patent RU 2157669, 1998. Russian Federation].

5. Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Сахарных И.Н. Способ хирургического лечения переломов вертлужной впадины. Патент на изобретение №2547803, 2013 [Solod E.I., Lazarev A.F., Saharnykh I.N. Method of surgical treatment of acetabular fractures. Patent RU 2547803, 2013. Russian Federation].

6. Загородний Н.В. Эндопротезирование при повреждениях и заболеваниях тазобедренного сустава: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 406 с. [Zagorodni N.V. Endoprosthesis for injuries and diseases of the hip joint. Dissertation. M, 1998. 406 p. In Russian].

7. Тихилов Р.М. и др. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием аугментов из трабекулярного металла при последствиях переломов вертлужной впадины. Травматология и ортопедия России. 2011; 1: 76-81. Doi 10.21823/2311-2905-2011-0-1-76-81 [Tikhilov R.M. et al. Using trabecular metal augments for total hip replacement in patients after acetabular fractures. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2011; 1: 76-81. Doi: 10.21823/2311-2905-2011-0-1-76-81. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Федоров Сергей Евгеньевич/ Fedorov Sergey
sef1972@mail.ru

Магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстных суставов в оценке взаимосвязи между болевым синдромом и внутренними нарушениями с использованием шкалы Wilkes

И.С. Комолов¹, А.Ю. Васильев², И.А. Смышляев^{3,4}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы,

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России УД Президента РФ, Москва,

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

Magnetic resonance tomography of the temporomandibular joint in assessing of evaluation between pain syndrome and internal derangements staged by wilkes scale

I.S. Komolov¹, A.Yu. Vasil'ev², I.A. Smyshlyaev^{3,4}

¹City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia,

²Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia,

³CCH with Outpatient Health Center, Moscow, Russia,

⁴Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Внутренние нарушения – основа дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), наиболее тяжелым проявлением которой является болевой синдром. Классификация внутренних нарушений по Wilkes наиболее емко комбинирует дегенеративно-дистрофические изменения и смещения внутрисуставного диска с учетом клинических, радиологических и хирургических аспектов. Целью настоящего исследования являлась оценка взаимосвязи между внутренними нарушениями и болевым синдромом с использованием классификации Wilkes. На примере 120 пациентов мы проанализировали данные магнитно-резонансной томографии ВНЧС и индивидуального клинического анкетирования. В результате исследования мы можем утверждать, что внутренние нарушения по Wilkes имеют прямую взаимосвязь с болевым синдромом в случае начала заболевания с ощущения «щелчка».

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, височно-нижнечелюстной сустав, болевой синдром, внутренние нарушения.

Abstract

Internal derangements are the base of temporomandibular joint (TMJ) dysfunction. The most negative symptom of the TMJ dysfunction is the pain syndrome. Wilkes is the most complete classification because it combines degenerative-dystrophic changes and displacements of the intraarticular disc considering clinical, radiological and surgical aspects. The aim of our study is to estimate the relationship between internal disorders and pain syndrome using the Wilkes classification. We analyzed the data of magnetic resonance imaging of the TMJ and individual clinical questionnaires collected from 120 patients. As a result of our study, we can state that internal Wilkes disturbances have a direct correlation with the pain syndrome in case of onset of the disease with a "click" sensation.

Key words: magnetic resonance tomography, temporomandibular joint, pain syndrome, internal derangements.

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) имеет крайне высокую распространенность, преимущественно среди работоспособного населения [1–13]. Наиболее тяжелый их всех проявлений дисфункции ВНЧС – болевой синдром, значительно ухудшающий качество

жизни пациентов. Основой дисфункции ВНЧС принято считать внутренние нарушения – неправильные взаимоотношения суставных элементов [1, 5–8, 10, 13]. Главной причиной внутренних нарушений ВНЧС являются смещения суставного диска [1, 5–8, 10, 13]. Однако смеше-

ния суставного диска не могут быть изолированы от дегенеративно-дистрофических изменений ВНЧС, так как оба процесса линейны в развитии относительно друг друга [3, 5–7, 13]. «Золотой стандарт» диагностики структурных изменений ВНЧС – магнитно-резонансная томография (МРТ) [1–13]. Благодаря высокому мягкотканному контрасту МРТ позволяет наиболее четко и достоверно оценить состояние и функциональные взаимоотношения внутрисуставных и внесуставных элементов, точно фиксируя структурные изменения ВНЧС. Наиболее емкой и современной классификацией внутренних нарушений ВНЧС является классификация по Wilkes, объединяющая в себе радиологические, клинические и хирургические проявления внутренних нарушений с учетом смещений суставного диска и дегенеративно-дистрофических изменений суставных элементов [7, 13].

Цель настоящего исследования – оценка взаимоотношений болевого синдрома и внутренних нарушений ВНЧС, классифицированных по шкале Wilkes, при помощи МРТ.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы в соответствии с международными нормами проведения исследований в области медицины. В исследовании приняли участие 120 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с установленным врачами-ортодонтами диагнозом «дисфункция ВНЧС», с наличием болевого синдрома, а также внутренних нарушений ВНЧС по результатам МРТ. Критериями включения в исследование были: добровольное согласие на участие пациента в исследовании, установленный врачами-ортодонтами диагноз «дисфункция ВНЧС», отсутствие противопоказаний к проведению МРТ, наличие внутренних нарушений по данным МРТ. Критериями исключения были: отказ пациента от участия в исследовании, отсутствие установленного врачами-ортодонтами диагноза «дисфункция ВНЧС», наличие противопоказаний к проведению МРТ, отсутствие внутренних нарушений по данным МРТ. Все включенные в исследование пациенты проходили добровольное клиническое анкетирование, указывая сторону болевого синдрома, интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ, характер начала заболевания.

По критерию характера начала заболевания пациенты были разделены на 2 группы: группа А состояла из 70 пациентов, отметивших нача-

ло заболевания с ощущения «щелчка» с последующим развитием болевого синдрома; группу Б составили 50 пациентов с дебютом заболевания в виде болевого синдрома. У каждого пациента сравнивались изменения с одноименной стороны.

МРТ ВНЧС производилась с помощью МР-томографа Toshiba Vantage Atlas X 1,5 Тл с использованием многоканальной головной катушки.

Алгоритм МР-исследования включал в себя: T1-ВИ, ориентированные аксиально на структуры основания черепа и челюстную зону; T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (FatSat), ориентированного коронарно, преимущественно на область групп жевательных мышц; PD (режим регистрации протонной плотности) и T2-ВИ, ориентированные косоагиттально, перпендикулярно сечению головки мышелка нижней челюсти; PD, ориентированный косо коронарно, параллельно сечению головки мышелка нижней челюсти. Каждому пациенту была выполнена МРТ обоих ВНЧС в положении открытого и закрытого рта, с использованием стерильных полимерных стоматологических межзубных блоков размером M и S (с учетом мобильности сустава), устанавливаемых парно.

Анализ полученных МР-данных производился опытными врачами-рентгенологами, специализирующимися на диагностике патологии ВНЧС. Оценка положения суставного диска производилась в соответствии с международными стандартами, методом проекции заднего утолщения суставного диска на мысленный циферблат, располагающийся на уровне суставной поверхности головки мышелка нижней челюсти. Нормальным положением суставного диска принято считать его проекцию на суставную поверхность головки мышелка нижней челюсти от 12 до 11 ч условного циферблата включительно. При положении суставного диска от 10 до 9 ч смещение трактовалось как малое вентральное. Положение суставного диска от 9 ч и менее определялось как полное вентральное смещение. При открывании рта определялось наличие/отсутствие репозиции.

При наличии снижения высоты суставного диска, сглаженности его заднего утолщения, наличии остеофитов на уровне головок мышелков нижней челюсти, наличии узур, зон отека костного мозга, остеосклероза на суставных поверхностях ВНЧС изменения трактовались как дегенеративно-дистрофические.

Стадирование внутренних нарушений производилось согласно классификации Wilkes (рис. 1): первая стадия характеризовалась малым вен-

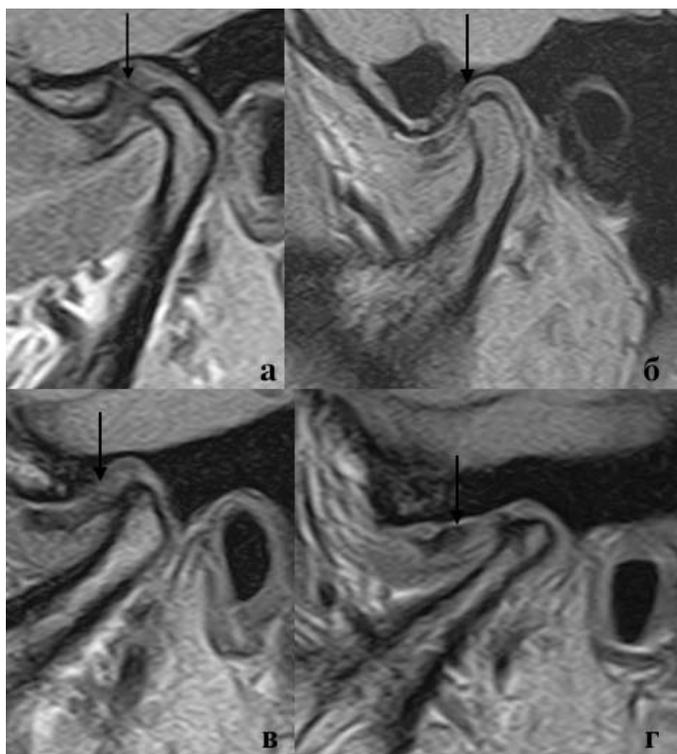


Рис. 1. МР-изображения ВНЧС в кососагиттальных плоскостях (а – PD, в положении закрытого рта. Внутренние нарушения Wilkes 1; б – PD, в положении закрытого рта. Внутренние нарушения Wilkes 2; в – PD, в положении закрытого рта. Внутренние нарушения Wilkes 3; г – PD, в положении закрытого рта. Внутренние нарушения Wilkes 4 (черные стрелки указывают на заднее утолщение суставного диска).

тральным смещением суставного диска с репозицией при открывании рта, без дегенеративно-дистрофических изменений; вторая стадия – малое вентральное смещение суставного диска с репозицией или без репозиции при открывании рта, дегенеративно-дистрофические изменения в виде малых остеофитов на уровне головок мышечков нижней челюсти, признаки снижения высоты суставного диска; третья стадия – полное вентральное смещение суставного диска с репозицией или без репозиции, наличие остеофитов на суставных поверхностях ВНЧС, сглаженность заднего утолщения и снижение высоты суставного диска, наличие единичных узур без отека костного мозга; четвертая стадия – полное смещение суставного диска без репозиции, выраженное снижение высоты суставного диска, наличие массивных остеофитов, узур, зон отека костного мозга и остеосклероза на уровне суставных поверхностей ВНЧС; пятая стадия определялась при перфорации суставного диска (рис. 2).

Данные МР-исследований и индивидуального клинического анкетирования пациентов были закодированы в базу данных для дальнейшей статистической обработки. Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью системы MacOS, с использова-

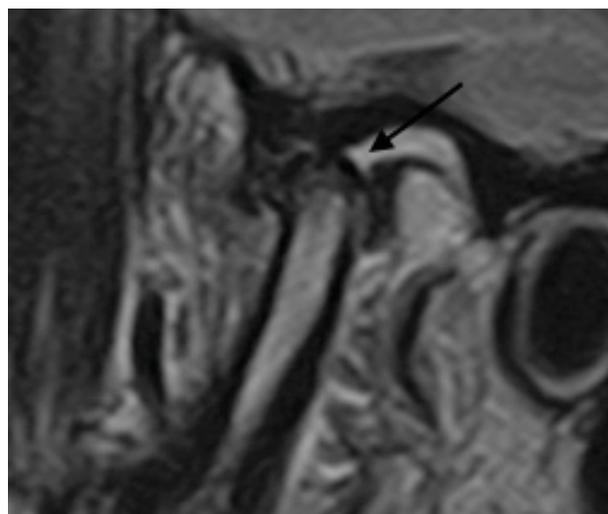


Рис. 2. МР-изображение ВНЧС в кососагиттальной плоскости. T2-ВИ в положении открытого рта. Внутренние нарушения Wilkes 5 (черная стрелка указывает на зону разрыва суставного диска).

нием программного обеспечения, позволяющего выполнять корреляционный и дисперсионный анализ ANOVA (Wizard Version 1.9.13 (233), Evan Miller).

Результаты и обсуждение

Первоначально был произведен анализ групп с оценкой распределения типов внутренних нарушений. В группе А частота встречаемости внутренних нарушений Wilkes 1 составила 13,6%, внутренние нарушения Wilkes 2 были выявлены в 15% случаев, у 23,5% обследуемых были визуализированы внутренние нарушения Wilkes 3, Wilkes 4 – 20% от всех внутренних нарушений в группе А и внутренние нарушения Wilkes 5 были представлены у 1,4% пациентов. У 20,7 % исследуемых группы А внутренние нарушения отсутствовали. В группе Б внутренние нарушения Wilkes 1 выявлялись у 7% пациентов, Wilkes 2 – у 11% пациентов, в 14% случаев визуализировались внутренние нарушения Wilkes 3, у 8% пациентов – Wilkes 4 и частота встречаемости Wilkes 5 составила 1% (табл. 1). У 55% пациентов группы Б внутренние нарушения отсутствовали.

Таблица 1

Внутригрупповая встречаемость внутренних нарушений по Wilkes (в %)

| Группа | Wilkes 1 | Wilkes 2 | Wilkes 3 | Wilkes 4 | Wilkes 5 | 0 |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|------|
| А | 13,6 | 15 | 23,5 | 20 | 1,4 | 20,7 |
| Б | 7 | 11 | 14 | 8 | 1 | 55 |

Внутри каждой из групп была проанализирована средняя интенсивность болевого синдрома для каждого типа внутренних нарушений (табл. 2).

Таблица 2

Средняя внутригрупповая интенсивность болевого синдрома (ВАШ) для внутренних нарушений по Wilkes

| Группа | Wilkes 1 | Wilkes 2 | Wilkes 3 | Wilkes 4 | Wilkes 5 | 0 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----|
| А (5,3 балла) | 2,4 | 4,1 | 3,4 | 4,3 | 9,5 | 1,9 |
| Б (6,3 балла) | 2,5 | 3,8 | 5,1 | 4,1 | 4 | 4,1 |

При анализе группы А получена положительная корреляция между наличием внутренних нарушений и болевого синдрома с одноименной стороны (корреляция по Пирсону – $r = 0,267$ при $p = 0,026$), а также взаимосвязь между степенью тяжести внутренних нарушений и интенсивностью болевого синдрома ($F = 4$, при $p = 0,006$).

При анализе группы Б корреляция между внутренними нарушениями и болевым синдромом не получена.

Достоверность результатов составляет 98%.

Болевой синдром при дисфункции ВНЧС на сегодняшний день остается одной из наиболее неоднозначных и нерешенных проблем ортодонтии. За последнее десятилетие проведено множество исследований, направленных на выявление причины болевого синдрома, но единого взгляда так и не было сформировано.

В международном сообществе распространено мнение о том, что внутренние нарушения играют важнейшую роль в формировании болевого синдрома, однако рассматриваются чаще как смещения суставного диска [10–12]. Наиболее актуальным является изучение происхождения болевого синдрома на примере комбинированных изменений, что хорошо отражает классификация внутренних нарушений по Wilkes, объединившая смещения суставного диска и дегенеративно-дистрофические изменения ВНЧС [7, 13].

В рамках проведенного нами исследования было показано, что при манифестации заболевания с ощущения «щелчка» интенсивность болевого синдрома зависит от типа внутренних нарушений по Wilkes, в отличие от тех случаев, когда заболевание начинается с болевого синдрома. Важно отметить, что даже в случае развития болевого синдрома с ощущения «щелчка» отмечались случаи безболевого течения каждого из типов внутренних нарушений, так же как и болевой синдром не всегда сопровождается внутренними нарушениями. На примере формирования двух групп по принципу характера начала заболевания отмечено, что интенсивность болевого синдрома ниже в группе, характеризующейся началом заболевания с ощущения «щелчка», тог-

да как в группе с манифестацией заболевания с болевого синдрома средняя интенсивность выше независимо от наличия внутренних нарушений.

Таким образом, в результате данного исследования доказано, что внутренние нарушения могут приводить к появлению болевого синдрома, по мере нарастания дегенеративно-дистрофических процессов, что имеет прямую взаимосвязь с тяжестью смещения суставного диска, однако внутренние нарушения не являются причиной формирования болевого синдрома при отсутствии начальных симптомов дислокации суставного диска.

Заключение

Лечение ранних проявлений внутренних нарушений ВНЧС, направленное на замедление развития дегенеративно-дистрофических изменений, может значительно улучшить качество жизни пациентов, замедляя или предотвращая развитие болевого синдрома. Болевой синдром имеет сложное, полифакториальное происхождение и не может изучаться изолированно от других клинических проявлений дисфункции ВНЧС.

Литература

1. Бекреев В.В., Рабинович С.А., Васильев А.Ю., Князев М.В., Груздева Т.А. Комплексное лечение пациентов с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава. *Российский медицинский журнал*. 2013; 6: 37–40 [Bekreev V.V., Rabinovich S.A., Vasil'ev A.Yu., Knyazev M.V., Gruzdeva T.A. Complex treatment of patients with temporomandibular joint internal disorders. *Rossiiskij meditsinskij zhurnal (Russian medical journal)*. 2013; 6: 37–40. In Russian].
2. Бекреев В.В., Иванов С.Ю., Буренчев Д.В., Груздева Т.А., Юркевич Р.И., Гарамян Б.Г. Применение ультразвукового метода исследования в диагностике внутренних нарушений ВНЧС. *Медицинский алфавит*. 2016; 29 (4): 37–41 [Bekreev V.V., Ivanov S.Yu., Burenchev D.V., Gruzdeva T.A., Yurkevich R.I., Garamyanyan B.G. Application of high-resolution ultrasonography in complex diagnosis of internal disorders of temporomandibular joint. *Medicinskij alfavit (Medical alphabet)*, 2016; 29 (4): 37–41. In Russian].
3. Силин А.В., Семелева Е.А., Бутова А.В. Характеристика стадий остеоартроза височно-нижнечелюстных суставов по данным МРТ-обследования. *Вестник ВолгГМУ*. 2014; 1 (49): 105–107 [Silin A.V., Semeleva E.A., Butova A.V. Characteristic of the stages of temporomandibular joint osteoarthritis according to MRI findings. *Vestnik VolgGMU*. 2014; 1 (49): 105–107. In Russian].
4. Bae S., Park M., Han J. Correlation between pain and degenerative bony changes on cone-beam computerized tomography images of temporomandibular joints. *Maxillofac. Plast. Recon. Surg.* 2017; 39.(1): 19–25.

5. Butts R, Dunning J, Perreault T. Patologoanatomical characteristics of temporomandibular dysfunction: Where do we stand? *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2017; 21 (3): 534–40.
6. Dias I., Cordeiro P., Devito K. Evaluation of temporomandibular joint disc displacements as a risk factor for osteoarthritis. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2016; 45: 313–317.
7. Aiken A., Bouloux G., Hudgins P., MR imaging of the temporomandibular joint. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2012; 20: 347–412.
8. Lamot U., Strojan P., Popovich K. Magnetic resonance imaging of temporomandibular joint dysfunction—correlation with clinical symptoms, age, and gender. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2013; 2 (116): 258–263.
9. Manfredini D., Favero L., Cocilovo F. A comparison trial between three treatment modalities for the management of myofascial pain of jaw muscles: A preliminary study. *J. Craniomand. Sleep Pract.* 2017; 35; 1–5.
10. Mantelli Galhardo A., Baracat E., Leitte C. Characteristics related to TMJ arthralgia, visualized by magnetic resonance imaging (3.0 Tl). *J. Prosthodont. Res.* 2013; 209: 1–6.
11. Kumar A., Brennan M. Differential diagnosis of orofacial pain and temporomandibular disorders. *Dent. Clin. N. Am.* 2013; 57: 419–428.
12. Takahara N., Nakagawa S., Sumikura K. Association of temporomandibular joint pain according to magnetic resonance imaging findings in temporomandibular disorder patients. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2017; 75: 1848–1855.
13. Liu F., Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, treatment of temporomandibular disorders. *Dent. Clin. N. Am.* 2013; 57: 465-479.

Для корреспонденции/Corresponding author
Комолов Иван Сергеевич/Komolov Ivan
ivanjazzkomolov@gmail.com

Трехмерный анализ анатомо-топографической структуры глаза при врожденной патологии

И.Ю. Насникова¹, С.И. Харлап², А.Р. Салихова², Е.В. Круглова¹, О.В. Эксаренко², Н.В. Мирошник²

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

Three-dimensional analysis of anatomic-topographic eye structure in congenital pathology

I.YU. Nasnikova¹, S.I. Kharlap², A.R. Salikhova², E.V. Kruglova¹, O.V. Eksarenko², N.V. Miroshnik²

¹CCH with Outpatient Health Center, Moscow, Russia,

²Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Аннотация

Врожденные изменения глаза, возникающие в результате нарушения его нормального развития, часто носят сложный, комбинированный характер. Данная патология сопровождается грубыми деформациями его макроструктуры с развитием псевдотуморозных изменений. При различных видах нарушения строения глаза необходим тщательный анализ для осуществления дифференциальной диагностики и понимания особенностей клинической картины.

Цель работы: изучение особенностей изменений структуры глаза при некоторых видах врожденной патологии и ряде орфанных заболеваний по результатам последовательного плоскостного и объемного (3D) цифрового ультразвукового сканирования.

Материалы исследования. Было обследовано 63 пациента (125 глаз) с врожденными изменениями. У одной части обследованных пациентов изменения относились к патологическим состояниям, характеризующимся системными проявлениями, включающими врожденные изменения оболочек глаза, хрусталика и стекловидного тела, у другой были отнесены в реестр орфанных заболеваний.

Результаты исследования показывают, что цифровые УЗ-технологии существенно расширяют диапазон получения информации о прижизненной патоморфологии глаза при различных врожденных изменениях. Преимущество данного метода исследования состоит в достоверной диагностике пространственно сложных, врожденных морфологических деформаций тканей глаза, которые в некоторых случаях невозможно оценить другими методами.

Ключевые слова: врожденные изменения, анатомия глаза, ультразвуковое исследование, объемная (3D) модель глаза, врожденная катаракта, микрофтальм, колобома.

Abstract

Congenital changes in the eye, resulting from a violation of its normal development, often have a complex combined nature. This pathology is accompanied by gross deformations of its macrostructure with the development of pseudotumorous changes. With various types of violations of the structure of the eye, careful analysis is required to implement a differential diagnosis and to understand the characteristics of the clinical picture.

Objective: to study the features of changes in the structure of the eye in certain types of congenital pathology and a number of orphan diseases based on the results of sequential planar and 3D 3D digital ultrasound scanning.

Materials of the study. 63 patients (125 eyes) with congenital changes were examined. One part of the examined patients referred to pathological conditions characterized by systemic manifestations, including congenital changes in the membranes of the eye, lens and vitreous body, the other was included in the register of orphan diseases.

Results: this research show that ultrasound digital technologies significantly expand the range of obtaining information about intravital pathomorphology of the eye with various innate changes. The advantage of this method of investigation is the reliable diagnosis of spatially complex, congenital morphological deformations of the eye tissues, which in some cases can not be evaluated by other methods.

Key words: congenital changes, anatomy of the eye, ultrasound examination, 3D model of the eye, congenital cataract, microphthalmus, coloboma.

Морфологические изменения, возникающие в глазу в результате врожденных аномалий развития, часто носят сложный, комбинированный характер. Их формирование происходит в процессе неправильного эмбрионального развития плода. Изменения макроструктуры глаза могут наблюдаться также при некоторых системных заболе-

ваниях, проявляющихся локальной деформацией тканей глаза, как при болезни Марфана, синдроме Вейлля–Маркезани, так и при ряде других орфанных заболеваний [1-4].

Врожденные дефекты развития глаза часто сопровождаются изменением его размеров, формы, дисплазией оболочек и нарушением простран-

ственного взаимоотношения внутренних структурных элементов. Эти проявления часто являются препятствием для его полноценного клинического осмотра. Вид и выраженность изменений обуславливают ведущие клинические признаки, которые может наблюдать врач при первичном осмотре пациентов с врожденной патологией [1-4].

Ультразвуковое (УЗ) исследование является самым доступным методом диагностики изменения биологических тканей. Этот метод используется во многих областях медицины, в том числе и в офтальмологии. Особенно это касается тех случаев, когда нельзя клинически расшифровать внутреннее строение глаза из-за деформации преломляющих сред, а также при необходимости оценить его состояние в целом. В настоящее время при воссоздании диагностического УЗ-изображения в качестве первичного элемента технологии используется так называемая серая шкала. Построение и анализ изображения осуществляются посредством последовательного сочетания отдельных элементов тонов цветов черно-белого диапазона и специального набора признаков, применяемых для определения уровней детализации отдельных анатомических структур. Созданы программы для количественной и графической оценки визуальных форм цифровых акустических образов, основанных на этом сочетании. Используется анализ структуры ткани с «полутоновой» оценкой текстуры ее изображения [5]. Цифровые технологии обработки акустического изображения, разработанные за последние два десятилетия, позволяют получать достоверную информацию о макроморфологическом состоянии глаза. Частично это происходит и путем оценки плоскостных (планиметрических) тканевых параметров УЗ-изображения и их преобразования в объемную (стереометрическую) форму [6 - 10].

Результаты предшествующих исследований указывают на возможность прижизненной расшифровки пространственных локальных изменений хрусталика и стекловидного тела, а также комбинированных проявлений деформации оболочек глаза [11-16]. Наилучшим способом такой оценки может стать воссоздание изменений с выделением отдельных пространственных фрагментов объемного изображения глаза. Такое изображение в практической работе может быть охарактеризовано как *объемная виртуальная акустическая диагностическая модель* [13-16].

Материал исследования. В период с 2015 по 2018 г. включительно были обследованы 63 пациента (125 глаз) с врожденными изменениями

глаз. У одной части пациентов данные патологические изменения входили в реестр орфанных заболеваний, как самостоятельные, у другой части относились к системными поражениям, проявляющимся врожденными изменениями оболочек глаза, хрусталика и стекловидного тела (табл. 1). Для сравнения и демонстрации возможностей мультипланарного анализа 3D-изображения исследована однородная в антропологическом отношении группа из 30 условно здоровых людей (60 глаз) в возрасте от 21 до 31 года (табл. 2).

Клиническая характеристика материала. Возраст пациентов на момент исследования находился в диапазоне от 3 мес до 68 лет. В большинстве случаев (54 пациента, 108 глаз) изменения носили двусторонний характер. У 9 человек они определялись с одной стороны.

При уточнении диагноза и оценке морфологии тех или иных врожденных изменений было принято во внимание, что согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), данные патологические состояния обозначены как нарушения структуры глаза и орбиты. Они относятся к классу врожденных аномалий глаза, уха, лица и шеи (класс XVII, блок Q10–Q18), а также к классу болезней глаза и его придаточного аппарата (класс VII, H00–H59).

Ряд врожденных патологий, например таких, как аниридия (мутация гена *Rax6*), WAGR синдром, синдром Вейлля–Маркезани (Q87.0), синдром Марфана (Q87.4), фибриллинотии 1-го типа, гомоцистинурия (E72.1), входящие в группу врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений (блок Q00–Q99), а также болезни накопления (болезнь Фабри, E75.2) относятся к реестру *орфанных заболеваний*, при которых нередко выявляются признаки врожденных морфологических изменений глаза.

Исходя из этиологии развития комбинированных изменений внутриглазных структур, все пациенты были условно отнесены к состояниям, которые можно было сопоставить с реестром орфанных заболеваний и врожденными изменениями оболочек глаза, хрусталика и стекловидного тела (табл. 1). Значительную часть наблюдений составили пациенты, отнесенные нами к первой группе *«врожденных изменений хрусталика и стекловидного тела»*. Исходя из клинической картины, данных анамнеза и результатов пространственного акустического исследования, пациенты данной группы были нами подразделены на 4 подгруппы.

В основу такого разграничения пациентов в отдельные подгруппы нами был положен фактор преобладания в структуре изменения внутренних

Общее количество и клиническая характеристика исследованных пациентов

| Диагноз | Кол-во пациентов | Кол-во глаз |
|---|------------------|-------------|
| I. Врожденные изменения глаза, при которых одним из ведущих признаков является поражение структуры хрусталика, сосудистой оболочки и стекловидного тела | | |
| 1. Врожденные локальные изменения структуры хрусталика (Q12.0) | 13 | 26 |
| 2. Комбинированные патологические изменения хрусталика и/или стекловидного тела, проявляющиеся в виде морфологического недоразвития вторичного стекловидного тела (ППГСТ, «persistent fetal vasculature») (H43) | 18 | 36 |
| 3. Изменение анатомии сосудистой оболочки: колобомы радужки, цилиарного тела, сосудистой оболочки глаза (Q13.0, H21, Q14) | 6 | 12 |
| 4. Комбинированные патологические изменения формы и размеров глаза, сопровождающиеся недоразвитием хрусталика и/или стекловидного тела и микрофтальмом (H43, Q11) | 8 | 16 |
| II. Орфанные заболевания | | |
| 1. Отдельные нозологические единицы в реестре орфанных заболеваний: | 7 | 13 |
| а) аниридия (Q13.1) | 2 | 3 |
| б) микрофтальм (Q11) | 5 | 10 |
| 2. Локальные проявления изменений хрусталика и стекловидного тела из реестра системных орфанных заболеваний, одним из ведущих признаков которых является поражение глаза: | 11 | 22 |
| а) болезнь Марфана, синдром Марфана (Q87.4) | 7 | 14 |
| б) синдром Вейлля–Маркезани (Q87.0) | 1 | 2 |
| в) амавроз Либера (кератоглобус) (H47.2) | 1 | 2 |
| д) болезнь Фабри (E75.2) / (вихревидная кератопатия) | 1 | 2 |
| е) аномалия Петерса (Q13) | 1 | 2 |
| Итого ... | 63 | 125 |

элементов глаза, того или иного вида характерных морфологических патологических проявлений. К ним последовательно были отнесены изолированные врожденные изменения хрусталика, комбинированные изменения хрусталика и стекловидного тела в виде их недоразвития разной степени выраженности, изменения морфологической структуры сосудистой и склеральной оболочек.

Большинство из них относились к различным стадиям сочетанных врожденных изменений хрусталика и стекловидного тела, обозначаемых как синдром персистирующей фетальной сосудистой сети (*persistent fetal vasculator*). Этим термином обозначают широкий спектр локальных врожденных аномалий хрусталика и стекловидного тела, вызванных нарушением регрессии первичного стекловидного тела [4, 7–9].

Группа, отнесенная нами к реестру орфанных заболеваний, была подразделена на 2 подгруппы. К первой подгруппе были отнесены так называемые самостоятельные нозологические единицы из реестра орфанных заболеваний, которыми являлись такие патологические состояния, как *аниридия* и *микрофтальм*. Ко второй подгруппе нами были отнесены локальные прояв-

ления изменений хрусталика и стекловидного тела при некоторых системных заболеваниях (из реестра орфанных заболеваний), одним из признаков которых является поражение глаз. Этими состояниями являлись *синдром Марфана*, *синдром Вейлля–Маркезани*, *болезнь Фабри*, *аномалия Петерса* и др. В трех случаях, включавших двух пациентов с аниридией и одну пациентку с болезнью Фабри, диагноз был подтвержден генетическим исследованием.

Методы исследования. Всем пациентам на основе добровольного согласия (детям – с согласия родителей) при показаниях были проведены стандартные офтальмологические исследования, а также цифровое УЗ-исследование на общемедицинской цифровой диагностической системе на базе ФГБНУ НИИ глазных болезней, с разрешения локального этического комитета. Исследование осуществлялось при закрытых глазах через веки. Отрезок времени исследования не превышал 30 с. В этот временной интервал входило как первичное исследование в серой шкале, так и осуществление 3D-сканирования. Создание 3D-акустической модели посредством воссоздания в серой шкале или в комбинированном режиме объемной виртуальной «копии» ис-

следуемой ткани осуществлялось в отсроченном порядке без пациента, вне рамок диагностического исследования. По результатам последнего проводился мультипланарный анализ «полученного» виртуального объема глаза или отдельных морфологических изменений. Исследование 10 условно здоровых пациентов с целью исключения каких-либо признаков врожденных изменений осуществлялось на базе Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ с соблюдением необходимых требований к проведению данной процедуры.

Выделенный объем глаза помещался в виртуальное пространство с ориентацией: вершиной роговицы – «верх», наружной проекцией заднего полюса глаза – «низ». Виртуальная пространственная ось проходила через условный центр всех внутренних оптических структур глаза. Предварительным результатом пространственного мультипланарного анализа глаза являлось создание трех взаимно перпендикулярных плоскостных проекций и одного объемного выделенного изображения. Проекция условно обозначались как *аксиальная*, *сагиттальная* и *фронтальная*. В аксиальную проекцию полученного объема (при мультипланарном УЗ-анализе) для изучения того или иного участка морфологической деструкции проецировался точечный пространственный маркер. Посредством его виртуального перемещения в проекции границ контура объекта осуществляли контроль в других плоскостях (сагиттальной и фронтальной). Одновременно с этим следили за его нахождением внутри выделенного тканевого объема или отдельного локального пространственного элемента (рис. 1). Далее проводилось послойное изучение 3D-виртуальной модели глаза и/или измененного анатомического участка во многих пространственных параллельных плоскостях посредством

УЗ-томографии (режим *Sectional Planes*) (рис. 2).

При необходимости осуществляли поэтапное создание отдельных объемов каждого исследуемого элемента, а также их сегментацию с помощью виртуального скальпеля. Применялись режимы «проекции максимальной интенсивности» воспроизведения изображения, изучаемого объема, а также «регулируемой прозрачности» его внутреннего пространства по глубине. Оценка поверхности и внутренней структуры объемных УЗ-моделей условно здоровых глаз и глаз с врожденными изменениями проводилась посредством их виртуальной ротации.

Результаты

При изучении акустической структуры здорового глаза и последующем анализе ее состояния у всех 30 добровольцев (60 глаз) были определены следующие характерные признаки:

1) во всех случаях поверхность УЗ-среза внутреннего пространства глаза, соответствующая площади, ограниченной внутренним округлым контуром оболочек и задней капсулой хрусталика, была гомогенной и имела анэхогенную прозрачную текстуру;

2) при осуществлении динамической пробы в результате инерционного смещения части хрусталика и базиса стекловидного тела происходило формирование вогнутого гипоэхогенного изображения гиалоидной мембраны в местах ее плотного соприкосновения с хрусталиком и сетчаткой;

3) в результате планиметрического и стереометрического анализа УЗ-структуры и текстуры тканей глаза с помощью биометрического исследования ряда морфологических элементов определены некоторые локальные параметрические и акустические характеристики.

Величина и графические УЗ-характеристики средних значений качественных и количественных

Таблица 2

Акустические пространственные параметры различных отделов эметропического глаза (30 пациентов, 60 глаз)

| Пространственные и акустические параметры | Передняя камера | Хрусталик | Стекловидная камера | Оболочки глаза | Глазное яблоко |
|---|-----------------|-----------|---------------------|----------------|----------------|
| Размер по продольной оси, мм | 3.10±0.08 | 3.32±0.04 | 16.53±0.31 | | 22.95±0.14 |
| Размер по поперечной оси, мм | | | | | 21,46±0,13 |
| Размер по сагиттальной оси, мм | | | | | 21,13±0,11 |
| Объем, мм ³ | 0.15±0.06 | 0.18±0.01 | 5.54±0.29 | 1.95±0.22 | 7.82±0.21 |
| MG, УЕ | 0.6±0.11 | 0.79±0.13 | 1.25±0.43 | 3.40±0.21 | 3.44±0.38 |
| *Процентное СО | 2% | 3% | 58% | 37% | 100% |

*Индекс соотношения объемов структурных элементов к объему глаза.

ных пространственных параметров виртуальной модели условно нормального глаза, а также пространственное положение основных морфологических элементов позволяли использовать объемное изображение в качестве условной (сравнительной) нормы при оценке 3D-изображения глаз с врожденной патологией. Нами были использованы как параметры, отражающие размер поперечного сечения глаза в сагитальной (вертикальной) плоскости - *высота*, так и размеры поперечного сечения глаза в горизонтальной (аксиальной) плоскости - *ширина*. Увеличение значений биометрических характеристик, искажение контуров оболочек и ряда внутренних структур глаза по сравнению с условной нормой, а также повышения проявления изображения (по сравнению с условной нормой) передней и задней капсулы хрусталика или его структуры помогали при оценке врожденных изменений хруста-

лика или передних слоев стекловидного тела. Результаты исследования некоторых плоскостных и пространственных УЗ-параметров структурных элементов глаза здоровых пациентов представлены в табл. 2. и на рис.1, 2.

Результаты исследования пациентов с врожденной патологией

Во всех изученных клинических случаях (63 пациента, 125 глаз – табл. 1) по результатам УЗ-цифрового 3D-исследования глаз с обеих сторон были определены признаки нарушения морфологической структуры.

При осуществлении стандартного офтальмологического исследования и использовании световой биомикроскопии могли быть определены некоторые виды изменения формы глаза или отмечено наличие отдельных локальных проявлений, например таких, как деформация иридохрусталиковой диафрагмы, а также наличие синехий и помутнений хрусталика. Изменения проявлялись неравномерностью толщины среза исследуемой области и неровностью просвета угла передней камеры на протяжении. Целью мультипланарного УЗ-цифрового исследования глаз с различной врожденной патологией являлось последовательное воспроизведение *акустического диагностического цифрового плоскостного изображения в серой шкале*, а также создание *3D-акустической виртуальной модели* для каждого клинического случая.

Были определены и проанализированы различные варианты плоскостного и объемного УЗ-изображения глаз с врожденной патологией. При анализе воссозданных цифровых виртуальных УЗ-изображений определены и обозначены морфологические признаки изменения изучаемых глаз. Были определены основные размеры глаза, прослежено искажение контуров его акустического рисунка, выявлена степень пространственной деформации внутренней структуры. Характерным проявлением пространственных морфологических изменений переднего отрезка являлась локальная деформация контура УЗ-изображения передней камеры за счет смещения ресничного пояса радужки в сторону эндотелия роговицы и образования мест сращения (синехий). На плоскостном и объемном диагностических изображениях изменения проявлялись с разной степенью выраженности. В большинстве случаев была обнаружена взаимосвязь морфологических изменений передних отделов стекловидного тела и прилежащих к нему отделов хрусталика. Анализ цифрового изображения позволил в каждом конкретном случае выявить струк-

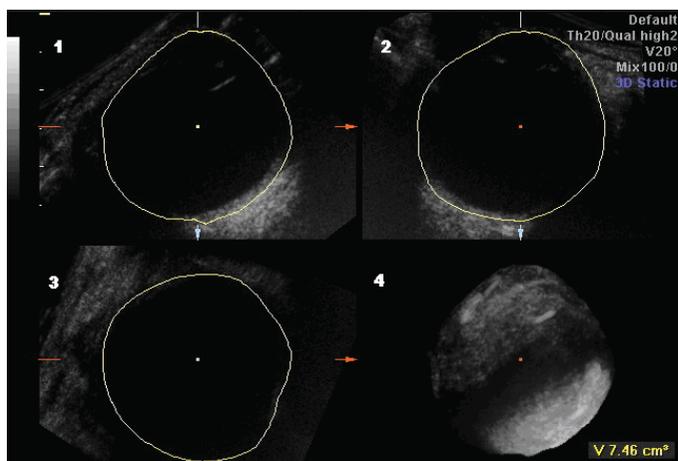


Рис. 1. Цифровой пространственный анализ глаза с эметропической рефракцией. Цифрами обозначены плоскости, используемые при мультипланарном акустическом анализе: 1 – аксиальная, 2 – сагитальная, 3 – фронтальная, 4 – акустическая 3D пространственная модель.

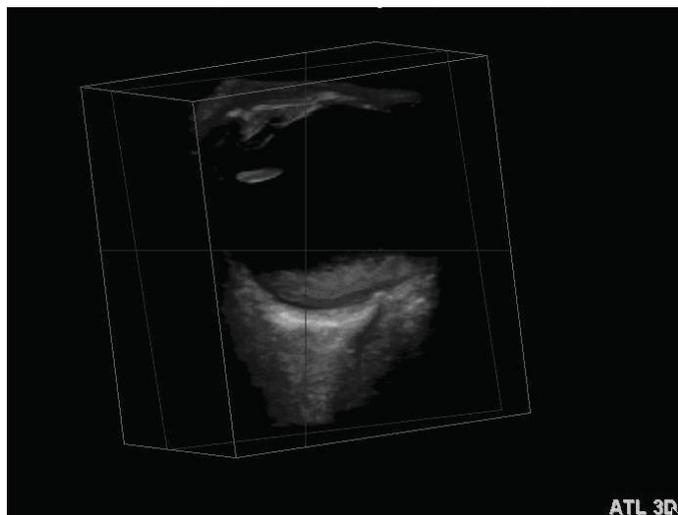


Рис. 2. Акустическая 3D-пространственная модель полусферы эметропического глаза совместно с контурами век, срезом ретробульбарной части зрительного нерва и участком орбитальной клетчатки.

турную близость и определить вид (морфологический) и форму (топографическую) изменений, а также определить их корреляционную взаимосвязь.

Сопоставление базировалось на анализе результатов качественной и количественной оценки степени акустической прозрачности хрусталика и стекловидного тела, а также выявления локальных структурных изменений и признаков неоваскуляризации. Изучались особенности пространственного взаимоотношения стекловидного тела с хрусталиком и внутренней поверхностью сетчатки. Кроме развития врожденных пространственных проявлений, их формирование могло служить механическим препятствием для прохождения света. При наличии односторонних проявлений проводилось первичное их сопоставление с контралатеральной стороной, а также с УЗ-характеристиками условно нормального глаза.

По результатам цифрового УЗ-исследования было определено, что в нашей популяции пациентов с врожденной патологией наиболее часто встречались изменения, характеризующиеся:

1) различными вариантами помутнения и деформации хрусталика и стекловидного тела на фоне нарушения их морфологической структуры;

2) различными вариантами структурной деформации глазного яблока на фоне нарушения его морфологического развития;

3) различными вариантами структурной деформации оболочек глаза на фоне нарушения процесса закрытия зародышевой щели и аномального нейроэктодермального развития (аниридия);

4) различными вариантами структурной деформации глазного яблока и/или его внутренних структур при системных заболеваниях (амавроз Лебера, аномалия Петерса, синдром Вейля–Маркезани и др.).

Врожденные изменения хрусталика и стекловидного тела были обозначены нами как *комбинированные патологические изменения хрусталика и/или стекловидного тела в результате морфологического недоразвития вторичного стекловидного тела – persistent fetal vasculature*.

Нарушения структуры хрусталика при врожденной катаракте, связанной с недоразвитием стекловидного тела, были продемонстрированы в виде различных вариантов пространственной морфологической деформации гиалоидных структур. Изменения были расположены в центральных (проекция *a. hyaloidea persistens u canalis hyaloidea, Cloqueti*) и парацентральных отделах стекловидного тела. Они проявлялись на-

личием гиалоидных (гипоэхогенных) деформаций различной формы и протяженности в проекции пространства предполагаемого прохождения эмбриональной гиалоидной артерии. На плоскостном и 3D-УЗ-изображении изменения наблюдались в виде патологических гиалоидных деформаций (шварты, тяжи, мембраны и т.д.), а также гиалоидных образований в проекции клокетова канала, похожих на дерево. В различных проекциях были определены УЗ-признаки, которые можно было обозначить как остатки не полностью подвергшихся регрессу элементов гиалоидной артерии. В 5 случаях внутри расположенных центрально гиалоидных тяжей были выявлены УЗ-признаки потоков крови (персистирующая гиалоидная артерия), а также цветные сосудистые карты в проекции капсулы хрусталика. Они проявлялись в виде синих, красных или оранжевых прерывистых изображений (режимы ЦДК и ЭК).

В подгруппе пациентов с признаками недоразвития стекловидного тела у 2 пациентов отмечалось смещение измененного хрусталика в проекцию пространства передней камеры. В толще центрального тяжа были выделены цветные карты артериального и (предположительно) венозного сосуда.

По нашему мнению, эти признаки прижизненно характеризуют ряд морфологических проявлений недоразвития или патологического развития различных внутренних структур глаза и деформацию формы глаза в целом. Это касается как визуализации пространственной деформации угла передней камеры, радужки, изменения строения цилиарного тела и хориоидеи, так и выявления признаков остаточных элементов сосудистой системы первичного стекловидного тела и определения неправильного положения хрусталика. Из 5 пациентов, у которых были выявлены данные проявления, в 3 случаях изменения носили двусторонний характер разной степени выраженности.

У 13 (4-я подгруппа) пациентов изменения глаза имели сложный комбинированный характер. Они проявлялись искажением контуров внешней и внутренней поверхностей оболочек, а также значительной морфологической деформацией внутриглазных элементов. К таким случаям были отнесены пациенты с колобомой сосудистой оболочки, локальной эктазией склеры, дислокацией хрусталика, сопровождающихся локальной атрофией цинновой связки, увеличением глаза или, наоборот, микрофтальмией.

Все эти клинические случаи были отнесены нами к изменениям глаза, возникшим вслед-



Рис. 3. Плоскостные эхограммы (В-режим серой шкалы) глаз с признаками выраженной асимметрии размеров и формы. 1 – эхобиометрические параметры правого глаза: ПЗО OD 2,09 см; выраженная деформация наружной поверхности глазного яблока в виде эктазии склеральной оболочки, признаки дисплазии хориоидеи; 2 – эхобиометрические параметры левого глаза, ПЗО 2,61 см, артефакция, коллапс и деструкция стекловидного тела.

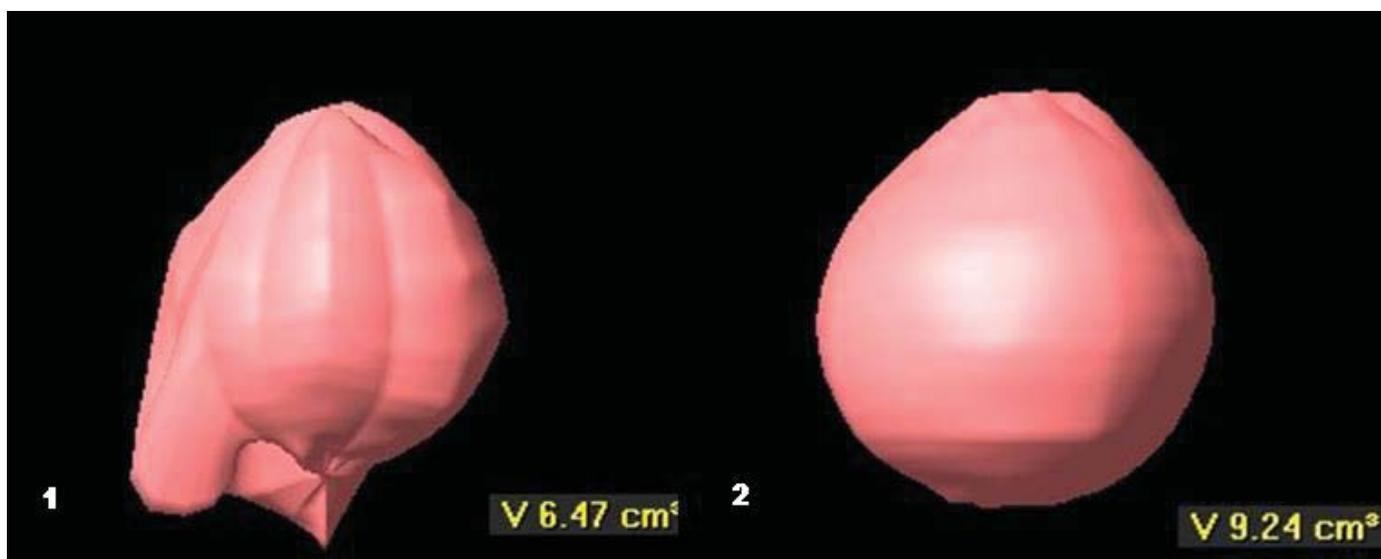


Рис. 4. 3D-виртуальные модели глаз с признаками асимметрии формы и размеров. 1 – объемная акустическая модель правого глаза ($V=6,47 \text{ cm}^3$); имеются выраженные проявления деформации нижненааружной части поверхности глазного яблока; 2 – объемная акустическая модель левого глаза ($V=9,24 \text{ cm}^3$), глазное яблоко имеет округлую вытянутую форму.

ствие различных процессов нарушения нормального эмбрионального развития. 3D-анализ изменений глаза позволил определить степень деформации его оболочек при микрофтальме, значительном увеличении размеров или при той или иной форме эктазии склеры. При обследовании одного из таких пациентов нами впервые была воспроизведена пространственная УЗ-модель глаза с выраженными проявлениями локальной деформации оболочек.

У пациентки с односторонним микрофтальмом была отмечена асимметрия формы и значений объемов глазных яблок. С правой стороны длина ПЗО была 2,09 см, с левой стороны – 2,61 см (рис. 3). С правой стороны в проекции наружной поверхности склеры имелась выраженная эктазия склеры с множественными «вер-

шинами» (рис. 4). В проекции площади внутреннего контура области эктазии было отмечено изменение хориоидеи и сетчатки. Ткань сетчатки в проекции границы контура эктазии была атрофически изменена. Признаков отслойки и нарушения целостности сетчатки не отмечено. Непосредственно под плоскостью «натянутой» измененной сетчатки определялись параллельные, неравномерные на протяжении цветные карты потоков крови сосудистой оболочки. На рис. 5, 6 представлен последовательный акустический диагностический анализ изменений с обеих сторон. Эти характерные макроморфологические изменения были хорошо проявлены при проведении 3D-исследования. Была сформирована объемная виртуальная модель. Анализ пространственных вариантов эктазии оболочек глаза позволил

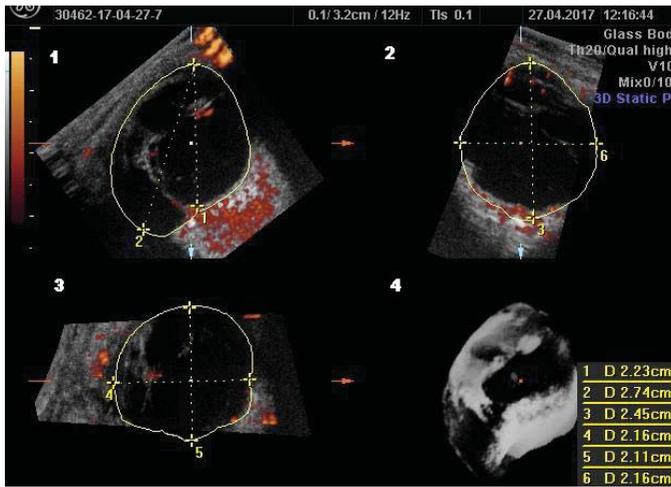


Рис. 5. Мультипланарный пространственный анализ (3D-комбинированный режим, ЭК) врожденных изменений правого глаза. Эхобиометрические параметры. Цифрами обозначены проекции, используемые при мультипланарном акустическом анализе: 1 – аксиальная (переднезадние размеры в проекции эктазии и макулярной области); 2 – сагиттальная (переднезадний размер до проекции макулярной области и в проекции экватора); 3 – фронтальная (взаимно перпендикулярные поперечные размеры в проекции экватора); 4 – акустическая «прозрачная» 3D-виртуальная модель.

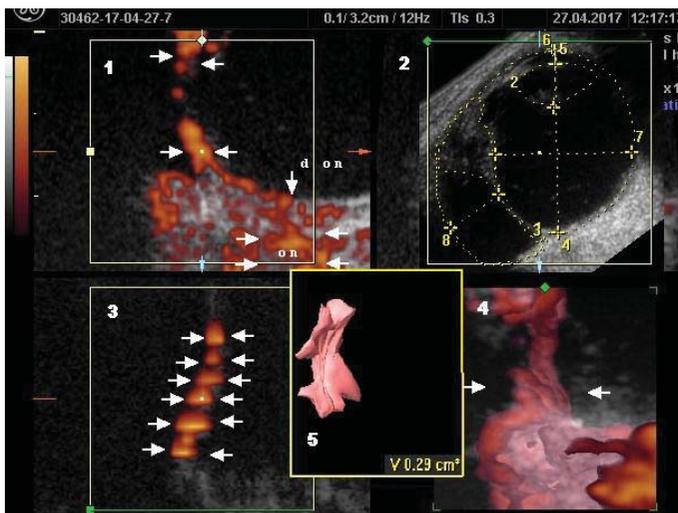


Рис. 6. Пространственный «прицельный» акустический анализ изменений сосудистой и склеральной оболочек в нижненаружной области глазного яблока. 1 – цветовая карта потока крови по крупному хориоидальному сосуду (режим ЭК); 2 – биометрические соотношения основных пространственных параметров глаза в аксиальной проекции; 3 – цветовая карта потоков крови по шести крупным хориоидальным сосудам; 4 – объемное изображение нескольких хориоидальных сосудов в проекции пространства эктазии склеры; 5 – 3D-виртуальная модель измененного участка сосудистой оболочки в проекции пространства эктазии склеры.

выделить различные варианты его морфологической деформации и сопоставить их с клинической картиной. Все результаты основаны на изучении УЗ-изображения изменений, возникающих в результате нарушения нормального развития органа глаза, а также на фоне системных заболеваний. В ряде случаев отмечено значительное увеличение размеров и объема исследуемых глаз (ПЗО > 30,0 мм; V > 15,0 см³).

Исследования пациентов с синдромом Марфана и Вейлля–Маркезани с помощью УЗ 3D-анализа показывают, что в неясных клинических случаях, при отсутствии прозрачности преломляющих сред, смещения хрусталика и невозможности макроморфологической идентификации изменений можно осуществить их подробный пространственный анализ в различных внутренних отделах глаза. Кроме того, данный метод пространственной оценки морфологических изменений может быть использован в случаях затрудненного контакта с пациентом. У пациентов с синдромом Марфана в режиме реального времени было изучено смещение дислоцированного хрусталика и колебание измененных гиалоидных элементов внутри стекловидной полости.

Таким образом, цифровое исследование посредством создания 3D-виртуальной модели глаза позволило уточнить особенности комбинированных макроморфологических изменений в результате локальных проявлений дисплазии тканей глаза. В результате 3D-анализа различных врожденных проявлений нами были разработаны приемы пространственной локализации отдельных патологических проявлений, определения их формы и объема, а также изучения их соотношения с другими изменениями.

С помощью мультипланарного анализа был выделен и пространственно изучен передний отрезок у пациентов с аниридией, кератоглобусом и аномалией Петерса. Проявления акустических пространственных изменений стекловидного тела в данных случаях относились как к инволюционным признакам, так и, возможно, к изменениям, непосредственно связанным с нарушением структуры оболочек глаза на фоне аниридии.

Информация такого рода представляется полезной для оценки прижизненного состояния комбинированных морфологических изменений формы и структуры глаза. Данный вид диагностического изображения может быть востребован при установлении и уточнении клинического диагноза в случаях значительной морфологической деформации глаза при планировании оперативных реконструктивных вмешательств. На его основе были рассмотрены различные формы оценки УЗ-изображения при сложной комбинированной пространственной деформации глаза. Были проанализированы различные варианты врожденной деформации хрусталика и гиалоидных элементов, которые возникают в результате нарушения регрессии первичного стекловидного тела.

На конкретных клинических примерах детально разобраны отдельные формы виртуально-

го пространственного УЗ-изображения. Посредством *топографического, морфологического и акустического* анализа ряда исследуемых характеристик данных изображений осуществлена оценка их диагностической значимости. Уточнены параметры прижизненного взаимоотношения отдельных элементов глаза при врожденных изменениях. Проведена оценка вариантов изменения формы, структуры и положения хрусталика при редко встречающихся системных заболеваниях, например при синдроме Марфана, синдроме Вейлля–Маркезани, аномалии Петерса и некоторых видах врожденных катаракт. Исследованы различные виды деформации и нарушения целостности и структуры стекловидного тела.

Таким образом, цифровые диагностические УЗ-технологии расширяют диапазон клинической информации о структуре глаза при врожденной патологии. Результаты работы позволяют рекомендовать мультипланарный пространственный УЗ-анализ цифрового объемного изображения как предпочтительный метод для изучения и оценки сочетанных изменений оболочек глаза и его внутренних структур.

Пространственное (3D) исследование позволяет оценивать положение дислоцированного хрусталика и изучать изменения макроморфологической структуры внутриглазных элементов. Учитывая относительно высокий уровень «тканевого разрешения» диагностического изображения, кажется целесообразным представлять результаты цифрового УЗ-исследования в виде виртуальных объемных акустических моделей. Создание 3D-виртуальной модели в результате изучения отдельных пространственных проекций акустического цифрового изображения позволяло оценить форму, объем и акустическую структуру изучаемого объекта. Виртуальная обработка выделенного материала, проводимая с помощью использования программ «максимальной интенсивности текстуры поверхности» и путем определения регулируемой прозрачности по глубине, дает возможность анализировать структурные особенности каждого 3D-акустического изображения. До настоящего времени нельзя было топографически точно определить протяженность и форму различных врожденных комбинированных проявлений прижизненно, а также оценить их пространственное распространение.

Таким образом, для клинической оценки врожденных изменений, проявляющихся в виде морфологических признаков деформации глаза и некоторых его внутренних элементов, предложено последовательное использование результатов мультипланарного и 3D-акустического анализа.

Разработанный подход по своим возможностям может занять промежуточное положение между клиническим способом изучения данных изменений, включающим различные виды инструментального обследования, и морфологическим исследованием.

Выводы

1. Способ прижизненной оценки врожденных изменений глаза основан на изучении ряда топографических параметров его акустической объемной (3D) модели. Метод использован для выявления морфологических изменений оболочек глаза, а также определения размеров, формы и структуры внутриглазных элементов. Пространственная оценка различных форм врожденных нарушений позволила выделить характерные варианты обладающих сходными признаками морфологических деформаций.

2. По результатам проведенного исследования расшифрованы различные типы изображения «сложных» морфологических нарушений гиаловидных структур стекловидного тела и хрусталика. Они представлены в виде ряда 3D-акустических виртуальных моделей.

3. Способ клинически апробирован в диагностике врожденных изменений, обозначенных как *persistent fetal vasculature*. Рассмотрен ряд форм подобных изменений, предположительно характеризующих различные этапы развития данного вида врожденных нарушений.

4. На основе мультипланарного анализа проведена оценка односторонних и двусторонних врожденных дефектов сосудистой оболочки глаза, возникших в результате нарушения процесса закрытия зародышевой щели. Данные изменения клинически проявляются в виде секторального дефекта радужной оболочки, называемого *колобома*.

5. На основе мультипланарного цифрового УЗ-исследования оценены и прижизненно расшифрованы некоторые виды морфологических изменений глаза при ряде врожденных состояний, относящихся к орфанным (редким) заболеваниям, например таким, как *аниридия* и *микрофтальм*. К подобным заболеваниям принадлежали и такие патологические состояния, как *синдром Марфана, синдром Вейлля–Маркезани, аномалия Петерса, болезнь Фабри и амавроз Лебера*.

Литература

1. Mann I. *The Development of the Human Eye.*-New York, Grune&Stratton, inc., 1950.
2. Mann I. *Developmental abnormalities of the eye.* 2nd Edition.-London, Lippincott, 1957.

3. Кацнельсон А.Б. Аномалии развития и заболевания глаз в раннем детском возрасте. Л.: Медгиз, 1957 [Katsnel'son A.B. Anomalii razvitiya i zbolevaniya glaz v rannem detskom vozraste. L.: Medgiz, 1957. In Russian].
4. Хойт К.С., Тэйлор Д. Детская офтальмология. В 2 томах; пер с англ. под общ. ред. Е.И. Сидоренко; научн. ред. Т.П. Кащенко, С.А. Обрубов, А.В. Терещенко. М.: Издательство Панфилова, 2015. 1 [Khoit K.S., Teilor D. Detskaya oftal'mologiya: v 2 tomakh per s angl. pod obshch. red. E.I. Sidorenko; nauchn. red. T.P. Kashchenko, S.A. Obrubov, A.V. Tereshchenko.-M.: Izdatel'stvo Panfilova, 2015. 1. In Russian].
5. К. Хилл, Дж. Бэмбери, Г. Хаар Ультразвук в медицине. Под ред. Л.Р. Гаврилова, В.А.Хохловой, О.А.Сапожникова. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2008 [K.Khill, Dzh. Bemperi, G.Khaar. Ul'trazvuk v meditsine. Pod red. L.R. Gavrilova, V.A.Khokhlovoi, O.A.Sapozhnikova. M.: FIZMATLIT, 2008. In Russian].
6. Аветисов С.Э., Харлап С.И. Ультразвуковой пространственный анализ состояния глаза и орбиты. Российский офтальмологический журнал. 2008; 1(1):10-16 [Avetisov S.E., Kharlap S.I. Ultrasonic spatial analysis of the state of the eye and orbit. Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal. 2008;1(1):10-16. In Russian].
7. Нероев В.В., Судовская Т.В., Кружкова Г.В. Комбинированное ультразвуковое исследование в прогнозировании результатов хирургического лечения синдрома первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела у детей. Вестник офтальмологии. 2009; 125(5); 8-12 [Neroev V.V., Sudovskaya T.V., Kruzhkova G.V. Combined ultrasound study in the prediction of the results of surgical treatment for persistent hyperplastic primary vitreous body in children. Vestnik oftal'mologii. 2009;125(5);8-12. In Russian].
8. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Судовская Т.В. Комплексное ультразвуковое исследование детей с синдромом первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела. Вестник офтальмологии. 2011; 127(4); 24-28 [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Sudovskaya T.V. Complex ultrasound examination children with persisting hyperplastic primary vitreous. Vestnik oftal'mologii. 2009; 125(5); 8-12. In Russian].
9. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Судовская Т.В., Кружкова Г.В. и др. Особенности кровотока в орбитальных сосудах у детей с врожденным микрофтальмом различной степени. Российская педиатрическая офтальмология. 2013; 1: 4-7 [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Sudovskaya T.V., Kruzhkova G.V. Peculiarities of blood circulation in the orbital vessels of the children presenting with congenital microphthalmus of different severity. Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2013; 1: 4-7. In Russian].
10. Аветисов К.С. Методы исследования хрусталика. Вестник офтальмологии. 2010; 126(2); 37-42 [Avetisov K.S. The methods for studying the lens. Vestnik oftal'mologii. 2010; 126(2): 37-42. In Russian].
11. Rosner M., Bronstein M., Leikomovitz P. Transvaginal sonographic diagnosis of cataract in a fetus. Ophthalmology. 1996; 6: 90-93.
12. Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика в неотложной неонатологии. М.: Фирма СТРОМ; 2016 [Ol'khova E.B. Ul'trazvukovaya diagnostika v neotlozhnoi neonatologii. M.: Firma STROM; 2016. In Russian].
13. Харлап С.И., Федоров А.А., Десюпова А.Р., Федорова В.Е. Особенности изменений стекловидного тела при врожденных катарактах. Вестник офтальмологии. 2015; 131(3): 5-16 [Kharlap S.I., Fedorov A.A., Desyupova A.R., Fedorova V.E. Characteristic vitreous changes in congenital cataracts. Vestnik oftal'mologii. 2015; 131(3): 5-16. In Russian].
14. Харлап С.И., Воронин Г.В., Щеголева Т.А., Аветисов К.С., Липатов Д.В., Десюпова А.Р. Нарушение структуры стекловидного тела при дислокации хрусталика. Вестник офтальмологии. 2015; 131(4): 21-31 [Kharlap S.I., Voronin G.V., Shchegoleva T.A., Avetisov K.S., Lipatov D.V., Tolkacheva A.A. Distortion of vitreous structure in eyes with lens dislocation. Vestnik oftal'mologii. 2015; 131(4): 21-31. In Russian].
15. Харлап С.И., Салихова А.Р., Федоров А.А. Эмбриологические аспекты клинических проявлений врожденных изменений хрусталика и стекловидного тела. Вестник офтальмологии. 2016; 132(5): 36-40 [Kharlap S.I., Salikhova A.R., Fedorov A.A. Embryological aspects of clinical presentations of congenital lens and vitreous anomalies. Vestnik oftal'mologii. 2016; 132(5): 36-40. In Russian].
16. Харлап С.И., Салихова А.Р., Аветисов К.С., Аветисов С.Э. Морфологические особенности клинических проявлений некоторых видов врожденных аномалий хрусталика и стекловидного тела. Вестник офтальмологии. 2017; 133(2): 104-112 [Morphological features of clinical manifestations of particular congenital lens and vitreous anomalies. Kharlap S.I., Salikhova A.R., Avetisov K.S., Avetisov S.E. Vestnik oftal'mologii. 2017; 133(2): 104-112. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Салихова Алтын Ромазановна/ Salikhova Altyn
dr.salikhova89@gmail.com

Изменения глаза и тканей орбиты на фоне системного саркоидоза: современное состояние вопроса. Обзор литературы

И.Ю. Насникова¹, С.И. Харлап², Е.В. Круглова¹, О.В. Эксаренко², А.Р. Салихова²

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

Changes in the eyes and tissues of the orbit against the background of systemic sarcoidosis. Contemporary status of the question. Review

I.Yu. Nasnikova¹, S.I. Kharlap², E.V. Kruglova¹, O.V. Eksarenko², A.R. Salikhova²

¹CCH with Outpatient Health Center, Moscow, Russia,

²Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Аннотация

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии. Распространенность саркоидоза на земном шаре отличается значительной вариабельностью. В Европе градиент заболеваемости распространяется с севера на юг континента, с самым высоким уровнем в Швеции, Норвегии и Ирландии. В России заболеваемость саркоидозом на 1995 г. составляла 3 человека на 100 000 населения. В настоящее время саркоидоз рассматривают как первичное иммунное заболевание, характеризующееся формированием гранулем. В качестве органа–мишени рассматривают сам глаз, а также ткани полости орбиты, включая зрительный нерв. Метод ультразвукового прижизненного исследования биологических структур в настоящее время считается самым доступным способом оценки состояния глаза и тканей орбитальной полости. Деформация структурных элементов орбиты под воздействием гранулематозных изменений приводит к нарушению их морфологического строения и меняет пространственную картину взаимоотношения тканей.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, саркоидоз, заболеваемость.

Abstract

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology. In the composition of altered tissues, the presence of mycobacterium tuberculosis is not determined. The prevalence of sarcoidosis on the globe is marked by considerable variability. In Europe, the morbidity gradient spreads from north to south of the continent, with the highest levels in Sweden, Norway and Ireland. In Russia, the incidence of sarcoidosis in 1995 was 3 people per 100 000 population. Currently, sarcoidosis is considered as a primary immune disease, characterized by the formation of granulomas. As the target organ, the eye itself is considered, as well as the tissues of the orbit cavity, including the optic nerve. The method of ultrasonic intravital research of biological structures, at present, is considered the most accessible, a method for assessing the state of the eye and tissues of the orbital cavity. Deformation of the structural elements of the orbit, under the influence of granulomatous changes, leads to a violation of their morphological structure and changes

Key words: ultrasound diagnosis, sarcoidosis, incidence.

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии. В его основе лежит поражение ретикулоэндотелиальной системы с образованием эпителиоидно-клеточных гранулем, не имеющих признаков перифокального воспаления и казеозных изменений. Существует несколько синонимов для обозначения данного заболевания: саркоид Бека, болезнь Бека, синдром Бенье – Бека – Шауманна, болезнь Бенье – Бека – Шауманна, синдром Шауманна, доброкачественный гранулематоз, хронический эпителиоидно-клеточный ретикулоэндотелиоз, доброкачественный лимфогранулематоз Шауманна [1-4].

Считается, что на развитие заболевания может влиять сочетание экологических, инфекционных, генетических и иммунологических факторов. Несомненное значение в развитии саркоидоза имеют генетические факторы, в пользу чего свидетельствуют семейные случаи саркоидоза и результаты типирования HLA-системы. В образовании гранулем при саркоидозе значение придается и таким экзогенным факторам, как грибы, паразиты, продукты растений и животных, соединения ряда металлов. В ряде случаев заболевание может протекать бессимптомно и выявляться лишь при диспансеризации после проведения рентгенографии легких или флюорографии. По разным источникам, при саркоидозе в 100

% случаев поражаются внутригрудные лимфатические узлы, в 80 % — легкие, в 65 % — печень и селезенка, в 40 % — кожа, в 30 % — мышцы, в 20 % — сердце и другие органы [1,5].

Таким образом, в настоящее время саркоидоз рассматривают как первичное иммунное заболевание, возникающее в ответ на воздействие неизвестного этиологического фактора, характеризующееся формированием гранулем, которые могут фиброзироваться или рассасываться. Анализ многочисленных наблюдений, проведенных за последние 150 лет во всем мире, показывает, что вовлечение в патологический процесс глаза и тканей орбиты является обычным проявлением этой болезни [1, 5-7].

Болезнь была описана в 1869 г. британским дерматологом J. Hutchinson. Данное патологическое состояние он определил как заболевание кожи — папиллярный псориаз. Французский дерматолог M. Besnier в 1889 г. назвал подобные изменения кожи «озлобленной волчанкой». Нынешнее название заболеванию дал норвежский дерматолог С.М. Воеск. В 1899 г. на основании сходства гистологических изменений в коже с саркомой он предложил термин «саркоид». В 1916 г. шведский врач J.N. Schaumann выявил характерную для этого состояния двустороннюю лимфаденопатию корней легких. В 1917 г. он описал часто встречающееся при саркоидозе поражение периферических и внутригрудных лимфатических узлов. Системный характер патологического процесса был отмечен французским дерматологом E. Besnier, изучившим проявление одновременного поражения кожи, периферических лимфатических узлов и суставов кистей [1, 2, 7].

В 1934 г. на международном съезде дерматологов в Страсбурге было предложено именовать это заболевание болезнью Бенье — Бека — Шауманна. С XX века для обозначения болезни употребляется термин «саркоидоз». Первый международный симпозиум по саркоидозу состоялся в Лондоне в 1958 г. [8].

Согласно МКБ-10 саркоидоз отнесен к классу III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» и подразделяется следующим образом.

D 86 Саркоидоз.

D 86.0 Саркоидоз легких.

D 86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.

D 86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов.

D 86.3 Саркоидоз кожи.

D 86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций.

Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*).

Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе

+(G53.2*).

Саркоидная (ый):

— артропатия +(M14.8*);

— миокардит +(I41.8*);

— миозит +(M63.3*).

D 86.9 Саркоидоз неуточненный [8].

Эпидемиология, факторы риска. Уровень распространенности саркоидоза среди населения различных стран неоднороден. В Европе градиент заболеваемости распространяется с севера на юг континента, с самым высоким уровнем значения в таких странах, как Швеция, Норвегия и Ирландия. По сравнению с другими гранулематозными заболеваниями и диссеминированными процессами распространенность этого заболевания считается наиболее изученной. Вновь выявленные случаи чаще всего регистрируются в возрасте 20 — 40 лет с пиком в 30 — 37 лет. Две трети всех пациентов — женщины. Отдельно выделяется саркоидоз детского возраста и саркоидоз у пожилых людей [9].

Распространенность в других частях мира, как правило, связана с расовой принадлежностью. Исследователи разных стран отмечают, что у пациентов негроидной расы патологический процесс имеет торпидное течение, а у больных, относящихся к европеоидной расе, довольно долго можно наблюдать бессимптомное течение болезни. Существуют регионы мира, где саркоидоз встречается крайне редко, но до настоящего времени не установлено точно, является ли это подлинным фактом или результатом неправильного учета продромальной стадии болезни или сходством течения некоторых ее клинических проявлений с другими болезнями [8,10].

В Соединенных Штатах ежегодно саркоидоз диагностируют в 36 случаях на 100 000 населения у лиц негроидной расы и в 11 случаях на 100 000 для европеоидной расы [5].

В своем сообщении о расовых различиях частоты заболевания В. Rybicki и М. Majog в первую очередь основывались на исследованиях популяции военных и ветеранов различных вооруженных конфликтов. При определении расовых различий у городского населения авторы изучили частоту вновь диагностируемых случаев, зарегистрированных в период с 1990 до 1994 г. в Детройте, штат Мичиган. Исследование популяции было гетерогенным, возраст исследуемых составил от 29 до 69 лет. Оно включало около 5% населения муниципального района Детройта в этой возрастной группе. В последнее время появились работы о возникновении саркоидоза у полицейских и пожарных, участвовавших в ликвидации послед-

ствий террористической катастрофы в Нью-Йорке в 2001 г. [11]. По результатам исследования, ежегодная частота заболевания в подобном возрасте, по количеству новых случаев была наивысшей у афро-американских женщин и составляла 39,1 на 100 000, у афро-американских мужчин — 29,8, затем следовали женщины — 12,1 и мужчины — 9,6, выходцы с Кавказа [11].

Женщины, относящиеся к афро-американской популяции в возрасте 30 — 39 лет, по результатам исследования были отнесены к группе риска, с ежегодной частотой заболевания 107 человек на 100 000 населения. В целом среди афро-американского населения ежегодная частота заболевания в 3 раза выше — 35,5 на 100 000 по сравнению с таковой среди лиц, относящихся к кавказской популяции, — 10,9 на 100 000 [11].

Это исследование в дальнейшем подтвердило более высокую частоту заболевания саркоидозом у афро-американцев по сравнению с выходцами из регионов Кавказа [11]. В Аргентине и Бразилии распространенность саркоидоза составляет около 1–5 на 100 000 по сравнению с 50–60 на 100 000 в Дании и Швеции [11].

В Российской Федерации заболеваемость саркоидозом, по данным С.Е. Борисова на 1995 г., составляла 3 случая на 100 000 населения [12].

В Воронеже в 1987 г. заболеваемость была отмечена на уровне 2,87 на 100 000, а в период с 1990 по 2001 г. снизилась до 2,0 на 100 000 населения. В Смоленской области за период с 1980 по 2015 г. заболеваемость возросла с 1,35 до 11,3 на 100 000 населения. Распространенность саркоидоза в Республике Татарстан в 2000 г. составляла 14,8, а в 2014 г. — 51,35 на 100 000 населения [13]. Распространенность саркоидоза в Ленинградской области в 1998 г. составляла 22,2 на 100 000 населения. За период с 1998 по 2008 г. заболеваемость и распространенность саркоидоза в Санкт-Петербурге изменилась соответственно от 2,6 до 3,9 и от 16,5 до 25,1 на 100 000 населения. Распространенность саркоидоза за последние 40 лет была самой высокой в Карелии — 73 на 100 000 населения и самой низкой в Амурской области — 8,2 на 100 000 населения [13].

В материалах VII Российского съезда фтизиатров представлены результаты изучения частоты выявления, заболеваемости и распространенности саркоидоза среди населения Москвы. Значение заболеваемости в 1995 — 2002 гг. составляло 3,3 на 100 000 человек. В 2000 — 2001 гг. этот показатель установился на уровне 4,8 на 100 000 взрослого населения. В этот период времени был отмечен рост заболеваемости саркоидозом на 46,2%. Среднегодовой темп роста составлял 9,2%. В 2002 г. он уменьшился до 4,1 на 100 000 населения [14].

В исследовании были выявлены значительные колебания показателя заболеваемости по различным административным округам (АО) Москвы: от 1,8 в САО до 6,3 в Зеленограде. В СВАО, СЗАО, ЮВАО показатель заболеваемости был равен общегородскому и соответственно составлял 4,3; 4,6; и 4,7. Показатель распространенности саркоидоза в 2001 г. составил 11,5 на 100 000 населения. Таким образом, за период 1995–2001 гг. было отмечено увеличение показателя распространенности саркоидоза на 100% (в 1995 г. — 5,8 на 100 000). Тенденция роста показателя распространенности заболевания наблюдается по всем округам (колебания темпа роста от 32 до 176%). За этот период до 81,2% больных саркоидозом были выявлены при обращении к врачам с различными жалобами, а 98,7% — после проведения флюорографии. За последние 2 года увеличилось число больных, у которых первично выявленные изменения отмечали вне органов дыхания.

В 2012 г. в Москве проведено исследование, в котором не отмечено роста распространенности саркоидоза. Распространенность составляла 2,85 на 100 000 населения с некоторыми колебаниями по административным округам столицы — от 1,8, до 8,2 на 100 000 населения [14].

Этиология. Долгое время существовало представление о том, что саркоидоз является своеобразной формой туберкулеза и вызывается микобактериями туберкулеза. Однако в настоящее время эта точка зрения достоверно не подтверждена, ее придерживаются лишь отдельные исследователи. По мнению подавляющего большинства специалистов, саркоидоз не относится к инфекционным заболеваниям и не передается окружающим [14].

Наиболее распространено предположение о полиэтиологическом генезе данного заболевания. Считается, что в основе саркоидоза лежит сочетание экологических, инфекционных, генетических и иммунологических факторов.

Генетика. По-видимому, развитие саркоидоза является специфическим иммуногенетическим ответом организма человека на различные антигены. Не исключается врожденная предрасположенность к саркоидозу [1]. У больных саркоидозом относительно часто выявляли избыточную экспрессию аллеля HLA-DRB1*1101; его носительство свидетельствует в пользу острого течения заболевания, характеризующегося относительно благоприятным прогнозом. Наличие HLA-DR14 и HLA-DR15, напротив, предрасполагает к хронизации саркоидоза. Связь гаплотипа HLA с клиникой и расовыми различиями в восприимчивости к саркоидозу предполагает также особую роль генетических факторов в развитии саркоидоза [15].

Специфические поражения органа зрения и орбитальных тканей

Впервые изменения глаз при саркоидозе были отмечены в 1898 г. С.М. Воеск. С тех пор и до настоящего времени сведения о вовлечении органа зрения и тканей орбиты в патологический процесс при этом заболевании стали регулярно уточняться. Этому состоянию в последнее время уделяют особое внимание в связи с тем, что к этой группе изменений стали относить и специфические поражения, возникающие в тканях орбиты [16].

Глаза и орбитальные ткани вовлекаются в патологический процесс в 7 – 64% случаев. Изменения могут наблюдаться у 78% всех пациентов, страдающих той или иной формой саркоидоза [15].

Различия в распространенности глазного саркоидоза, которые можно отметить при изучении многих источников, по-видимому, отражают различия в методологии осуществления исследований и способе изучения демографии анализируемых групп. Они могут возникнуть в результате использования несхожих способов определения стадии патологического процесса многих характерных для саркоидозного процесса повреждений. Кроме того, они могут характеризовать и трудности в определении сути морфологических изменений переходного характера некоторых клинических проявлений, например вовлечения в патологический процесс орбитальных тканей [17].

Ряд детальных, тщательно проведенных исследований выявил истинные различия в распространенности глазных проявлений этого заболевания у пациентов разных национальностей. Например, M.R. Angi и соавт. после офтальмологического обследования пациентов, относящихся к итальянской популяции, отметил низкий уровень распространения у них глазного саркоидоза [18].

В исследовании В.А. Rybicki был проведен детальный анализ специфических типов заболевания глаз. На основании результатов работы определены дополнительные расовые различия. Например, было отмечено, что передний увеит был обычным проявлением саркоидоза глаза у белокожих. Также в этом случае было отмечено, что хронический увеит чаще выявляли у женщин европеоидной расы с поздним началом системного заболевания [11].

В другом исследовании, проведенном в США и изучавшем фенотипические характерные черты при поражении глаз, была отмечена выраженность этих изменений у представителей негроидной расы по сравнению с европеоидной расой. Подобные проявления были более характерными для чернокожих пациенток, которым диагноз заболевания был установлен в период до 40 лет, а также у

чернокожих мужчин при установлении диагноза у лиц старше 40 лет [10].

В одном из таких исследований, в котором были использованы стандартные критерии для установления диагноза, отмечалось, что вовлечение глаз у жителей Японии происходило в 10 раз чаще, чем у пациентов из Финляндии. На территории Японии вовлечение глаза у лиц, страдающих саркоидозом, по разным источникам, находится в пределах 64 – 89% в каждой из исследуемых популяций [15].

По данным исследований североамериканских и европейских специалистов, поражения глаз у пациентов, страдающих саркоидозом, встречаются в 10–50% случаев. В подобную форму внелегочного саркоидоза они также включают и экстраокулярные нарушения, например такие, как увеличение слезной железы, развитие синдрома сухого глаза, гранулематозное поражение оболочек зрительного нерва и глазодвигательных мышц [15].

О подобных случаях сообщали в основном офтальмологи [15]. Подробный анализ и разбор этих проявлений изложен в работе K. Ohara, M.A. Jadson, R.P. Baugman «Clinical aspects of ocular sarcoidosis», опубликованной в 2005 г. в «Eur. Respir. Mon» [5].

Распространенные синдромы сочетанного поражения глаз и других локальных и распространенных изменений при саркоидозе

Классические синдромы:

1. *Синдром Lofgren* (описан шведским терапевтом S.H. Lofgren) – сочетание двустороннего увеличения прикорневых бронхолегочных лимфатических узлов, высыпаний на коже типа узловой эритемы и артралгий; часто сопровождается увеитом и лихорадкой [19].

2. *Синдром Heerfordt* (описан датским офтальмологом Ch. Heerfordt; синонимы – увеопаротитная лихорадка, нейроувеопаротит, увеоменингит) – сочетание острого двустороннего паротита с двусторонним увеитом, иногда с поражением черепных нервов, дыхательных путей и лимфатических узлов [20].

Изменения конъюнктивы. Первым случай поражения конъюнктивы описал J. Strandberg в 1921 г. [21].

Изменения конъюнктивы при саркоидозе выявляются при первичном обследовании в 3/4 всех случаев. При хроническом течении патологического процесса эти изменения наблюдаются реже [5, 19]. Видимые макроскопические признаки поражения слизистой проявляются в виде мясистых, подобных халазии, золотистых по цвету узелков. Эти изменения, как правило, располагаются в проекции нижнего и верхнего свода конъюнктивальной поло-

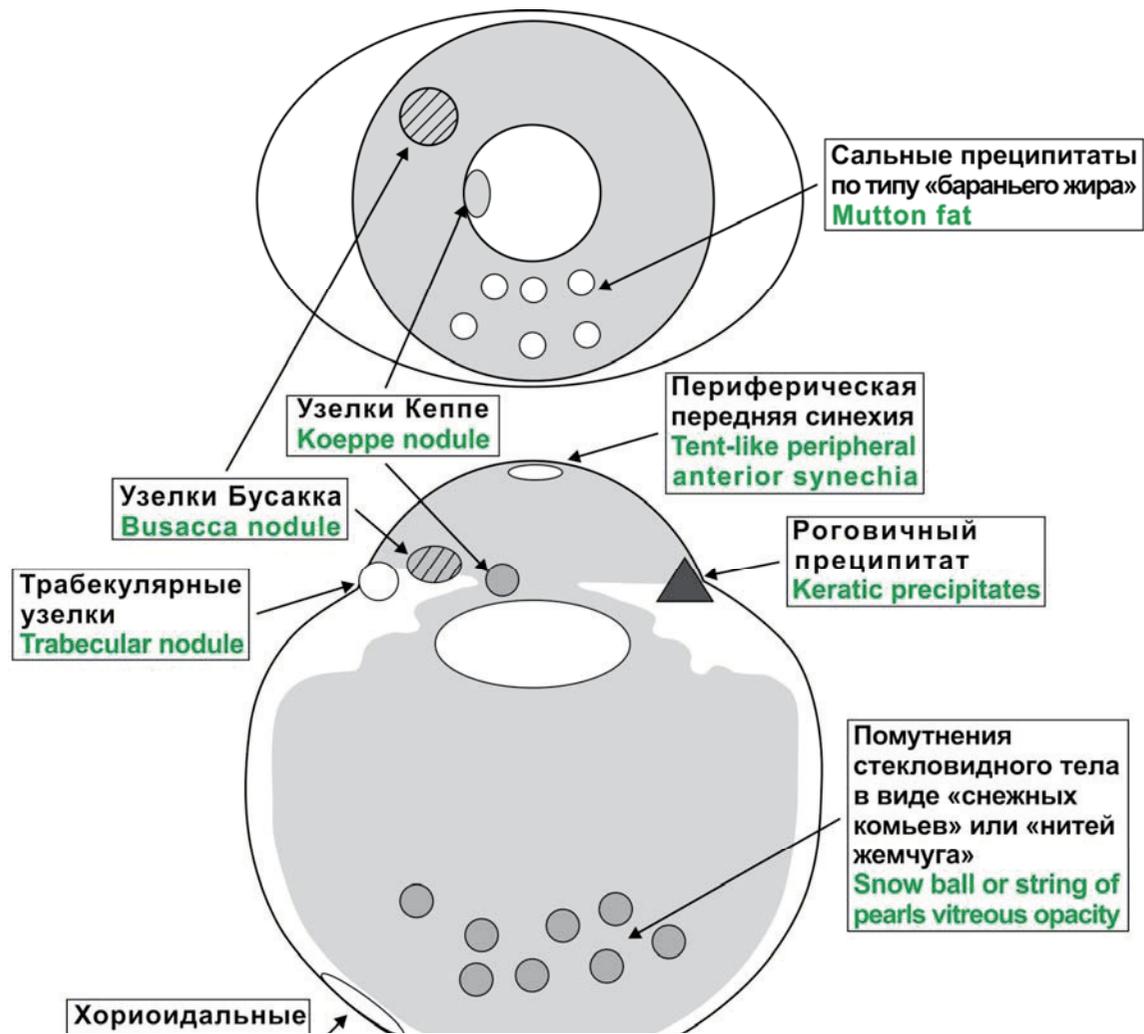


Рис. 1. Внутриглазные проявления саркоидоза. Фронтальная и сагиттальная проекции (по К. Ohara, М.А. Judson, R.P. Baugman, 2005).

сти. Подобные проявления могут быть микроскопическими и клинически не проявляться [5]. Присоединение вторичной инфекции к гранулематозному процессу может привести к симблефарону, специфическому осложнению, представляющему собой рубцовое сращение конъюнктивы одного или двух век с конъюнктивой глазного яблока [5].

Изменения роговицы. По данным специальной литературы, имеется четыре вида вовлечения роговицы при саркоидозе в патологический процесс:

- 1) в виде возникновения утолщения роговицы в нижнем отделе;
- 2) в виде образования кальцинированной ленточной кератопатии;
- 3) в виде стромального утолщения роговицы;
- 4) в виде развития интерстициального кератита [5].

Самое частое из этих проявлений – нижнее корнеальное утолщение [5].

Ленточная кератопатия проявляется возникновением изменений в виде кальцинированной белой

ленты в толще роговицы. Подобные проявления обычно не вызывают явных клинических симптомов. Как правило, она связана с гиперкальциемией и ассоциирована с проявлениями хронического увеита [5].

Изменения в виде различного вида преципитатов, возникающие на эндотелии роговицы, при саркоидозном увеите чаще всего относят к проявлениям поражения сосудистой оболочки [5].

Изменения склеры. По мнению некоторых авторов, при саркоидозе вовлечение склеры в патологический процесс не так типично. Поражение склеры может проявляться в виде диффузного воспаления, склерита, а также в виде развития локальных изменений, представляющих собой бляшки или небольшие узелки. В двух исследованиях, посвященных этому вопросу, склеральное вовлечение было установлено менее чем у 3% пациентов (рис. 1). Так же как в случаях поражения конъюнктивальной ткани, диагноз саркоидоза может быть верифицирован посредством биопсии склерального узелка [5].

Нарушение циркуляции внутриглазной жидкости. **Глаукома.** Повышение внутриглазного давления у пациентов, страдающих саркоидозом, может быть связано с образованием передних и задних синехий в переднем отрезке глаза. Эти изменения являются следствием развития специфического, острого и хронического пластического процесса в сосудистой оболочке, а также возникновения гранулематозных изменений в радужной оболочке и проекции пространства угла передней камеры. Все это может привести к нарушению циркуляции внутриглазной жидкости (см. рис. 1).

В ряде случаев трабекулярные узелки в виде сероватых округлых образований бывают видны в углу передней камеры. Узелки располагаются на трабекулярной сети и часто выступают над поверхностью цилиарного тела или корня радужной оболочки. Другим образованием, встречающимся в углу передней камеры, являются периферические, подобные тенту, передние синехии, имеющие коническую форму. В специальной литературе данное образование определяется как периферическая передняя синехия (PPS). Коническая вершина синехии прилипает к поверхности трабекулярной сети. Некоторые авторы предполагают, что «тентоподобная» синехия является рубцом и образуется, когда выпячивающиеся трабекулярные узелки подтягивают радужку вверх, к трабекуле (см. рис. 1). Можно предположить, что образовавшиеся в проекции корня радужки или цилиарном теле узелки тянут радужку к трабекуле [5].

Локальный саркоидозный процесс может иметь как острое, так и подострое течение. По мнению большинства исследователей, данные проявления приводят к увеличению внутриглазного давления. Симптомы повышения внутриглазного давления при подостром течении могут быть стертыми. Постепенное развитие передних и задних синехий также может способствовать повышению внутриглазного давления. Повышение внутриглазного давления и развитие глаукомного процесса могут также возникнуть как результат лечения кортикостероидами [5, 21].

Таким образом, вторичная глаукома может развиться при саркоидозе как следствие поражения гранулематозным воспалением трабекулярной области. Скопление узелков в углу передней камеры вызывает обструкцию шлеммова канала. Некоторые авторы называют такую форму поражения трабекулярным саркоидозом. Одновременно с этим нарушению баланса внутриглазного давления может способствовать развитие синехий [5].

Изменения хрусталика. В процессе острого или хронического иридоциклита на поверхности хрусталика часто оседает экссудат. Это может приво-

дить к снижению остроты зрения. В подавляющем числе случаев изменения хрусталика проявляются в виде катаракты и могут быть обусловлены длительным приемом кортикостероидов, а также являться следствием хронического, специфического, гранулематозного, воспалительного процесса. Эти изменения, по разным источникам, отмечались у 8–17% больных с глазным саркоидозом [5].

Изменения сосудистой оболочки. Гранулематозный процесс, проявляющийся в виде острой или хронической, специфической тканевой воспалительной реакции, приводит к различным изменениям, которые возникают по всей площади области проекции сосудистой оболочки.

Самым часто встречаемым проявлением внутриглазного вовлечения у пациентов с саркоидозом, отмеченным в 74,7% случаев, является негранулематозный ирит [5]. Существует много инфекционных и неинфекционных факторов, вызывающих развитие увеита. Далеко не во всех случаях саркоидоз, как непосредственный этиологический момент, является причиной подобных клинических проявлений. По результатам двух отдельных серий клинических исследований, осуществленных в США, саркоидозный увеит наблюдался только в 2,5 и 12% случаев соответственно. В третьем исследовании, где все субъекты жили в юго-восточной части страны, частота этого заболевания как причины увеита составляла 11%. При исследовании частоты саркоидоза как причины увеита у чернокожих пациентов было определено, что это происходило в 25% случаев в данной отдельной популяции [5].

Передний увеит встречается у 22–70% больных, страдающих глазным саркоидозом. Клинически изменения проявляются в виде ирита или иридоциклита. Симптомами этих заболеваний являются: покраснение глаза, боль, фотофобия и снижение остроты зрения [19]. Для саркоидозного иридоциклита характерно возникновение больших преципитатов на поверхности средней и нижней части заднего эпителия роговицы. Эти изменения обычно сравнивают с каплями бараньего жира (*mutton fat*), они являются локальными скоплениями воспалительных клеток и часто имеют гравитационное распределение [19].

При оценке клинической картины изменений переднего отдела глазного яблока различие обычно делается между острыми и хроническими проявлениями саркоидозного увеита. Некоторые исследования определяют острый передний саркоидозный увеит, как наиболее часто встречающееся специфическое проявление глазного поражения, в то время как другие специалисты придерживаются обратной точки зрения [23]. В 34% слу-

чаев у пациентов могут отсутствовать выраженные глазные проявления заболевания. В таких случаях наблюдаются «спокойные глаза». По этой причине не все больные с саркоидозом, несмотря на отсутствие явных симптомов поражения органа зрения, должны быть тщательно обследованы у офтальмолога [23].

Острый передний саркоидозный увеит обычно наблюдается у молодых людей в возрасте 20–35 лет, в то время как хронический передний саркоидозный увеит отмечается у лиц возрастной группы 35–50 лет [23].

У пациентов с хроническим течением болезни, как правило, имеются более легкие симптомы болезни. Гиперемия разной степени выраженности, а также наличие взвеси в виде клеточных конгломератов во влаге передней камеры и появление изменений в области переднего отдела стекловидного тела могут быть отмечены как при остром, так и при хроническом переднем увеите [23].

Узелки Бусакка (*Busacca*) почти всегда видны при хроническом переднем саркоидозном увеите. Эти образования являются проявлением истинного гранулематозного поражения глаз. Они формируются на радужной оболочке и возникают несколько реже, чем преципитаты на эндотелии роговицы (см. рис. 1).

Другой характерной формой изменений внутриглазных тканей, отмечаемой при хроническом переднем саркоидозном увеите, является узелок Кеппе (*Koeppe*). Эта структура также относится к специфическому гранулематозному поражению. Узелок выявляется на пупиллярной границе и может стать местом для развития задних синехий [23].

В ряде случаев у пациентов с хроническим передним саркоидозным увеитом могут возникать изменения, которые являются патогномоничными для гранулематозного увеита, в виде розовых сосудистых непрозрачных гранул радужки. Эти структуры имеют большие размеры (см. рис. 1). Они гораздо менее обычны, чем узелки Бусакка или Кеппе, и встречаются реже по сравнению с данными образованиями [23].

Длительно протекающий хронический патологический процесс, клинически обозначаемый как передний саркоидозный увеит, может вести к образованию ленточной кератопатии, а также развитию вторичной глаукомы и осложненной катаракты. Возникновение данных состояний может быть связано как с течением самой болезни, так и с использованием кортикостероидов [22].

Распространенное поражение средних отделов сосудистой оболочки глаза проявляется в виде периферических воспалительных изменений стекловидного тела, а также плоской части цилиарного

тела и периферической области сетчатой оболочки [23].

Плоская часть цилиарного тела – *pars plana* является узким, кольцевидным отделом цилиарного тела. Воспаление этой области, *pars planitis* – подвид *промежуточного увеита*. Этот процесс приводит к клеточным скоплениям (специфическому выпоту) в пограничных гиалоидных трактах стекловидного тела. Эти изменения известны как «снежные комки» («*snowballs*»). В ряде исследований были продемонстрированы уникальные клинические проявления в виде помутневшего отростка цилиарного тела в периферическом отделе сетчатки, располагающегося вдоль *pars plana* и спускающегося вниз. Изменения были обозначены авторами как «снежный занос» («*snowbank*») [23].

Клиническое течение патологического процесса у больных, страдающих промежуточным увеитом, может проявляться стертой картиной, выражаться наличием отдельных избирательных симптомов и проявляться только жалобами на расплывчатое зрение. По мнению ряда исследователей, средний, т.е. промежуточный, увеит неспецифичен для саркоидоза [23].

В 28% случаев у пациентов, у которых течение основного процесса осложняется развитием глазного саркоидоза, определяется такая форма изменения сосудистой оболочки, как *задний увеит*. Вовлечение заднего сегмента глаза характеризуется развитием перифлебита вен сетчатки, связанного с формированием сегментного скопления лейкоцитов вокруг кровеносных сосудов. Оно проявляется развитием обширного, локального, в виде «муфты», перивенозного инфильтрата. К подобным образованиям относится «капля свечного воска», или «*taches de bouge*» [23].

В процесс обычно вовлекаются периферические вены. При их осмотре могут быть отмечены небольшие участки периваскулярного скопления лейкоцитов. В этом месте также может наблюдаться фокальное сужение сосуда. Некоторые исследователи считают, что при саркоидозе манифестация проявлений заднего увеита в 27% случаев связана с вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы [23].

Изменения стекловидного тела. Кроме специфических изменений стекловидного тела, протекающих по типу «снежного заноса», охарактеризованных выше, витреит разной степени выраженности обычно сопровождает практически все проявления вовлечения сосудистой оболочки в саркоидозный процесс. Он обусловлен специфическим выпотом клеточных элементов из оболочек глаза в стекловидное тело. Вследствие этого выхода протеинов возникает эффект оптической и акустиче-

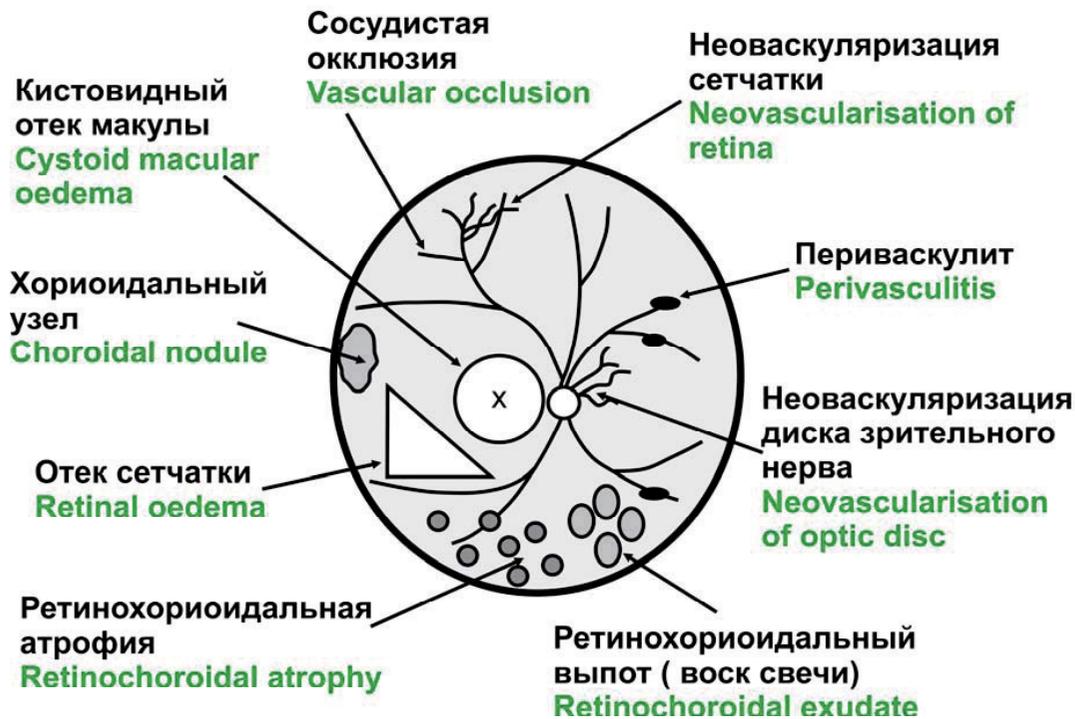


Рис. 2. Схема изменений глазного дна при саркоидозе (по К. Ohara, M.A. Judson, R.P. Baugman, 2005).

ской опалесценции структуры стекловидного тела, который может иметь разную локализацию и разную степень выраженности [23,24].

При хроническом воспалении в стекловидном теле выявляются шварты и мембраны, состоящие из измененных участков гиалоидных трактов, которые сопровождаются неоваскуляризацией и формированием витреоретинальных тракций. Степень выраженности и форма подобных реакций стекловидного тела могут быть разными: от едва заметных, локальных до генерализованных с образованием серо-белых округлых помутнений в виде «снежных комьев» (см. рис. 1). Эти изменения могут быть изолированными, групповыми или имеющими линейное групповое расположение по типу «нити жемчуга» («pearls vitreous opacity»). Часто встречаются изменения стекловидного тела, которые определяют как «белую вуаль», или «veil-like» (см. рис. 1,2). Они могут вызывать неприятное ощущение у пациентов, но существенно не влияют на зрительные функции [23,24].

Проявления изменений в виде «капель свечного воска» могут быть видны при обследовании глазного дна у 70% больных с задним саркоидозным увеитом. Подобные проявления, по мнению ряда авторов, не являются патогномоничными для саркоидозного поражения глаз. Эти изменения могут быть субклиническими и проявляться только при проведении флюоресцентной ангио-

графии сосудов сетчатки. Нарушение капиллярной перфузии и формирование тканевой ишемии приводят к возникновению неоваскуляризации и развитию витреальных геморрагий [23-25].

Хориоидальные гранулемы наблюдаются в некоторых случаях в виде изменений, имеющих специфический цвет «метань». Их размеры примерно равны одному диску зрительного нерва (см. рис. 1,2). При рассасывании подобной гранулемы может возникнуть область атрофии пигментного эпителия и сформироваться рубец [25].

Хориоретинит является особой формой клинического проявления многих системных заболеваний, некоторые из которых, например такие, как гистоплазмоз, туберкулез, сифилис и токсоплазмоз, могут сопровождаться изменениями стекловидного тела и оболочек глаза, похожими на саркоидозные [25]. Имеется также ряд других болезней, которые проявляются подобными изменениями. К ним можно отнести острую заднюю мультифокальную плакоидную пигментную эпителиопатию, хориоидопатию Бердшота, болезнь Харрады и другие состояния. Невозможно исключительно по клинической картине глазного дна отличить эти состояния от изменений, встречающихся при саркоидозе [25].

Изменения сосудов и стромы сетчатки. Для ряда патологических проявлений, возникающих в заднем отделе глазного дна при саркоидозе,

характерно поражение ретинальных сосудов. Около вен и артерий сетчатки возникают изменения, похожие на муфты (см. рис. 2). Они являются следствием скопления вокруг стенок сосудов воспалительных клеток. Как правило, муфты располагаются на протяжении и вдоль хода ретинальных сосудов. В ряде случаев под воздействием этих изменений происходит сужение и облитерация сосудов. Острые и хронические проявления ишемии, развивающиеся на фоне нарушения артериальной и венозной перфузии, сопровождаются проявлениями геморрагий, развитием ишемического отека сетчатки и возникновением так называемого мягкого экссудата. Эти проявления возникают в результате окклюзии прекапиллярных артериол. Ишемия может явиться причиной развития неоваскуляризации сетчатки или хориоидеи, например такого осложнения, как субретинальная неоваскулярная мембрана. Последняя должна быть заподозрена, если в центральной зоне под сетчаткой присутствует серовато-зеленоватый очаг с геморрагиями и отеком сетчатки [25,26].

Очаговые воспалительные изменения на глазном дне при саркоидозе проявляются также в виде ретинальных и/или хориоидальных инфильтратов. В активную фазу болезни эти очаги представляют собой белые рыхлые массы, разбросанные по всей поверхности глазного дна, имеющие нечеткие границы. Над этими образованиями в пограничных слоях стекловидного тела прослеживается клеточная реакция с отеком сетчатки вокруг. По мере купирования воспалительных изменений появляются очаги атрофии сетчатки и/или хориоидеи с пигментацией различной степени выраженности. При анализе подобных изменений необходимо отличать «активные» очаги на глазном дне от «неактивных», поскольку динамику процесса лечения можно проследить только по «первым». Купирование воспалительного процесса на глазном дне может сопровождаться появлением эпиретинальных мембран, витреоретинальных сращений, тракций и, как следствие этого, возникновением тракционной отслойки сетчатки [26].

На фоне хронического воспаления, связанного с передним, промежуточным или задним увеитом, может возникнуть кистозный отек макулы (см. рис. 1,2). Некоторые авторы считают, что возникновение кистозного отека этой области является маркером активности основного заболевания. По их мнению, это может указывать на рецидив или осложнение течения основного гранулематозного воспалительного процесса [23-26].

К редко встречающимся в клинической практике осложнениям заднего саркоидозного увеита можно отнести развитие элементов экссудатив-

ной отслойки сетчатки и возникновение сосудистых шунтов, формирующихся у диска зрительного нерва. Источниками этих шунтов являются конечные ветви цилиарных артерий, а также локальные, коллатеральные венозные стволы, соединяющие центральную ретинальную вену с хориоидальным венозным сплетением и сформированными в результате патологического процесса артериальными макроаневризмами. Ретинит при этом заболевании трудно отличим от других возможных причин воспаления сетчатки. По мнению некоторых исследователей, его появление при саркоидозе может быть связано с вовлечением в основной процесс центральной нервной системы [26].

Изменения нервной системы. Саркоидоз поражает нервную систему примерно в 2–7% случаев [16,17,27,28]. В настоящее время в специальной литературе опубликовано более 400 наблюдений, характеризующих неврологические проявления, возникающие при саркоидозе [16,27,28].

Изменения центральной нервной системы обычно проявляются в ранней фазе заболевания, в то время как симптомы, характерные для поражения периферической нервной системы и скелетной мускулатуры, встречаются при хроническом течении патологического процесса. Для саркоидоза, наряду с хорошо известным поражением черепных нервов и менингитом, часто встречающейся локализацией поражения нервной системы являются области гипоталамуса, третьего желудочка и гипофиза [28].

В этих местах саркоидозные гранулемы могут проявляться в виде увеличивающихся в объеме очагов, напоминающих изменения, возникающие при развитии менингиомы. Они редко подвергаются кальцификации и иногда вызывают реактивные изменения костей. Саркоидозные поражения на основании подобных проявлений обычно можно отличить от изменений, характерных для менингиомы [16].

В 10% случаев саркоидоза центральной нервной системы в патологический процесс вовлекается область основания черепа, что проявляется клинической картиной базального менингита и дисфункцией гипофиза. Саркоидозные поражения основания черепа имеют тенденцию соответствовать контуру анатомической формы кости. Эрозия костной ткани встречается нечасто [2].

Нейропатия зрительного нерва. Частота вовлечения зрительного нерва в саркоидозный процесс, по данным ряда источников литературы, находится в пределах 0,5–5% [16]. Развитие оптической нейропатии при саркоидозе является нечастым осложнением основного процесса. Оно опасно тем, что развивается быстро и вызывает долговременную

потерю зрения. Больные, как правило, жалуются на быстрое, одностороннее снижение зрения. Клинически определяется отек диска зрительного нерва, его инфильтрация, а также утолщение перипапиллярной области, связанное со смежным ретинитом и прогрессирующей атрофией, обусловленной ретробульбарным или хиазмальным вовлечением зрительного нерва в патологический процесс. Вовлечение зрительного нерва может проявляться папиллитом, отеком диска зрительного нерва в результате повышения внутричерепного давления, а также развитием локальной неоваскуляризации и формированием гранулемы головки зрительного нерва [16]. Могут развиваться нарушения поля зрения, восприятия цвета и контрастной чувствительности (см. рис. 1,2). В ряде случаев, на фоне тяжелых неврологических осложнений, эти проявления могут быть неразличимы [16].

S.C.S. Као и J. Rootman в 1996 г. сообщили о случае рецидива одностороннего прогрессивного снижения зрения у пожилой белокожей женщины, которое было вызвано развитием изолированного гранулематозного процесса в оболочках зрительного нерва. Это состояние было диагностировано с помощью биопсии. Каких-либо других системных или легочных специфических изменений у этой пациентки не выявлено. Изменение также сопровождалось поражением периваскулярного пространства задних коротких цилиарных артерий и распространением через них саркоидозного процесса в хориоидею [29].

Описаны случаи псевдотуморозного поражения зрительных нервов, когда гранулематозный процесс распространяется в области хиазмы и проникает через зрительные отверстия в обе орбиты. В результате этого наряду с инфильтрацией оболочек происходит механическое сдавливание зрительных нервов. Исходом вовлечения зрительного нерва в патологический процесс при саркоидозе является развитие атрофии зрительного нерва [29].

Специфические изменения придатков глаза и тканей орбиты. Веки, защищающие глазное яблоко, имеют довольно значительную площадь кожного покрытия, в котором могут возникать гранулематозные изменения. Диффузное специфическое поражение соединительной ткани орбиты также наблюдается при саркоидозе [29,30].

Вовлечение соединительной ткани орбиты обычно одностороннее и может привести к птозу, ограничениям в движении экстраокулярной мышцы и диплопии. В редких случаях наблюдаются изолированные гранулемы орбиты и экстраокулярных мышц [31].

Изменения слезной железы. Вовлечение слезной железы в патологический процесс вызывает изме-

нения, которые клинически определяются как саркоидный дакриoadенит [2,16,32]. Поражение слезной железы при саркоидозе отмечается у 15–28% пациентов с изменениями глаз. Однако результаты ряда исследований указывают на то, что вовлечение в патологический процесс слезной железы может отмечаться в гораздо большем количестве случаев. Вовлеченность слезной железы может быть заподозрена при выявлении отека и опухоли латерального сегмента верхнего века [5,16,32].

Увеличение слезной железы может быть определено при клиническом осмотре, а также при пальпации во время физического обследования. В ряде случаев увеличение бывает таким массивным, что может привести к развитию птоза [5,16,32]. В этом случае диагноз саркоидоза может быть поставлен или подтвержден с помощью биопсии слезной железы. Вопрос о проведении биопсии рассматривается как необходимый в двух случаях: когда железа хорошо пальпируется в виде плотного образования, а также, когда при осуществлении сцинтиграфии имеется поглощение тканью ^{67}Ga [5,16,32].

Кроме того, у большинства этих пациентов, не имевших явных клинических признаков вовлечения слезной железы, в дальнейшем отмечено развитие сухого кератоконъюнктивита [32].

Изменения в слезоотводящей системе. Поражение слезного мешка при саркоидозе происходит крайне редко, в литературе имеются сообщения менее чем о 30 подобных случаях. При саркоидозе также возможно развитие изменений слезного мешка и слезных канальцев. Гранулематозное воспаление этих образований может ухудшить дренаж слезной жидкости, вызвать болезненную припухлость и привести к присоединению вторичной инфекции [33].

Экстраокулярные мышцы. Прямое вовлечение экстраокулярных мышц в виде развития локальной саркоидозной гранулематозной инфильтрации встречается нечасто. В этих случаях больные обычно предъявляют жалобы на диплопию и ассоциированную с движением глаза боль [30,31].

Инструментальные методы исследования изменений глаза и орбитальных тканей при саркоидозе

При наблюдении пациентов с саркоидозом для подтверждения или исключения наличия специфических изменений желательнее проводить углубленное офтальмологическое обследование [5,7,12,27,30].

Использование современных способов биомикроскопии глаз с фоторегистрацией позволяет увидеть, зафиксировать и проанализировать признаки воспаления переднего отрезка глаза. Таким образом определить степень их развития, оценить воз-

возможные осложнения и создать базу для динамического наблюдения [30].

Использование специальных диагностических контактных оптических линз позволяет под более высоким увеличением обследовать угол передней камеры и периферию глазного дна. В этих местах при саркоидозе часто могут локализоваться изменения сетчатки, стекловидного тела и сосудистой оболочки [5,30].

Постановка диагноза специфического поражения глаз у больных с установленным саркоидозом. По мнению некоторых исследователей, для правильной оценки ситуации в процессе установления диагноза глазного саркоидоза должен быть учтен вероятный уровень возникновения этого состояния в той или иной популяции населения. Например, вовлечение глаз в патологический процесс очень распространено у больных с саркоидозом в Японии. По этой причине в этой стране состояние всех пациентов с идиопатическим увеитом оценивается с позиции их возможного заболевания саркоидозом [5].

Разнообразные клинические проявления саркоидоза, а также их сходство с изменениями, возникающими при других системных поражениях, предполагают необходимость проведения детального обследования с осуществлением дифференциально-диагностических мероприятий. Это вызвано не только необходимостью установить точный диагноз, но и тем, что ряд изменений подобного характера, например поражения сосудистой оболочки глаза, возникают и при туберкулезе, сифилисе, лепре, гистоплазмозе, болезни Лайма. Другие формы изменения глаз, развивающиеся при саркоидозе, также характерны для ряда заболеваний, например для первичной опухоли радужной оболочки, метастатического рака, ретинобластомы и лейкозных инфильтратов, токсоплазмоза и других патологических состояний [12,18,19].

При проведении дифференциальной диагностики и установлении диагноза глазного саркоидоза прежде всего необходимо исключить все возможные причины. Биопсия тканей глаза и орбиты — одна из основных диагностических процедур [34,35]. Для установления диагноза часто используют биопсию конъюнктивальной ткани. Это обусловлено доступностью слизистой оболочки глаза для осмотра и безопасностью этого места для изъятия гранулем. Диагностическая ценность конъюнктивальной биопсии для установления саркоидоза составляет около 33 %, однако при наличии конъюнктивальных узелков может достигать 67 % [5,34].

Так как данное воздействие является инвазивным, предпочтительно производить забор ткани

для морфологического подтверждения диагноза в экстраокулярном органе. По мнению некоторых специалистов, диагноз глазного саркоидоза может быть поставлен клинически без забора диагностического материала из тканей глаза [5,34].

Диагноз саркоидоза должен предполагаться у всех больных с идиопатическим хроническим увеитом или другими патологическими изменениями глаза, которые могут быть проявлением саркоидоза. Такие пациенты должны пройти скрининговый тест на саркоидоз, который включает рентгенологическое и радиографическое исследование грудной клетки. Должен быть собран подробный медицинский анамнез и осуществлено тщательное клиническое обследование. Например, если при внешнем осмотре обнаруживают поражение кожи, тогда необходимо произвести биопсию пораженного участка [34].

Дополнительные диагностические исследования включают функциональные пробы печени и измерение уровня кальция крови, можно определить уровень сывороточного ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который не является высокочувствительным и специфическим для саркоидоза, однако повышенный уровень АПФ должен индуцировать дальнейшее обследование пациента [5].

В Японии диагноз глазного саркоидоза складывается из гистологического и клинического компонентов. Диагностические критерии были определены исследовательским комитетом министерства здоровья для диффузных болезней легких в 1989 г. В 1997 г. они были модифицированы и уточнены. Гистологический диагноз устанавливают в том случае, если клинические показатели и/или данные диагностического теста, предполагающие саркоидоз, подтверждены результатами гистологического исследования.

Диагноз ставится, если клинические показатели поддержаны результатами комплексного диагностического теста, который включает шесть обследований [5]:

- 1) отрицательный кожный тест на туберкулин;
- 2) увеличенный гамма-глобулин сыворотки крови;
- 3) увеличенный АПФ сыворотки крови;
- 4) увеличенный лизоцим сыворотки крови;
- 5) положительные результаты скинтиграфии с ^{67}Ga ;
- 6) положительная жидкость бронхоальвеолярного лаважа (BAL).

По мнению японских специалистов, диагноз саркоидоза может быть установлен, если положительными являются не менее трех элементов диагностического теста, включая первый либо третий [5].

Не так давно было высказано предположение, что для оценки состояния патологического процесса и установления диагноза саркоидоза глаз может быть полезно неинвазивное исследование (in vivo) конъюнктивальной ткани, например, проведение конфокальной микроскопии измененного участка. Подобная техника может быть использована при типичных проявлениях саркоидоза и требуется для наблюдения за местными локальными проявлениями в тех случаях, когда при конъюнктивальной биопсии уже получено подтверждение диагноза саркоидоза [34]. Кроме того, имеются сообщения об использовании ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) для оценки состояния радужной оболочки и цилиарного тела при различных видах и стадиях поражения сосудистой оболочки глаза при саркоидозном увеите [27,30].

ФАГ и ангиография с индоцианином зеленым позволяют выявить нарушение гематоретинального и гематохориоидального барьера при саркоидном поражении заднего отрезка глазного яблока. Кроме того, это исследование позволяет определить наличие и выраженность кистозного макулярного отека, ведущего к снижению центрального зрения [25].

Использование КТ для выявления изменений, возникающих при саркоидозе в орбите, может быть полезно для оценки и сопоставления состояния экстраокулярных мышц с обеих сторон. Кроме того, данное исследование позволяет определить форму и распространенность саркоидозных периорбитальных инфильтратов, которые могут располагаться в верхних и боковых отделах орбитального пространства [27].

Магнитно-резонансное обследование при саркоидозе может быть весьма информативным при определении поражения центральной нервной системы, печени, сердца. Изменения многих органов при саркоидозе также могут быть подтверждены при проведении радиоизотопного исследования с галлием и технецием [3].

Магнитно-резонансное исследование тканей орбиты при оценке саркоидозного орбитального процесса, связанного с аномалиями движения глаз, в подобных случаях является необходимым. Это нужно как для определения степени вовлеченности в процесс той или иной экстраокулярной мышцы, так и для диагностики поражения черепных нервов. В ряде исследований отмечается развитие у пациентов, страдающих саркоидозом, воспалительного миозита глазодвигательных мышц, индуцированного основным патологическим процессом [5].

Клиническая картина может напоминать изменения, наблюдаемые при офтальмопатии Грефе, и

проявляется генерализованным увеличением экстраокулярных мышц [31]. Кроме того, в ряде исследований сообщалось о связи саркоидоза с аутоиммунным поражением щитовидной железы [31].

Клинические проявления паралича глазодвигательного нерва могут быть обусловлены вовлечением в саркоидозный процесс третьей, четвертой и шестой пары черепных нервов. Лицевой нерв наиболее часто поражается при саркоидозе. Шестая пара черепных нервов – вторая по частоте неврологическая структура, вовлекаемая в патологический процесс [29].

Заключение

Таким образом, клиническое значение понятия «глазной саркоидоз» в последние годы значительно расширилось. В качестве органа-мишени специалисты рассматривают не только сам глаз, но и другие вовлеченные в патологический процесс ткани полости орбиты, включая зрительный нерв. В ряде случаев эти изменения возникают раньше основных проявлений заболевания, таких как поражения легких, костей, кожи и других органов. Было отмечено, что у пациентов с первоначально диагностированным идиопатическим увеитом в конечном итоге развивались системные признаки саркоидоза. Согласно существующим клиническим представлениям, при саркоидозе в патологический процесс может быть вовлечена любая область глаза и морфологических структурных элементов полости орбиты. В ряде случаев эти изменения могут предшествовать основным проявлениям заболевания. На момент первичного обращения к врачу это может явиться главным проявлением болезни.

Изменения тканей орбиты можно предварительно оценить с помощью клинического осмотра, определения степени экзофтальма, гиперемии и отека век, а также асимметрии положения глаз. Как мы отмечали ранее, их также можно проанализировать посредством рентгенографии орбиты, контрастной артерио- и венографии, сцинтиграфии с галлием-67, а также с технецием [14]. При ряде заболеваний, например при саркоидозе, последний метод признан условно специфичным.

Используя результаты компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга и орбит, также возможно проследить топографию развития локального патологического процесса. Прояснению степени вовлеченности в специфический или неопластический процесс той или иной орбитальной ткани способствует и проведение, по результатам МРТ или КТ, прижизненной биопсии измененных оболочек зрительного нерва, экстраокулярных мышц, а также внутриорби-

тальных и периорбитальных инфильтратов [7,10]. Данный способ верификации того или иного локального поражения тканей орбиты можно считать наиболее достоверным, но это не всегда осуществимо по жизненным и функциональным показаниям. Изучение морфологического материала умерших пациентов с выявленным прижизненно сочетанием неврологической и локальной клинической симптоматики способствовало уточнению причин подобных проявлений. Так, были обнаружены и расшифрованы изменения экстраокулярных мышц, слезных желез при саркоидозе, а также найдены специфические инфильтраты, которые соседствовали с деформированными крыльями клиновидной кости.

Метод ультразвукового прижизненного исследования биологических структур в настоящее время считается самым доступным, в оперативном отношении, способом оценки состояния глаза и тканей орбитальной полости. С момента первых клинических результатов использования стандартного метода УЗ-исследования произошло значительное совершенствование способов акустического структурного анализа. На базе цифровых технологий были созданы специальные программы оценки морфологического строения различных биологических тканей. Комбинированные режимы позволили изучать прижизненное морфологическое строение того или иного анатомического элемента и представлять его в виде объемного диагностического изображения, отражающего топографию и уровень кровообращения. Деформация структурных элементов орбиты под воздействием гранулематозных изменений приводит к нарушению их морфологического строения и меняет пространственную картину взаимоотношения тканей. Как следствие этого, происходит искажение акустических характеристик. Это меняет их общую пространственную, акустическую картину взаимоотношения отдельных элементов. Как следствие этого, может возникать искажение характеристик всего комплекса тканей.

Результаты исследований ряда отечественных специалистов, осуществленных в последнее десятилетие, показали, что этот способ может быть весьма востребован при диагностике ряда изменений глаза и тканей орбиты [24,28,30]. Результаты исследований С.Э. Аветисова и соавт. [27], С.И. Харлапа [24,28,30,32], И.Ю. Насниковой и соавт. [28,30], А.Г. Маркосян [32], Е.А. Катьковой [35] и др. показали, что акустическое пространственное изображение может быть востребовано при диагностике изменений глаза и тканей орбиты.

По нашему мнению, кажется вполне логичным и профессионально обоснованным дальнейшее

использование накопленного потенциала клинического применения современных, акустических, цифровых технологий для уточнения и расшифровки ряда локальных, клинических, патологических состояний, возникающих при саркоидозе.

Литература

1. Бровкина А.Ф. Саркоидоз (болезнь Бенье – Бека – Шауманна) с поражением глаз, кожи, лимфоузлов средостения, костей. Офтальмологический журнал. 1964; 7: 539–540 [Brovkina A.F. Sarcoidosis (Behnier-Beck-Schaumann disease) with lesions of the eyes, skin, lymph nodes of the mediastinum, bones. Ophthalmological Journal. 1964; 7: 539-540. In Russian].
2. Рабен А.С. Поражение глаз при саркоидозе (болезни Бенье – Бека – Шаумана). Вестник офтальмологии. 1960; 3: 41–48 [Raben A.S. Lesion of the eye in sarcoidosis (Béhniér-Beck-Schaumann disease). Vestn. Ophthalmol. 1960; 3: 41-48. In Russian].
3. Визель А.А., Гурьева М.Э. Саркоидоз. Consilium – Medicum. 2002; 4 (4) [Vizel A. A., Guryleva M.E. Sarcoidosis. Consilium - Medicum. 2002; 4 (4)].
4. Bonfioli A.A., Orefice F. Sarcoidosis. Semin Ophthalmol. 2005; 20: 177 – 182.
5. Ohara K., Jadson M.A., Baugman R.P. Clinical aspects of ocular sarcoidosis. Eur. Respir. Mon., 2005.
6. Crick R.P., Hoyle C., Smelie H. The eyes in sarcoidosis. Br. J. Ophthalmol. 1961; 45: 461.
7. Forrester J.V. Sarcoidosis and inflammatory eye disease. Br. J. Ophthalmol. 1992; 76: 193–194.
8. Визель А. А. Саркоидоз. Под. ред. А. А. Визеля. М. 2010: 145 – 158 [Vizel A. A. Sarcoidosis. Under. Ed. A. A. Vizel. M. 2010; 145 - 158. In Russian].
9. Самцов А.В., Илькович М.М., Потеев Н.С. Саркоидоз. СПб.: Невский диалект. 2001: 158 [Samtsov A.V., Ilkovich M.M., Potakeev N.S. Sarcoidosis. St. Petersburg: Nevsky dialect. 2001: 158].
10. Bresnitz E.A. and Strom B.L. Epidemiology of sarcoidosis. Epidem. Rev. 1983; 5: 124 – 156.
11. Rybicki B.A., Maliarik M.J., Major M. et. al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5–year study in a health maintenance organization. Am. J. Epidem. 1997; 145: 234 – 241.
12. Борисов С.Е. Дифференциальная диагностика саркоидоза. Вестник НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова. 1999; 1: 34–39 [Borisov S.E. Differential diagnosis of sarcoidosis. Vestnik of the Institute of Phthisiopulmonology MMA named. I.M. Sechenov. 1999; 1: 34-39. In Russian].
13. Визель А. А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. Вестник современной клинической медицины 2017; 10(5): 66-73 [Vizel A. A., Vizel I.Yu., Amirov N.B. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. Vestnik of modern clinical medicine. 2017; 10 (5): 66-73. In Russian].

14. Гармаш Ю.Ю., Колосовская В.П. Выявление, заболеваемость, распространенность саркоидоза среди населения Москвы: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. 2003; 25 [Garmash Yu.Yu., Kolosovskaya V.P. Identification, incidence, prevalence of sarcoidosis among the population of Moscow. Materials of the VII Russian Congress of phthisiatricians. 2003; 25. In Russian].
15. Siltzbach L.E. Sarcoidosis. Clinical features and management. *Med. Clin. N. Am.* 1967; 51: 513.
16. Ioannis M. and Rootman J. Diverse Clinical Presentations of Orbital Sarcoid. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 144 (5): 769 – 775.
17. Collison J.M., Miller N.R., Green W.R. Involvement of orbital tissues by sarcoid. *Am. J. Ophthalmol.* 1986; 102: 302 – 307.
18. Angi M.R., Cipriani A., Chilosi M. et. al. Asymptomatic ocular sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1985; 2: 124 – 134.
19. James D.G., Neville E., Langley D.A. Ocular sarcoidosis. *Br. J. Ophthalmol.* 1967; 51: 526.
20. Itoh T., Tanaka R., Matsushita H. Heerfordt's syndrome remitting without corticosteroid therapy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 1998; 36 (5): 494 – 497.
21. Stranberg J. *Acta dermat. – venereal.* 1921; 2: 253.
22. Smith J.R., Rosenbaum J.T. A role for methotrexate in the management of non-infectious orbital inflammatory disease. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85(10): 1220 – 1224.
23. Rizzato G., Angi M., Fraioli P. et. al. Uveitis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (6): 1201 – 1205.
24. Насникова И.Ю., Харлап С.И., Анджелова Д.В., Аветисов К.С., Шеголева Т.А., Эксаренко О.В. Основы акустического анализа глаза и особенности формирования ультразвукового диагностического изображения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2010; 4: 32-38 [I.Y. Nasnikova, S.I. Kharlap, D.V. Andgelova, K.S. Avetisov, T.A. Shchegoleva, O.V. Eksarenko. Basics of acoustic analysis of the eye and the features of ultrasound diagnostic imaging. *Kremlin medicine. Clinichesky vestnik.* 2010; 4: 32-38. In Russian].
25. Cook B.E., Jr. Robertson D.M. Confluent choroidal infiltrates with sarcoidosis. *Retinae.* 2000; 20 (1): 1 – 7.
26. Asdourian G.K., Goldberg M.F., and Busse B.J.: Peripheral retinal neovascularization in sarcoidosis. *Arch. Ophthalmol.* 1975; 93: 787.
27. С.Э.Аветисов, С.И. Харлап. Ультразвуковой пространственный анализ состояния глаза и орбиты. *Российский офтальмологический журнал.* 2008; 1: 10 – 16 [S.E. Avetisov, S.I. Kharlap. Ultrasonic spatial analysis of the state of the eye and orbit. *Russian Ophthalmological Journal.* 2008; 1: 10-16. In Russian].
28. Насникова И.Ю., Харлап С.И., Круглова Е.В. Пространственная ультразвуковая диагностика заболеваний глаза и орбиты. М., РАМН, 2004 [I.Y. Nasnikova, S.I. Kharlap, Kruglova E.V. *Spatial ultrasound diagnosis of eye and orbit diseases.* M., 2004. In Russian].
29. Kao S.C., Rootman J. Unusual orbital presentation of dural sarcoidosis. *Can. J. Ophthalmol.* 1996; 3: 195 – 200.
30. Насникова И.Ю., Харлап С.И., Эксаренко О.В., Ващулатова Э.А. Диагностические ориентиры при оценке изменений глаза и тканей орбиты при системном саркоидозе по результатам цифрового акустического исследования. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017; 2(4): 127-135 [I.Y. Nasnikova, S.I. Kharlap, O.V. Eksarenko, E.A. Vashkulatova. Diagnostic guidelines for assessing changes in the eye and tissues of the orbit in systemic sarcoidosis based on the results of a digital acoustic study. *Kremlin medicine. Clinichesky vestnik.* 2017; 2(4): 127-135. In Russian].
31. Cornblath W.T., Elner V., Rolfe M. Extraocular muscle involvement in sarcoidosis. *Ophthalmol.* 1996; 100: 501 – 505.
32. С.И.Харлап, И.Ю. Насникова, А.Г. Маркосян, Т.Н. Сафонова, О. В. Эксаренко, Э.А. Ващулатова. Особенности строения слезной железы в норме и при патологии по результатам пространственного ультразвукового цифрового исследования. *Вестник офтальмологии.* 2011; 127(4): 16-24 [S.I. Kharlap, I.Y. Nasnikova, A.G. Marcosyan, T.N. Safonova, O.V. Eksarenko, E.A. Vashkulatova. Normal and pathological structural features of lacrimal gland based on spatial ultrasound digital examination. *Vestnik oftal'mologii.* 2011; 127 (4): 16-24. In Russian].
33. Karma A. Sarcoidosis of the lacrimal sac [letter]. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 100: 664.
34. Spoor T.C., Kennerdell J.S. Orbital fine needle aspiration biopsy with B scan guidance. *Am. J. Ophthalmol.* 1980; 89: 274 – 277.
35. Каткова Е.А. Диагностический ультразвук. *Офтальмология. Практическое руководство.* М.: ООО «Фирма Стром», 2002. 120 с. [Katkova E.A. *Diagnostic ultrasound. Ophthalmology. Practical guidance.* M. : ООО Firma Strom. 2002. 120 p. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Салихова Алтын Ромазановна/ Salikhova Altyn
dr.salikhova89@gmail.com

Современный подход к лечению острой бронхиальной обструкции и кашля у детей. Обзор литературы

Б.М. Блохин^{1,2}, И.П. Лобушкова^{1,2}

¹ФГБУ «Детский медицинский центр» УД Президента РФ, Москва,
²ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Modern approach to treatment of acute bronchial obstruction and cough in children. Review

B.M. Blokhin^{1,2}, I.P. Lobushkova^{1,2}

¹Children's Medical Center of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,
²Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Аннотация

Нарушение бронхиальной проходимости является одной из основных проблем в педиатрической практике. Причины разнообразны, но в преобладающем большинстве случаев бронхиальная обструкция расценивается как проявление острой респираторной вирусной инфекции или бронхиальной астмы.

Обструкция нижних дыхательных путей является наиболее частой причиной тяжелого течения респираторного заболевания и характеризуется развитием респираторного дистресса. Нарушенная дренажная функция дыхательных путей, снижение местных иммунных процессов обуславливают риск развития затяжного течения воспаления.

Характерным симптомом бронхиальной обструкции является малопродуктивный навязчивый кашель. В статье показана дифференциальная диагностика различных видов кашля и представлен анализ эффективности применения в терапии кашля при бронхиальной обструкции препаратов, которые не только улучшают отхаркивание мокроты, но и обладают клинически доказанным бронхоспазмолитическим и противовоспалительным эффектом, что позволяет, в дополнение к облегчению кашля, устранить сужение дыхательных путей и предотвратить застой мокроты и возникновение одышки.

Терапия бронхообструктивного синдрома у детей должна быть комплексной, с учетом его полиэтиологичности и гетерогенности патогенеза. Рациональное использование современных фармакологических препаратов обеспечивает эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, кашель, бронхиальная обструкция.

Abstract

Violation of bronchial patency is one of the main problems in pediatric practice. The causes are varied, but in the vast majority of cases, bronchial obstruction serves as a manifestation of acute respiratory viral infection or bronchial asthma.

Obstruction of the lower respiratory tract is the most common cause of severe respiratory disease and is characterized by the development of respiratory distress. Disturbed drainage function of the respiratory tract, reduction of local immune processes, is a risk of developing a protracted course of inflammation.

A characteristic symptom of bronchial obstruction is an unproductive, persistent cough. The article shows the differential diagnosis of various types of cough and shows an analysis of the effectiveness of the use in the treatment of cough with bronchial obstruction drugs that not only improve expectoration of sputum but also have clinically proven bronchospasmolytic and anti-inflammatory effect, which, in addition to cough relief, eliminate the narrowing of respiratory ways to prevent stasis and the appearance of dyspnoea.

Therapy of bronchial obstructive syndrome in children is complex, taking into account its polyethiologic and heterogeneity of pathogenesis. Rational use of modern pharmacological drugs ensures the effectiveness of the treatment.

Key words: acute respiratory viral infection, cough, bronchial obstruction

Нарушение бронхиальной проходимости является одной из основных проблем в педиатрической практике. Причины разнообразны, но в преобладающем большинстве случаев бронхиальная обструкция развивается как проявление острой респираторной вирусной инфекции или бронхиальной астмы. До настоящего времени

нет четких данных о распространенности бронхообструктивного синдрома (БОС) при различной бронхолегочной патологии у детей, однако наибольшая частота БОС отмечается у детей дошкольного возраста, что связано с анатомо-физиологическими особенностями организма в этот возрастной период [1].

Частота бронхиальной обструкции, развившейся на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, составляет, по данным разных авторов, от 5 до 40%. У детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом БОС, как правило, развивается чаще, в 30–40% случаев, такая же тенденция имеется и у детей, которые часто, более 6 раз в год, болеют респираторными инфекциями [2].

Необходимо учитывать факторы, предрасполагающие к возникновению нарушений бронхиальной проходимости.

Анатомо-физиологические особенности строения трахеобронхиального дерева (относительно узкие дыхательные пути, значительное развитие кровеносных и лимфатических сосудов, гиперплазия слизистых желез, секреция преимущественно вязкой мокроты, низкий уровень иммуноглобулина А, недостаточная коллатеральная вентиляция, сниженная эластичность легочной ткани) определяют склонность к быстрому поражению слизистой оболочки дыхательных путей у детей [3].

Влияние факторов преморбидного фона на развитие БОС признано большинством исследователей. Это – отягощенный аллергологический анамнез, наследственная предрасположенность к атопии, гиперреактивность бронхов, перинатальная патология, гипотрофия, раннее искусственное вскармливание [4].

Среди факторов окружающей среды, которые могут приводить к развитию обструктивного синдрома, особое значение придается неблагоприятной экологической обстановке и пассивному курению в семье [3].

Термин БОС не может быть использован как самостоятельный диагноз, БОС является гетерогенным по своей сути и может быть проявлением многих заболеваний (табл. 1) [5].

У детей первого года жизни причиной бронхиальной обструкции может быть аспирация, обусловленная нарушением глотания, врожден-

ными аномалиями носоглотки, гастроэзофагальным рефлюксом. Пороки развития трахеи и бронхов, респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, бронхопульмональная дисплазия, внутриутробные инфекции также являются причинами БОС у детей раннего возраста.

Рецидивирующие респираторные инфекции приводят к нарушениям функционального состояния организма, могут обуславливать срыв адаптации и вызывать развитие хронической патологии [6].

Воспаление является одним из основных патогенетических механизмов в развитии бронхиальной обструкции у детей и может быть вызвано инфекционными, аллергическими, токсическими, физическими и нейрогенными воздействиями [7].

Для воспаления респираторного тракта характерно повышение продукции вязкой слизи, что проявляется малопродуктивным кашлем. При этом перистальтические движения мелких бронхов и «мерцание» реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева. Вязкий секрет способствует прилипанию (адгезии) возбудителей респираторных инфекций на слизистых оболочках респираторного тракта, что создает благоприятные условия для развития бактериальной суперинфекции. В свою очередь микроорганизмы и их токсины ухудшают движение ресничек эпителия, нарушают дренажные функции бронхиального дерева, снижают бактерицидные свойства бронхиального секрета и местную иммунологическую защиту дыхательных путей с высоким риском развития затяжного и хронического течения воспалительного процесса. Поврежденный эпителий бронхов имеет повышенную чувствительность рецепторов к внешним воздействиям, что значительно повышает вероятность развития бронхоспазма и бактериальной суперинфекции [8,9].

Степень выраженности обструктивного синдрома во многом определяется клиническими ха-

Таблица 1

Заболевания, протекающие с БОС у детей

| Острые заболевания | Хронические заболевания |
|---|--|
| Острый обструктивный бронхит/острый бронхиолит Аспирация инородных тел (острая фаза) Гельминтозы (аскаридоз, токсокароз, легочная фаза) Бронхиальная астма | Бронхолегочная дисплазия Бронхоэктатическая болезнь Аспирационный бронхит Муковисцидоз Облитерирующий бронхиолит Врожденные пороки развития бронхов и легких Сосудистые аномалии Врожденные пороки сердца с легочной гипертензией Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь |

раактеристиками местной воспалительной реакции. Защитно-приспособительный воспалительный ответ органов дыхания на различные патогенные раздражители может быть чрезмерным и сопровождаться обструкцией дыхательных путей [10].

Развитие местной воспалительной реакции в основном формируется за счет воздействия неблагоприятных факторов внешней среды на тучные клетки, являющиеся продуцентами биологически активных веществ (особенно расположенные в просвете воздухоносных путей). Быстрая спазмогенная реакция, связанная с медиаторами тучных клеток прямого действия, не может в полной мере расцениваться как проявление воспаления – воспалительными являются более поздние реакции, осуществляемые рекрутированными в зону воспаления нейтрофилами, эозинофилами, мононуклеарами и тромбоцитами [11].

Показано, что при инфекционном воспалении нейтрофилы наряду с эозинофилами и макрофагами начинают продуцировать ФАТ, который в свою очередь привлекает эозинофилы. Указанный процесс в литературе образно сформулирован как «самопрогрессирование» воспаления [3].

Помимо гистамина, важную роль в патогенезе воспаления играют медиаторы 2-го типа (эйкозаноиды), генерируемые в процессе ранней воспалительной реакции. Источником эйкозаноидов является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов клеточных мембран. Под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины, тромбоксан и простациклин, а под действием липоксигеназы – лейкотриены. Именно с гистамином, лейкотриенами и провоспалительными простагландинами связаны усиление проницаемости сосудов, появление отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция вязкой слизи, развитие бронхоспазма и, как следствие, формирование клинических проявлений БОС [12].

Отек, связанный с биологически активными веществами (БВВ), подобными гистамину, формируется вследствие образования дефектов в микроваскулярной мембране. У больных отмечено усиление отека слизистой оболочки дыхательных путей ночью с последующим возникновением приступов удушья, что находит объяснение в изменении гормонального статуса в это время суток [11].

Кроме того, в поврежденных тканях синтезируются противовоспалительные цитокины (ИЛ-8 и др.), происходит дегрануляция нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, в результате чего повышается концентрация таких биологически активных веществ, как брадикинин, гистамин, сво-

бодные радикалы кислорода и NO, которые также участвуют в развитии воспаления [13].

Одним из механизмов микроваскулярного просачивания, в частности при бронхиальной астме, является вызванное нейропептидами сокращение эндотелиальных клеток посткапиллярных венул, способных сокращаться благодаря наличию в них волокон актина и миозина [14].

Просачивание плазмы происходит через образующиеся при этом межклеточные щели и базальную мембрану. Просочившаяся в интерстициальное пространство плазма, обладающая гиперосмолярностью, вызывает «сморщивание» эпителиальных клеток слизистой оболочки, расширение межклеточных щелей, что создает условия для последующего выхода плазмы в просвет дыхательных путей.

Одновременно происходит секреция биологически активных веществ и сокращение гладких мышц бронхов. Все перечисленное ведет к гиперреактивности, обструкции и воспалению бронхов [15].

Бронхообструктивный синдром, манифестируя, как правило, на фоне острой респираторной инфекции, может быть проявлением многих патологических состояний, самыми распространенными из которых являются острый обструктивный бронхит, бронхиолит и бронхиальная астма [4].

Классические клинические симптомы бронхообструктивного синдрома могут быть разной степени выраженности в зависимости от степени тяжести. Основными проявлениями БОС являются удлинение выдоха, появление свистящего шумного дыхания. При тяжелом течении характерно развитие приступа удушья, которое сопровождается втяжением уступчивых мест грудной клетки, участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. При физикальном обследовании аускультативно определяются сухие свистящие хрипы, а у детей раннего возраста достаточно часто выслушиваются влажные разнокалиберные хрипы [1].

Характерным симптомом бронхиальной обструкции является малопродуктивный навязчивый кашель.

Смысл и основная задача кашля – освободить дыхательные пути и обеспечить нормальное поступление воздуха в легкие. Кашель – рефлекторная, защитно-приспособительная реакция организма, направленная на выведение из дыхательных путей инородных веществ и/или патологически измененного трахеобронхиального секрета. Одним из патогенетических механизмов развития кашля является образование вязкой трудноотделяемой мокроты [16].

При воспалительном процессе в дыхательных путях при ОРВИ происходит повышение вязкости слизи, что приводит к нарушению дренажной функции. Нарушается мукоцилиарный клиренс, обусловленный функционированием ресничек мерцательного эпителия и оптимальным количеством, качеством и транспортабельностью слизи. В этом случае возникает кашель как экстренный механизм усиления очищающей функции бронхов. В физиологических условиях кашель играет лишь вспомогательную роль в процессах очищения дыхательных путей, так как основными механизмами санации являются мукоцилиарный клиренс и перистальтика мелких бронхов [17].

Воспаление органов дыхания, как правило, сопровождается компенсаторным увеличением слизиобразования. Изменяется и состав трахеобронхиального секрета: уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов (нейтральных и кислых гликопротеинов), что приводит к увеличению вязкости мокроты. Скопление вязкого секрета не только влияет на дренажную функцию дыхательных путей, но и снижает местные иммунные процессы, что обуславливает высокий риск развития затяжного течения воспалительного процесса, а также его хронизации [1,18].

Ликвидации этой патологии способствует рациональное применение средств, улучшающих бронхиальную проходимость [19].

Формирование симптома кашля при воспалительной патологии трахеобронхиального дерева обусловлено раздражением кашлевых рецепторов трахеи и бронхов [17].

Спастический кашель, характерный для бронхиальной астмы, а у детей первых лет жизни сопровождающий обструктивный бронхит или бронхиолит, обычно малопродуктивен, навязчив, часто имеет в конце свистящий обертоны [18].

В случае внезапного появления кашля, в том числе спастического, без признаков ОРВИ, следует подумать и об инородном теле в дыхательных путях, особенно у ребенка, ранее не имевшего спастического кашля. Для него характерен приступ *коклюшеподобного кашля* — навязчивого, но не сопровождающегося репризами. Такой кашель может длиться непродолжительное время, при продвижении инородного тела в более мелкие бронхи кашель может прекратиться [20].

Затяжной кашель (более 2 нед) наблюдается достаточно часто, обычно после перенесенного острого бронхита. Чаще всего он связан не столько с воспалительным процессом как таковым, сколько с постинфекционной гиперпродукцией мокроты и, нередко, с гиперчувстви-

тельностью кашлевых рецепторов. У грудных детей после обструктивного бронхита сохранение гиперсекреции слизи при повышении кашлевого порога обуславливает редкий влажный кашель в течение 4 нед и более; его отличительная особенность — наличие «хрипотцы» — kloчущих звуков в грудной клетке, слышимых на расстоянии, которые исчезают после кашля и возникают вновь по мере накопления мокроты. Мокрота из трахеи и гортани у грудных детей эвакуируется более редкими кашлевыми толчками, когда просвет бронхов будет почти полностью перекрыт. Кашель, связанный с гиперсекрецией, постепенно стихает — как по частоте, так и по интенсивности [21].

При этом следует исключить кашель, связанный с привычной аспирацией пищи вследствие дисфагии — наиболее частой причины затяжного кашля у грудных детей, вскармливаемых как грудью, так и искусственно. Установление факта дисфагии требует обычно наблюдения за процессом кормления, поскольку не всякая мать фиксирует внимание на связи кашля с приемом пищи. Помимо «поперхивания», «закашливания» во время еды, для аспирации пищи характерно появление хрипов, которые быстро исчезают или меняют свою локализацию и интенсивность после кашлевого толчка. При рентгенографии грудной клетки у таких детей обычно выявляется затемнение или усиление легочного рисунка в области верхних долей [18].

Выбор терапии кашля у детей с обструктивным синдромом следует начинать с устранения его причины.

Основные направления терапии кашля при бронхиальной обструкции включают в себя мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов, восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса, противовоспалительной и бронхолитической терапии [22,23].

Классификация лекарственных средств, используемых при лечении кашля у детей, представлена на схеме.

Врач должен уметь управлять кашлем, оптимизировать процесс удаления мокроты, используя рациональные методы терапии. В тех же случаях, когда кашель ведет к удалению мокроты, подавлять его нецелесообразно. Практически лечение кашля как такового требуется лишь в редких случаях, когда он существенно нарушает жизнедеятельность больного [24].

Очевидно, что необходимость в подавлении кашля с использованием истинных противокашлевых препаратов у детей возникает крайне редко при наличии сухого кашля, значительно сни-

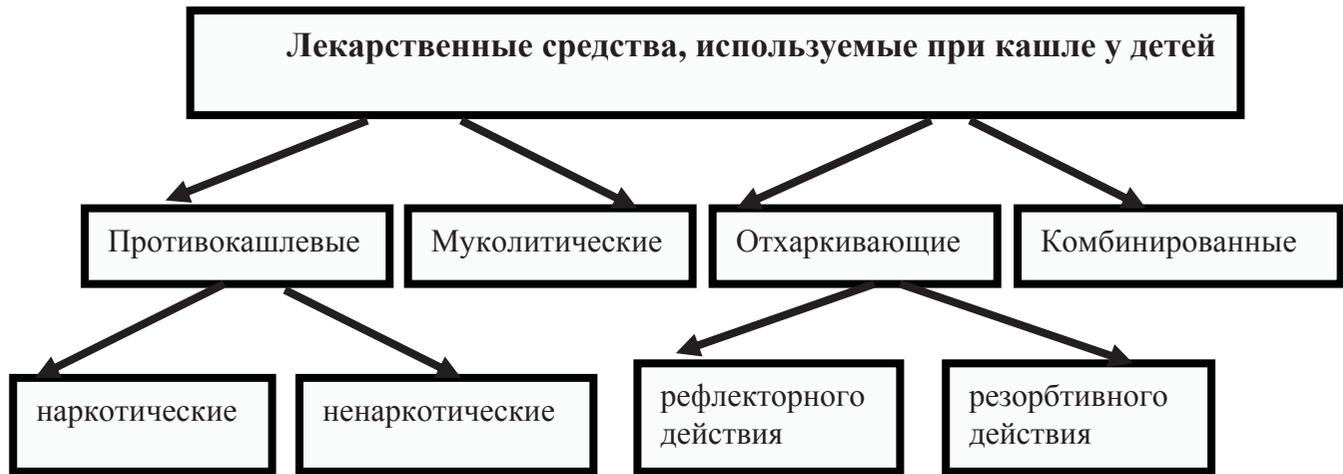


Схема. Классификация лекарственных средств, используемых при кашле у детей.

жающего качество жизни больного. Более того, при наличии у ребенка гиперпродукции вязкого секрета использование противокашлевого препарата может значительно ухудшить дренажную функцию бронхов, увеличить вероятность вторичного инфицирования, усугубить дыхательную недостаточность [25].

Эффективная противокашлевая терапия у детей должна заключаться не в подавлении кашля, а, по сути, в его усилении, при условии перевода кашля из сухого непродуктивного в продуктивный. Это в конечном счете и приводит к улучшению дренажной функции бронхов, восстановлению проходимости дыхательных путей, устранению раздражения слизистой бронхов, прекращению кашлевого рефлекса [26].

У маленьких детей с острым бронхитом даже небольшое количество накопившейся слизи может привести к выраженному сужению дыхательных путей ввиду их изначально гораздо меньшего просвета. Поэтому рекомендуется использовать такие препараты, которые не только улучшают отхаркивание мокроты, но и обладают клинически доказанным бронхоспазмолитическим эффектом, что позволяет, в дополнение к облегчению кашля, устранить сужение дыхательных путей и предотвратить застой мокроты и возникновение одышки [16].

Непродуктивность кашля может быть также обусловлена выраженной гиперреактивностью бронхиального дерева, большой вязкостью мокроты, поверхностным дыханием, нарушением бронхиальной проходимости.

Практикующий врач ежедневно сталкивается с проблемой выбора мукоактивного препарата. В настоящее время существует много препаратов, используемых для лечения кашля. Однако назначение синтетических муколитических препара-

тов требует дифференцированного подхода с учетом нежелательных эффектов каждого из них [27].

При различных воспалительных заболеваниях респираторного тракта, сопровождающихся образованием мокроты, активно используются препараты отхаркивающего действия, которые способствуют эффективному дренажу мокроты, снижают интенсивность кашля и значительно улучшают состояние [28].

В настоящее время в педиатрии все большее применение находят средства растительного происхождения, которые по своему отхаркивающему и муколитическому эффекту не только не уступают синтетическим, но и оказывают еще дополнительно бронхолитическое и противовоспалительное действие [29].

Преимущество растительных препаратов состоит в широком спектре содержащихся биологически активных веществ. Биологически активные вещества растительного происхождения более естественно включаются в обменные процессы ребенка по сравнению с синтетическими. Следствием этого является их лучшая переносимость, редкое развитие побочных эффектов и осложнений [29].

Уровень развития современной фармацевтики дает возможность выпускать фитопрепараты высокого качества, содержащие строго дозированное количество действующих веществ, что обеспечивает гарантированную безопасность и эффективность лечения заболеваний органов дыхания [30].

Фармакологическое действие этих препаратов зависит от вида растения и определяется содержанием в них биологически активных веществ: алкалоидов, гликозидов, сапонинов, флавоноидов, фитонцидов, эфирных масел, кумаринов, дубильных веществ, смол (табл. 2).

Сравнительная эффективность применения растительных средств при заболеваниях органов дыхания

| Препарат | Повышение секреции | Бронхолитическое действие | Противовоспалительное действие | Усиление моторики |
|--------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Корень алтея | + | - | - | + |
| Корень ипекакуаны | + | - | - | ++ |
| Корень солодки | ++ | - | + | + |
| Лист мать-и-мачехи | - | - | + | + |
| Лист подорожника | - | - | + | + |
| Мята | + | + | - | - |
| Первоцвет весенний | +++ | + | + | +++ |
| Плод аниса | + | - | - | - |
| Плющ обыкновенный | ++ | +++ | ++ | ++ |
| Термопсис | + | + | + | - |
| Эвкалипт | + | - | +++ | - |

Издавна при воспалительных заболеваниях дыхательных путей применялся плющ вьющийся. Для изготовления препаратов на основе этого растения используют его сухие листья. Очень важно отметить, что сейчас есть большое количество препаратов с различными экстрактами плюща. При детальном их изучении отмечены значительные различия в содержании БАВ [30]. Проспан® является оригинальным препаратом, разработанным на основе стандартизированного экстракта сухих листьев плюща [5-7], при этом имеется многолетний опыт эффективного применения данного препарата при лечении кашля [31].

Активными ингредиентами сухого экстракта из листьев плюща, входящими в состав препарата, являются тритерпеновые сапонины, которые представлены гедерагенином, α -гедерином и гедеракозидом. Особенно важны для механизма действия α -гедерин и гедеракозид С [32].

Сапонины обладают бактерицидным и отхаркивающим действием. Их отхаркивающее свойство обусловлено усилением секреции слизи, эскалаторной функции мерцательного эпителия и уменьшением вязкости мокроты [28].

Флавоноиды содержатся почти во всех высших растениях, локализуются преимущественно в листьях, цветках и плодах и представляют собой группу биологически активных веществ фенольного характера. В основе их структуры лежит флаван, представляющий собой конденсированную систему бензола и пирана с ароматическим заместителем в пирановом кольце. Изучение биологической активности наиболее широко представленных в природе флавоноидов пока-

зало, что для них характерно противоаллергическое, противовоспалительное, противовирусное, цитопротекторное и антиоксидантное действие. В основе их антиоксидантной активности лежит способность к хелатообразованию с солями железа и высокая способность к переносу электронов, что химически объясняется присутствием большого количества гидроксильных групп в молекуле. Просматривается аналогия в механизме антиоксидантного действия флавоноидов с таковыми витаминов С и Е [33].

Противовоспалительное действие обусловлено способностью тормозить образование медиаторов воспаления – простагландинов и лейкотриенов. Они также принимают участие в активации ряда типов клеток, в том числе базофилов, нейтрофилов, эозинофилов, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, гепатоцитов [29].

Существует мнение, что в фитотерапии более эффективны многокомпонентные препараты. Но монокомпонентные препараты имеют также свои преимущества. При их применении уменьшается риск развития аллергических реакций, есть возможность подбора и своевременной отмены препарата при повышенной чувствительности к тому или иному его компоненту [34].

Исследования, проведенные на клеточных культурах, показали механизм действия сухого экстракта листьев плюща на молекулярном и клеточно-биологическом уровне. Этим подтверждается значение экстракта плюща как рационального фитопрепарата в лечении обструктивных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся продуктивным кашлем [33].

Клинические исследования применения сухого экстракта листьев плюща продемонстрировали значительное улучшение важных параметров функции легких, измеренных с помощью спирометрии и плетизмографии тела, а также улучшение самочувствия пациентов. Эффективность препарата по клиническим, статистическим и спирометрическим показателям была значительно лучше по сравнению с плацебо [13].

В клиническом обзоре рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности Проспана у детей с бронхиальной астмой было проанализировано 5 рандомизированных контролируемых исследований. Исследования, включенные в данный обзор, показали, что препараты листьев плюща улучшают дыхательные функции у детей с бронхиальной астмой [35].

По данным биохимических исследований, выполненных на модели стимуляции человеческих альвеолярных клеток типа II, основной эффект сухого экстракта из листьев плюща состоит в том, что α -гедерин, угнетая эндцитоз β_2 -рецепторов препятствует уменьшению их экспрессии. В результате на поверхности клетки присутствует больше функционирующих рецепторов, и нормальный для организма лиганд β_2 - рецепторов — адреналин может проявлять больший эффект. Таким образом, α -гедерин в стандартизированном экстракте из листьев плюща усиливает сигнал адреналина в дыхательных путях косвенно, через воздействие на β_2 -рецепторы [36].

Регуляция экспрессии рецепторов является основным лимитирующим фактором при медикаментозной терапии хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Высокая терапевтическая эффективность и

хорошая переносимость препарата Проспан® подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. Одно из самых масштабных исследований было проведено в 2002 г. В нем принимали участие 52 478 детей (0—12 лет) с различными заболеваниями бронхолегочной системы [37,38].

Для лечения синдрома острой бронхиальной обструкции в качестве средств экстренной помощи в настоящее время рекомендуется использовать β_2 -агонисты короткого действия [20].

Ответ на данные препараты с учетом полиэтиологичности и гетерогенности патогенеза БОС вариабелен и зависит от имеющегося у пациента заболевания. Так, не существует доказательств эффективности бронходилататоров и глюкокортикостероидов (как ингаляционных, так и пероральных) у пациентов с острым бронхиолитом [5,39].

Необходимо отметить, что согласно международным рекомендациям — Американской академии педиатрии (AAP) и Шотландской межколлегийальной сети обмена рекомендациями (SIGN) — в отношении большинства других широко используемых вмешательств при остром бронхиолите не получено данных о том, что они снижают тяжесть, длительность заболевания, сокращают сроки госпитализации и влияют на исход. В этой связи данные вмешательства не рекомендуются (табл. 3) [40–42].

Ингаляционные бронходилататоры являются препаратами выбора для уменьшения острой бронхообструкции. Это высокоселективные препараты, следовательно, дают быстрый бронходилатирующий эффект при ингаляционном применении, при этом побочные эффекты мини-

Таблица 3

Рекомендации AAP и SIGN по лечению острого бронхиолита

| Препараты | AAP | SIGN |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Ингаляционный альбутерол (сальбутамол) | Нет | Нет |
| Ингаляционный адреналин | Нет | Нет |
| Ингаляционный ипратропия бромид | Нет | Нет |
| Системные кортикостероиды | Нет | Нет |
| Ингаляционные кортикостероиды | Нет | Нет |
| Ингаляционный рибавирин | Не для повседневного применения | Нет |
| Антибиотики | Нет | Нет |
| Кислород | Да, когда SatO ₂ < 90% | Да, когда SatO ₂ < 92% |
| Дыхательная физиотерапия | Нет | Нет |
| Поверхностная назальная аспирация | Да | Да |
| Добавление жидкости | Да, если кормление затруднено | Да, если кормление затруднено |

мальны. Вводятся ингаляционно через небулайзер или дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером. Однако дозированные аэрозольные ингаляторы даже при наличии маски или спейсера не всегда удается использовать у детей раннего возраста.

Для небулайзерной терапии также используются антихолинергические препараты, блокирующие мускариновые M_3 -рецепторы для ацетилхолина, ипратропиум бромид, а через дозированный аэрозольный ингалятор в ингаляционной дозе [20].

Физиологической особенностью детей раннего возраста является наличие относительно небольшого количества β_2 -адренорецепторов, с возрастом отмечается увеличение их числа и повышение чувствительности к действию медиаторов. Чувствительность M -холинорецепторов достаточно высока с первых месяцев жизни. Таким образом, наиболее часто в комплексной терапии БОС у детей раннего возраста используется комбинированный препарат, состоящий из ипратропиума бромида и β_2 -агониста короткого действия фенотерола [3,20].

Теofilлины короткого действия, обладая бронхолитической и в определенной мере противовоспалительной активностью, дают большое количество побочных эффектов, что связано с небольшой «терапевтической шириной» препарата (близость терапевтической и токсической концентрации). Европейским респираторным обществом рекомендуется использование препаратов теofilлина только при мониторинговании его сывороточной концентрации, которая не коррелирует с введенной дозой препарата. В настоящее время теofilлины относятся к препаратам второй очереди и назначаются при недостаточном эффекте β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов.

Воспаление слизистой бронхов является основным звеном патогенеза бронхиальной обструкции, развившейся на фоне респираторной инфекции, поэтому при среднетяжелом и тяжелом течении бронхиальной обструкции у детей требуется назначение топических (ингаляционных) глюкокортикостероидов [20,39].

Один из механизмов, обеспечивающих выраженный терапевтический эффект глюкокортикоидных гормонов при лечении бронхиальной обструкции, связан с их противовоспалительным действием, которое осуществляется путем торможения секреции БАВ эффекторными клетками бронхов и легких [43].

Показано, что ингаляционная терапия кортикостероидами снижает количество эозинофи-

лов в бронхоальвеолярном лаваже, что свидетельствует об уменьшении активности воспаления. Продолжительность терапии ингаляционными кортикостероидами определяется характером заболевания, длительностью и тяжестью течения бронхообструктивного синдрома, эффектом от проводимой терапии [44].

Терапия БОС у детей является комплексной и включает назначение препаратов, улучшающих дренажную функцию бронхов, активную пероральную регидратацию, использование отхаркивающих и муколитических препаратов, массажа, постурального дренажа, дыхательной гимнастики [19].

В заключение необходимо отметить, что бронхообструктивный синдром остается частой патологией, особенно у детей первых лет жизни.

Лечение бронхиальной обструкции и кашля у детей является актуальной, но непростой задачей, требует своевременного проведения дифференциальных схем терапии. Комплексная терапия должна строиться с учетом основных этиологических и патогенетических факторов заболевания, механизмов фармакологического действия лекарственных средств, преморбидного фона и возраста ребенка. Рациональное использование современных фармакологических препаратов обеспечивает эффективность проводимого лечения.

Литература

1. Блохин Б.М. Заболевания органов дыхания у детей. Практическое руководство по детским болезням. Т. 9. Под ред. Б.М. Блохина. М.: ИД Медпрактика, 2007. 616 с. [Blokhin B.M. Diseases of the respiratory system in children. Practical guidance on childhood diseases. Volume 9. Edited by B.M. Blokhina M.: Publishing house Medpraktika - M; 2007. 616 p. In Russian].
2. Делягин В.М. Острые респираторные заболевания у детей. Педиатрия. 2009; 1: 24-32 [Delyagin V.M. Acute respiratory diseases in children. Pediatrics. 2009; 1: 24-32. In Russian].
3. Зайцева О.В. Дифференциальный диагноз бронхообструктивного синдрома у детей. Клиническая и неотложная педиатрия. 2015; 1: 66-75 [Zaitseva O.V. Differential diagnosis of bronchial obstructive syndrome in children. Clinical and emergency pediatrics. 2015; 1: 66-75. In Russian].
4. Зайцева С.В. Особенности терапии бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными инфекциями. Пульмонология и аллергология. 2013; 1: 9-13 [Zaytseva S.V. Features of therapy of bronchoobstructive syndrome in children with acute respiratory infections. Pulmonology and allergology. 2013; 1: 9-13. In Russian].

5. Овсянников Д.Ю., Качанова Д.А. Дифференциальная диагностика и терапия бронхообструктивного синдрома у детей. *Медицинский совет*. 2015; 1: 22-26 [Ovsyannikov D.Yu., Kachanova D.A. Differential diagnosis and therapy of bronchial obstructive syndrome in children. *Medical advice*. 2015; 1: 22-26. In Russian].
6. Блохин Б.М., Делягин В.М., Терещенко М.Н. и др. Особенности развития бронхообструктивного синдрома при острых инфекционных заболеваниях и факторы риска его рецидивирования у детей раннего возраста. *Детская больница*. 2012; 1: 50-59 [Blokhin B.M., Delyagin V.M., Tereshchenko M.N. et al. Features of the development of bronchial obstructive syndrome in acute infectious diseases and risk factors for its recurrence in young children. *Children Hospital*. 2012; 1: 50-59. In Russian].
7. Saglani S., Malmstrom K., Pelkonen A.S. et al. Airway Remodeling and Inflammation in Symptomatic Infants with Reversible Airflow Obstruction. *Am. J. Resp. Crit Care Med*. 2005; 171: 722-727.
8. Самсыгина Г. А., Зайцева О. В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. М., 1999. 36 с. [Samygina G.A., Zaitseva O.V. *Bronchitis in children. Expectorant and mucolytic therapy. A manual for doctors*. Moscow: 1999, 36 p. In Russian].
9. Ainapure SS, Desai A, Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough. *National Study Group report, J. Indian. Med. AAssj*. 2001; 99: 111- 114.
10. Спиридонова Е.А., Феклисова Л.В., Лобушкова И.П. Особенности развития и течения острой дыхательной недостаточности у детей в остром периоде респираторной инфекции. *Детская больница*. 2010; 1(39): 27-37 [Spiridonova E.A., Feklisova L.V., Lobushkova I.P. Features of development and course of acute respiratory failure in children in the acute period of respiratory infection. *Children Hospital*. 2010; 1 (39): 27-37. In Russian].
11. Tillie-Leblond I., de Blic J., Jaubert F. et al. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy*. 2008; 63(5): 533-541.
12. Zhou G., Dada I, Sznajder J. Regulation of alveolar epithelial function by hypoxia. *Eur. Resp. J*. 2008; 31: 1107-1113.
13. Schulte-Michels J., Runkel F., Gokorsch S., Häberlein H. Ivy leaves dry extract EA 575® decreases LPS-induced IL-6 release from murine macrophages. *Pharmazie*. 2016; 71: 158-161.
14. Clara E. Green, Alice M. Turner. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory Research*; 2017. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0505-1/>
15. Drews A.C., Pizzichini M.M., Pizzichini E. et al. Neutro-philic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children. *Allergy*. 2009; 64: 1597-1601.
16. Блохин Б.М. Современный подход к решению проблемы кашля при острых респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 100-104 [Blokhin B.M., *Modern Approach to the Solution of the Problem of Cough in Acute Respiratory Infections in Children. Questions of modern pediatrics*. 2016; 15 (1): 100-104. In Russian].
17. Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *РМЖ. Болезни органов дыхания*. 2011; 23: 3-11 [Okovity S.V., Anisimova N.A. *Pharmacological approaches to antitussive therapy. RMJ. Diseases of the respiratory system*. 2011; 23: 3-11. In Russian].
18. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. М.: ПедиатрЪ, 2012. 480 с. [Tatochenko V.K. *Diseases of the respiratory system in children: a practical guide*. М.: Pediatrician, 2012. 480 p. In Russian].
19. Генне Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и бронхолитические средства в терапии бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей. *Педиатрия*. 2012; 4: 38-43 [Geppe N.A., Malakhov A.B. *Mucolytic and bronchodilators in the treatment of bronchial obstruction in children with acute respiratory viral infection. Pediatrics*. 2012; 4: 38-43. In Russian].
20. Неотложная педиатрия: национальное руководство. Под ред. Б.М. Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 832 с. [Emergency pediatrics: national guideline. Ed. B.M. Blokhin. М.: GEOTAR-Media, 2017. 832 p. In Russian].
21. Shields M.D., Bush A., Everard M. et al. Recommendations for the assessment of cough in children. *British Thoracic Society Cough Guideline Group. Thorax*. 2008; 63: 1-15.
22. Генне Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г. Направление совершенствования терапии кашля у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2010; 5: 89-92 [Geppe N.A., Seliverstova N.A., Utyusheva M.G. *The direction of improving cough therapy in children. Questions practical pediatrician*. 2010; 5: 89-92. In Russian].
23. Ключников С.О. Лечение кашля при ОРВИ у часто болеющих детей. *Русский медицинский журнал*. 2013; 5: 1-4 [Klyuchnikov S.O. *Treatment of cough in ARVI in children with frequent pain. RMJ*. 2013; 5: 1-4. In Russian].
24. Allan G.M., Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ*. 2014; 186(3): 190-199.
25. Блохин Б.М., Лобушкова И.П., Рощина А.К., Кузнецов А.Ю., Мирзоев Т.Х. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей. *РМЖ Педиатрия*. 2015; 3: 3-7 [Blokhin B.M., Lobushkova I.P., Roshchina A.K., Kuznetsov A.Yu., Mirzoev T.X. *Diagnosis, tactics and methods of cough treatment in children. RMJ. Pediatrics*. 2015; 3: 3-7. In Russian].
26. Противокашлевая терапия у детей. Традиционные и нетрадиционные подходы к лечению. Учебное пособие. М.: РГМУ, 2004, 96 с. [Antitussive therapy in children. *Traditional and non-traditional approaches to treatment*.

Moscow: Russian State Medical University, 2004, 96 p. In Russian].

27. Meyer Wegener J., Liebscher K., Hettich M. et al. Ivy versus Ambroxol in chronic bronchitis. A double-blind study to compare the clinical effectiveness and tolerance of dried ivy leaf extract and ambroxol. *Z. Allg. Med.* 1993; 69: 61-66.

28. Зайцева О.В., Степанова И.Г., Клендар Г.А., Мисуренко О.Н. Результаты изучения эффективности Проспана в лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия.* 2006; 5: 77-81 [Zaitseva O.V., Stepanova I.G., Klendar G.A., Misurenko O.N. Results of the study of the effectiveness of Prospan in the treatment of acute respiratory infections in children. *Pediatrics* 2006; 5: 77-81. In Russian].

29. Schulte-Michels J., Keksel C, Häberlein H, Franken S. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NFκB. *Inflammopharmacology.* 2018. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0494-9/>

30. Lang C., Röttger-Lüer P., Staiger C. A valuable option for the treatment of respiratory diseases: review on the clinical evidence of the ivy leaves dry extract EA 575®. *Planta Med.* 2015; 81: 968-974.

31. Cwientzek U, Ottillinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine.* 2011 Oct 15; 18(13): 1105-1109.

32. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T. et al. R-Hederin, but Not Hederacoside C and Hederagenin from *Hedera helix*, Affects the Binding Behavior, Dynamics, and Regulation of 2-Adrenergic Receptors. *Biochemistry.* 2009; 48: (15): 3477-3482.

33. Ярошук Л.Б.. Растительные препараты при кашле у детей: целесообразность применения и клиническая эффективность. *Здоровье Украины.* 2007; 18/1 (10): 66-67 [Yaroshchuk L.B. Herbal preparations for coughing in children: the appropriateness of use and clinical efficacy. *Health of Ukraine.* 2007; 18/1 (10): 66-67. In Russian].

34. Ключко Т.А., Ткаченко О.Я., Вовк Ю.А. Лечение кашля у детей: от разнообразия к логическому выводу. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2014; 3: 77-81 [Klyuchko T.A., Tkachenko O.Ya., Vovk Yu.A. Treatment of cough in children: from diversity to logical conclusion. *Pediatrics. Eastern Europe.* 2014; 3: 77-81. In Russian].

35. Zeil S., Schwanebeck U., Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine

containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. *Phytomedicine.* 2014; 21: 1216-1220.

36. Schulte-Michels J., Wolf A., Aatz S, et al. α-Hederin inhibits G protein-coupled receptor kinase 2-mediated phosphorylation of β₂-adrenergic receptors. *Phytomedicine.* 2016; 23: 52-57.

37. Stauss-Grabo M., Atiye S. et al. Observational study on the tolerability and safety of film-coated tablets containing ivy extract (Prospan® Cough Tablets) in the treatment of colds, accompanied by coughing. *Phytomedicine.* 2011; 18: 433-436.

38. Kraft K. Verträglichkeit von Eteublättertrocken extract im Kindesalter (Tolerability of dry extract of ivy leaves in children). *Z. Phytother.* 2004; 25: 179-181.

39. Зайцева О.В., Бардеников С.И., Зайцева С.В. и др. Современные аспекты патогенетической терапии кашля у детей. *Лечащий врач.* 2010; 2: 25-30 [Zaitseva O.V., Bardenenkov S.I., Zaitseva S.V. et al. Modern aspects of pathogenetic therapy of cough in children. *Lvrach.* 2010; 2: 25-30. In Russian].

40. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006; 118: 1774-1793.

41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. NHS Quality Improvement Scotland [Internet] Available from www.sign.ac.uk [cited January 16, 2009].

42. Barclay L. AAP Update Guidelines on Bronchiolitis in Young Children. *Medscape Medical News.* <http://www.medscape.com/viewarticle/833884>. [Accessed: November 1, 2014]

43. Gauvreau Gail M., Watson Rick M., Jordana Manel et al. Effects of Inhaled Budesonide on Allergen-induced Airway Responses and Airway Inflammation. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1267-1271.

44. Beigelman A., Chipps B., Bacharier L.B. Update on the utility of corticosteroids in acute pediatric respiratory disorders. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 5(36): 332-338.

Для корреспонденции/Corresponding author
Лобушкова Ирина Павловна/ Lobushkova Irina
Lobushkova@list.ru

Актуальные проблемы опухолей почек. Обзор литературы

Г.А. Машин, Е.В. Шпот

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Current problems of renal-cell carcinoma treatment. Review

G.A. Mashin, E.V. Shpot

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Аннотация

Почечно-клеточный рак представляет собой гетерогенную группу опухолей, его выявляемость в последние десятилетия значительно увеличилась. В настоящее время единственным эффективным подходом в лечении является хирургическое удаление опухоли, которое включает в себя радикальную нефрэктомия и органосохраняющие операции. Несмотря на то, что радикальная нефрэктомия является в настоящее время стандартом лечения почечно-клеточного рака, органосохраняющие операции имеют большое количество преимуществ (сохранение паренхимы, высокий уровень абластики, низкая частота ишемических повреждений и послеоперационных осложнений), благодаря которым данный тип вмешательства широко применяется у данной категории больных.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, радикальная нефрэктомия, органосохраняющие операции, энуклеация, энуклеорезекция.

Abstract

Renal-cell carcinoma is a heterogeneous group of malignant tumors, which is characterized by increase of early diagnostics during the last years, owing to the growing utilization of computer tomography. At present the only radical treatment is surgical resection of tumor, which includes radical nephrectomy and organ-sparing approaches. While at present radical nephrectomy is a gold standard of treatment of renal-cell carcinoma, organ-sparing resections demonstrate a number of advantages (sparing of renal parenchyma, high level of ablastics and low frequency of ischemic damage and postsurgical complications), which make that approach widely utilized in that patient population.

Key words: renal-cell carcinoma, radical nephrectomy, organ-sparing surgery, enucleoresection, enucleation.

Почечно-клеточный рак составляет примерно 3% всех случаев злокачественных новообразований у взрослых, в большинстве случаев гистологически эти опухоли представлены светлоклеточной карциномой, хотя в большинстве публикаций по эпидемиологии не проводят различий между гистологическими подтипами почечно-клеточной карциномы [1]. В США ежегодно регистрируется 15,6 случая рака почки на 100 000 мужчин и женщин. В мире распространенность заболевания значительно ниже (4 случая на 100 000 человек в год), наиболее высокая распространенность в Европе, Северной Америке и Австралии. Наименее высокие показатели распространенности регистрируются в Китае, Индии, Японии и Африке [2]. В России в 2015 г. было выявлено 22 846 новых случаев злокачественных новообразований почек, и в настоящее время они занимают 10-е место в структуре онкологической заболеваемости [3]. В последние 10 лет отмечается резкий

рост выявления новых случаев почечно-клеточного рака (в среднем на 0,7% в год), что в значительной степени связано с увеличением числа случайно выявляемых при визуализирующем обследовании опухолей небольшого размера. Смертность ежегодно снижается в среднем на 0,9% в период с 2005 по 2017 г. Пятилетняя выживаемость при раке почки без метастазирования и прорастания составляет в США 92,6%, но резко снижается до 66,7% в случае поражения регионарных лимфоузлов и до 11,7% при метастазировании в отдаленные лимфоузлы. В настоящее время пик заболеваемости попадает на шестое десятилетие жизни, 80% случаев выявляются у пациентов в возрасте от 40 до 69 лет [4].

Выявлены различные негенетические этиологические факторы риска развития почечно-клеточного рака [5]. Наиболее важным доказанным независимым фактором риска является курение; распространенность почечно-клеточного рака у курильщиков

в 2-3 раза выше, чем в общей популяции, и является дозозависимой [6]. Избыточная масса тела также является независимым фактором риска [7]. Артериальная гипертензия является доказанным фактором риска развития почечно-клеточного рака, особенно среди афро-американцев и лиц с протекающей длительное время неконтролируемой гипертонией [8]. Сахарный диабет представляет собой фактор риска развития как почечно-клеточного рака, так и хронической болезни почек.

Клиническая симптоматика

Почечно-клеточный рак длительное время клинически не проявляется, лишь у 10% пациентов заболевание сопровождается классической триадой гематурии, боли в пояснице и формирования пальпируемой опухоли в поясничной области [9]. У пациентов с типичной триадой опухоль обычно обнаруживается на далеко зашедшей стадии. Примерно у 40% больных боль в пояснице или гематурия присутствуют в качестве изолированных симптомов, а в процессе дообследования обнаруживается почечно-клеточный рак. К другим симптомам почечно-клеточного рака относят уменьшение массы тела, гипертонию, ночную потливость, слабость и появление варикоцеле. Следует отметить, что почечно-клеточный рак часто сопровождается паранеопластическим синдромом, включая лихорадку, анемию, гиперкальцемию, эритроцитоз, а также возникновением отложений амилоида типа А и полинейропатии [10].

По мере расширения применения высокотехнологичных визуализирующих методик увеличивается частота выявления опухолей на ранних стадиях, что приводит к улучшению результативности лечения. Так, у 25-35% пациентов почечно-клеточный рак стали выявлять при выполнении визуализирующих обследований по другим показаниям, причем в большинстве таких случаев обнаруживают локализованные опухоли небольшого размера [9].

Диагностика

Основными методами диагностики почечно-клеточного рака являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Предпочтительным методом является тонкослойная КТ почек с контрастным усилением [11–13]. В большинстве случаев такого исследования достаточно для выявления и определения стадии опухоли, а также для планирования операции без дополнительных визуализирующих исследований. МРТ проводят пациентам с имеющимися противопоказаниями или аллергией на рентгеноконтрастные вещества, а также в спорных случаях [14]. Ультразвуковое исследование помогает уточ-

нить архитектуру опухоли (выявление кистозных и плотных областей) [11, 14]. В настоящее время растет роль позитронно-эмиссионной томографии в обследовании и наблюдении пациентов с почечно-клеточным раком, позволяющей определить наличие метастазов или прогрессирования заболевания. Также в последние годы активно применяется методика 3D-моделирования, выполняемая на основе данных компьютерной томографии. С помощью данной методики можно более точно оценить анатомические структуры в зоне развития патологического процесса, что существенно облегчает ориентацию во время операции и дает возможность оценить резектабельность на дооперационном этапе.

Рост применения визуализирующих исследований приводит к тому, что у большей доли пациентов выявляют небольшие (<3-4 см) опухоли почек, которые в 25-30% случаев являются доброкачественными или медленно растущими с низкой степенью злокачественности (до 65% случаев) [15].

Хирургические методы лечения

Несмотря на то, что радикальная нефрэктомия (РН) доказала свою эффективность [16], многие исследователи публикуют результаты нефронсохраняющих операций (НСР), указывающие на адекватность данного подхода, особенно в случаях невозможности выполнения радикальной резекции. Кроме того, многочисленные ретроспективные исследования демонстрируют увеличение выживаемости при нефронсохраняющих операциях в результате сохранения почечной функции [17, 18]. В то же время рандомизированное клиническое исследование Европейской организации по исследованию и лечению рака продемонстрировало снижение общей выживаемости при проведении НСР по сравнению с РН. В то же время выполнение НСР приводило к снижению распространенности умеренно выраженной почечной недостаточности [19].

Н.Е. Czerny впервые описал нефронсохраняющие операции при лечении опухолей почек в 1890 г. [20]. В 1950 г. V. Vermooten предложил локальное удаление периферических окруженных капсулой новообразований почки с захватом определенного объема нормальной паренхимы, окружающей опухоль [21]. Сегодня в соответствии с рекомендациями Европейской урологической ассоциации, НСР является стандартом лечения для опухолей размером <4 см [22].

Целью НСР является резекция опухоли почки с сохранением максимального объема функционирующей паренхимы [23]. На выбор техники оперативного вмешательства оказывают влияние несколько связанных с опухолью факторов, определяемых в процессе визуализирующих исследований,

включая размеры и положение опухоли, глубину ее расположения в тканях органа [24].

Наиболее распространенная техника НСР – пережатие почечной артерии с последующим удалением опухолевой ткани. Временный период пережатия почечных сосудов носит название «периода тепловой ишемии». Безопасный период тепловой ишемии остается предметом дискуссий; обычно говорят о безопасном периоде 20-30 мин [25]. Удаление опухоли и здоровой ткани почки в пределах толщины слоя 1 см может приводить к повышению риска развития осложнений, таких как кровотечение, потенциальное повреждение ворот почки, собирательной системы, необходимости пережатия сосудов почки и увеличения длительности ишемии органа [26].

Когда концепция НСР была впервые предложена, техника включала резекцию здоровой ткани почки толщиной 1 см вокруг опухоли для обеспечения отрицательного хирургического края. По данным разных авторов, опубликованным в последние десятилетия, объем удаления интактной паренхимы почки, окружающей опухоль, может быть ограничен несколькими миллиметрами, без потери онкологической безопасности НСР [27]. Несмотря на то, что средняя толщина безопасного края резекции во многих опубликованных исследованиях составляет от 2,5 до 5,0 мм, в некоторых исследованиях установлено, что минимальная толщина хирургического края может составлять 0-1 мм. Ряд исследователей указывают на отсутствие взаимосвязи толщины хирургического края при НСР опухолей почки небольших размеров и частотой рецидива почечно-клеточного рака [28, 29].

Преимуществом НСР по сравнению с классической резекцией является сохранение почечной функции, что положительно сказывается на выживаемости [30]. F. Bouliere и соавт. демонстрируют преимущества НСР по сравнению с классической резекцией в отношении сохранения почечной функции даже при расширении показаний по сравнению с традиционным порогом в 4 см в диаметре опухоли [31].

При НСР, особенно в случаях единичных опухолей небольшого (<4 см) размера в пределах почки, онкологические исходы сопоставимы с результатами РН на фоне более полного сохранения почечной функции [32]. Это особенно важно у пациентов с единственной функционирующей почкой [33]. У многих пациентов отмечаются явления почечной недостаточности, поэтому НСР позволяет обеспечить повышение качества жизни за счет увеличения периода без проведения диализа с сохранением выделительной функции почек [34]. По некоторым данным, благодаря выполнению НСР удается достичь 5-летней выживаемости на уровне

до 97% [35]. Несмотря на то, что максимальный размер опухоли для выполнения НСР установлен на уровне 4 см, в определенных случаях при тщательном отборе пациентов возможно удаление опухолей размером до 7 см с сохранением органа [22, 36, 37]. При НСР используют техники простой энуклеации и энуклеорезекции [22, 37]. Почечно-клеточные карциномы небольших размеров часто имеют четкие границы и отделены псевдокапсулой. Псевдокапсула не является капсулой в истинном виде и может быть инфильтрирована опухолевыми клетками. Таким образом, удаление опухоли без захвата здоровой почечной паренхимы может привести к неполной резекции с оставлением микроскопических резидуальных опухолей. По этой причине при простой энуклеации опухоли проводят исследование замороженных образцов резекционного края и коагуляцию ложа опухоли [38]. При выполнении энуклеорезекции опухолевую массу отделяют от здоровой ткани с помощью коагуляции, отступив 1-5 мм от псевдокапсулы в сторону здоровой ткани. При простой энуклеации опухоль удаляют методом тупой диссекции по ходу капсулы опухоли, оставляя видимую границу здоровой почечной ткани. Впервые L. Lapini и соавт. опубликовали результаты энуклеации небольших почечно-клеточных опухолей (медиана 2,5 см) в сочетании с коагуляцией опухолевого ложа с использованием спрей-коагуляции или аргона. Период наблюдения за 107 пациентами составил 88,3 мес. Пятилетняя и десятилетняя онкоспецифическая выживаемость составила 99 и 97,8% соответственно. Пятилетняя и десятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 98,1 и 94,7% соответственно [39]. В то же время недавние исследования показали, что энуклеация без абляции опухолевого ложа может обеспечивать сходные результаты в отношении выживаемости [18, 40].

A. Minervini и соавт. опубликовали результаты серии наблюдений пациентов, которым проводили энуклеацию без абляции опухолевого ложа. По данным авторов, у всех пациентов не был получен положительный хирургический край и лишь у 3 (1,8%) из 164 пациентов отмечен местный рецидив, причем только у одного пациента (0,6%) был зарегистрирован истинный местный рецидив в пределах опухолевого ложа [41]. На сегодняшний день в данном исследовании представлена наиболее многочисленная группа последовательно поступивших пациентов, которым проводили энуклеацию опухоли по поводу почечно-клеточного рака без абляции опухолевого ложа.

В ходе исследования, проведенного M. Balasar и соавт. (2015), только у 1 из 72 пациентов, которым была проведена простая энуклеация или энуклеорезекция, отмечалось развитие метастазов/местного

рецидива при положительном хирургическом крае в течение в среднем 40,7 мес наблюдения. Через 2 года у данного пациента, которому выполнялась энуклеорезекция, были обнаружены метастазы в ипсилатеральный надпочечник и контралатеральную почку, гистологически была диагностирована папиллярная почечно-клеточная карцинома [42].

Согласно результатам мета-анализа, проведенного W. Li и соавт. (2014), показатель онкологической смертности при выполнении НСР значительно ниже, чем при резекции почки, у пациентов с почечно-клеточной карциномой на фоне отсутствия значимых различий по частоте рецидивирования опухоли и осложнений [43]. Анализ в подгруппах в рамках данного мета-анализа продемонстрировал сходные результаты с общим анализом, что позволяет предполагать отсутствие влияния размеров опухоли на общие результаты.

Таким образом, современные данные указывают на возможность проведения НСР не только при опухолях размерами <4,0 см, но и при опухолях большего размера. Однако следует принимать во внимание значительное влияние стадии опухоли на выживаемость.

Прогнозирование исходов

На сегодняшний день системы оценки сложности опухолей почки демонстрируют высокую валидность и позволяют планировать хирургическое лечение, прогнозировать время тепловой ишемии, почечную функцию в послеоперационном периоде, агрессивность опухоли и послеоперационные осложнения [44–51].

С целью прогнозирования исходов, а также риска длительной тепловой ишемии или хирургических осложнений при оперативных вмешательствах при опухолях почки в настоящее время применяют три анатомические классификации и системы оценки: нефрометрическую шкалу R.E.N.A.L, индекс Padua и индекс центральности (C-index) [25]. Индекс R.E.N.A.L позволяет определить периоперационное ведение пациентов при опухолях почки [45, 52]. В ходе проведенного исследования частичной роботизированной нефрэктомии была обнаружена сильная положительная корреляция между индексом R.E.N.A.L и временем тепловой ишемии [53]. Для уменьшения объема кровопотери при НСР часто накладывают зажим на почечную ножку. В то же время результаты исследований указывают на возможность тяжелого повреждения тканей почки при периоде тепловой ишемии более 20 мин. Лапароскопические НСР связаны с увеличением продолжительности оперативного вмешательства по сравнению с другими доступами, что может способствовать более продолжительной ишемии почки и не-

обратимому повреждению. R.H. Thompson и соавт. продемонстрировали, что длительный период ишемии у пациентов с единственной почкой оказывает значительное неблагоприятное влияние на почечную функцию [54]. В настоящее время НСР выполняют открытым, лапароскопическим, ретроперитонеоскопическим доступом, а также с применением роботизированных методик, однако ключевым моментом является сохранение функции почки [55]. M. Marszalek и соавт. указывают на уменьшение продолжительности тепловой ишемии почки при открытой НСР по сравнению с лапароскопическим вмешательством при одинаковых показателях кровопотери [56]. S.M. Lucas и соавт. опубликовали исследование, включающее 96 пациентов с опухолями почки, средний размер которых составил 2,3 см, нефрометрический индекс в среднем составил 6. Авторы указывают на сопоставимые показатели сохранения функции, распространенности осложнений и частоты положительного хирургического края для всех трех (робот-ассистированных, лапароскопических, открытых), вариантов проведения операции [57]. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 147 мин в группе НСР открытым доступом, причем продолжительность тепловой ишемии была значительно меньше, чем в других группах (в среднем 12 мин). Объем кровопотери составлял >250 мл.

Исследование, опубликованное M. Balasar и соавт. (2015), включало 72 случая НСР, средний размер опухоли составил 36,8 мм в группе простой энуклеации и 40,4 мм в группе энуклеорезекции. Индекс R.E.N.A.L составил $4,55 \pm 0,87$ и $4,64 \pm 0,78$ соответственно. Средний объем кровопотери в ходе резекции составил $301,4 \pm 157,5$ мл. Пережатие почечной ножки не выполнялось, поэтому орган не подвергался тепловой ишемии [42].

Дооперационные аспекты и измерения, используемые для анатомической классификации (P.A.D.U.A.), а также индекс, оценивающий радиус, экзофитный/эндофитный рост, близость к собирающей системе, переднее/заднее расположение (R.E.N.A.L.), представляют собой системы оценки, включающие сходные компоненты и методологию и позволяющие подробно описать размеры опухоли, ее полярность, расположение, близость к собирающей системе почки. Каждому из оцениваемых компонентов присваивается определенный балл, что позволяет получить непрерывную переменную. Индекс центральности (C-Index) представляет собой совершенно отличную систему, включающую в себя достаточно сложную математическую концепцию, при этом обеспечивающую очень простой с практической точки зрения инструмент для оценки степени центральности расположения опу-

холи на основании соотношения расстояния опухоли от центра почки и радиуса опухоли.

У пациентов с опухолями коркового вещества почки, которым планируется проведение операции, предоперационное планирование и прогноз в значительной степени определяются характеристиками опухоли, такими как размер [58, 59]. Преимуществом применения стандартизированной системы оценки является возможность одновременной оценки нескольких важных переменных для получения более точных совокупных характеристик опухоли. А.Р. Sharma и соавт. (2018) получили доказательства высокой надежности всех трех систем оценки - P.A.D.U.A, R.E.N.A.L и C-Index в когорте пациентов [50]. М.Н. Simmons и соавт. ранее также продемонстрировали высокую надежность и прогностическую ценность C-index на 22 пациентах [60]. Кроме того, авторы обнаружили, что кривая обучения достигается уже на 14 пациентах. Используя когорту из 131 пациента, М.К. Sampalski и соавт. показали, что опухоли более высокой сложности по результатам оценки с использованием C-index были связаны со значительно большей продолжительностью теплой ишемии и последующим снижением скорости клубочковой фильтрации [61].

В небольшой когорте пациентов D. Canter и соавт. продемонстрировали увеличение риска образования мочевых свищей в послеоперационном периоде на 35% после лапароскопической резекции сложных опухолей по оценке с применением шкалы RENAL [44]. V. Ficcaro и соавт. также показали значительный рост числа осложнений при частичной резекции опухолей умеренной и высокой сложности по результатам применения индекса PADUA [62]. Однако, несмотря на потенциальные преимущества, многие хирурги в клинической практике не применяют системы оценки опухоли в связи с тем, что вычисление индекса требует затрат времени, а преимущества систем оценки по сравнению с клинической оценкой дискутабельны.

Заключение

Почечно-клеточный рак представляет собой злокачественную опухоль и является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний, к факторам риска развития которого относят курение, ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет и др. Несмотря на улучшение методов диагностики, заболевание часто выявляется на поздних стадиях в связи с отсутствием ярко выраженной клинической симптоматики.

Основой лечения почечно-клеточного рака является хирургическое удаление опухоли. Традици-

онным методом лечения является радикальная нефрэктомия, однако в настоящее время органосохраняющие операции (резекция и энуклеация почки) находят широкое применение в связи с имеющимися неоспоримыми преимуществами. Выживаемость пациентов при данном типе операций сопоставима с таковой при радикальной нефрэктомии, однако для окончательного решения об оперативном вмешательстве необходимо учитывать размер и стадию опухоли.

Литература

1. Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г., Франк Г.А. Новые подходы к классификации, градации и прогнозу почечно-клеточного рака. *Архив патологии*. 2014; 76(2): 60-70 [Moskvina L.V., Andreeva Y.Y., Malkov P.G., Frank G.A. New approaches to the classification, gradation and prognosis of renal cell carcinoma. *Archive of pathology*. 2014; 76 (2): 60-70. In Russian].
2. Ridge C.A., Pua B.B., Madoff D.C. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol*. 2014; 31: 3-8.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). *Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена*. М., 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). *Moscow Scientific Oncological Institute*. М., 2017. 250 с. In Russian].
4. Pascual D., Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol*. 2008; 782381.
5. Зуков Р.А., Козлов В.В., Шульмин А.В. Анализ факторов риска развития почечно-клеточного рака. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 4: 65-68 [Zukov R.A., Kozlov V.V., Shulmin A.V. Analysis of risk factors for development of renal cell carcinoma. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye (Siberian medical review)*. 2014; 4: 65-68. In Russian].
6. Hara T., Fujimoto H., Kondo T. et al. Active heavy cigarette smoking is associated with poor survival in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma: sub-analysis of the multi-institutional national database of the Japanese Urological Association. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2017; 47(12): 1162-1169.
7. Macleod L.C., Hotaling J.M., Wright J.L. et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the vitamin and lifestyle (VITAL) study. *J. Urol*. 2013; 190: 1657-1661.
8. Shen T., Shu X.O., Xiang Y.B. et al. Association of hypertension and obesity with renal cell carcinoma risk: a report from the Shanghai Men's and Women's Health Studies. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(8): 1173-1180.
9. Lane B.R., Canter D.J., Rini B.I., Uzzo R.G. Cancer of the Kidney. In: Devita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015: 865-884.

10. Hu S., Chang A., Perazella M.A. et al. The nephrologist's tumor: basic biology and management of renal cell carcinoma. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 2227–2237.
11. Kay F.U., Pedrosa I. Imaging of solid renal masses. *Radiol. Clin. North. Am.* 2017; 55: 243–258.
12. Krishna S., Murray C.A., McInnes M.D. et al. CT imaging of solid renal masses: pitfalls and solutions. *Clin. Radiol.* 2017; 72: 708–721.
13. Sankineni S., Brown A., Cieciera M. et al. Imaging of renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* 2016; 34: 147–155.
14. Bagheri M.H., Ahlman M.A., Lindenberg L. et al. Advances in medical imaging for the diagnosis and management of common genitourinary cancers. *Urol. Oncol.* 2017; 35: 473–491.
15. Shinohara N., Abe T. Prognostic factors and risk classifications for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Int. J. Urol.* 2015; 22(10): 888–897.
16. Волкова М.И., Скворцов И.Я., Климов А.В. и др. Сравнительный анализ результатов радикальной нефрэктомии и резекции почки при клинически локализованном почечно-клеточном раке у больных с нормально функционирующей контралатеральной почкой. *Урология.* 2014; 4: 47–54 [Volkova M.I., Skvortsov I.Y., Klimov A.V. Comparative analysis of the results of radical nephrectomy and kidney resection in clinically localized renal cell carcinoma in patients with a normally functioning contralateral kidney. *Urology.* 2014; 4: 47–54. In Russian].
17. Van Poppel H., Sylvester R. Is overall survival not influenced by partial vs radical nephrectomy? *BJU Int.* 2018; 121(3): 319.
18. Zhang M., Zhao Z., Duan X. et al. Partial versus radical nephrectomy for T1b-2N0M0 renal tumors: A propensity score matching study based on the SEER database. *PLoS One.* 2018; 13(2): 193530.
19. Scosyrev E., Messing E.M., Sylvester R. et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur. Urol.* 2014; 65: 372–377.
20. Czerny H.E. Cited by Herczele: Ueber Nierenexstirpation. *Beitr Z Klin.* 1890; 6: 484–486.
21. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the cell carcinoma. *J. Urol.* 1950; 64: 200–208.
22. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur. Urol.* 2015; 67(5): 913–924.
23. Miyamoto K., Inoue S., Kajiwarra M. et al. Comparison of renal function after partial nephrectomy and radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol. Int.* 2012; 89: 227–232.
24. Саяпина М.С., Носов Д.А. Современные подходы к лечению почечно-клеточного рака по материалам VII международной конференции экспертов в области почечно-клеточного рака (CORE, 2016). *Фарматека.* 2016; 8: 10–13 [Sayapina M.S., Nosov D.A. Modern approaches to the treatment of renal cell carcinoma based on the materials of the VII International Conference of Renal Cell Cancer Experts (CORE, 2016). *Farmateka (Pharmatec).* 2016; 8: 10–13. In Russian].
25. Krebs R.K., Andreoni C., Ortiz V. Impact of radical and partial nephrectomy on renal function in patients with renal cancer. *Urol. Int.* 2014; 92: 449–454.
26. Li Q., Guan H., Qin J., Jiang T. Mini-Margin nephron sparing surgery for renal cell carcinoma 4cm or less. *Adv. Urol.* 2010; 2010: 145942.
27. Kang H.W., Lee S.K., Kim W.T. et al. Surgical margin does not influence recurrence rate in pT1 clear cell renal cell carcinoma after partial nephrectomy: A multicenter study. *J. Surg. Oncol.* 2016; 114(1): 70–74.
28. Shuch B., Singer E.A., Bratslavsky G. The surgical approach to multifocal renal cancers: hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. *Urol. Clin. North. Am.* 2012; 39(2): 133–148.
29. Sivarajan G., Huang W.C. Current practice patterns in the surgical management of renal cancer in the United States. *Urol. Clin. North. Am.* 2012; 39(2): 149–160.
30. Charytan D.M., Li S., Liu J., Herzog C.A. Risks of death and end-stage renal disease after surgical compared with percutaneous coronary revascularization in elderly patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2012; 126(11 Suppl 1): 164–169.
31. Bouliere F., Crepel M., Bigot P. et al. Nephron-sparing surgery is superior to radical nephrectomy in preserving renal function outcome in tumors larger than 4 cm. *Prog. Urol.* 2011; 21: 842–850.
32. Комяков Б.К., Замятнин С.А., Попов С.В. и др. Экстракорпоральное хирургическое лечение больных с почечно-клеточным раком. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2014; 4: 53–56 [Komyakov B.K., Zamyatnin S.A., Popov S.V. Extracorporeal surgical treatment of patients with renal cell carcinoma. (*Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova (Newsletter of surgery named after I.I. Grekova).* 2014; 4: 53–56. In Russian].
33. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Воробьев Н.В. и др. Клиническое наблюдение лапароскопической резекции единственной почки по поводу почечно-клеточного рака. *Онкология.* 2014; 3: 70–72 [Alekseev B.Y., Kalpinsky A.S., Vorobiev N.V. et al. Clinical observation of laparoscopic resection of a single kidney for renal cell carcinoma. *Oncology.* 2014; 3: 70–72. In Russian].
34. Kalogirou C., Fender H., Muck P. et al. Long-Term Outcome of Nephron-Sparing Surgery Compared to Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma ≥ 4 cm - A Matched-Pair Single Institution Analysis. *Urol. Int.* 2017; 98(2): 138–147.
35. Sumiyoshi T., Kohno J., Maeno A. et al. Clinical outcomes after non-ischemic partial nephrectomy for clinical T1 renal tumors using soft coagulation versus microwave tissue coagulation. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2014; 105(3): 85–90.
36. Bayrak O., Seckiner I., Erturhan S. et al. Comparison of the complications and the cost of open and laparoscopic radical

- nephrectomy in renal tumors larger than 7 centimeters. *Urol. J.* 2014; 11: 1222-1227.
37. Kumar R., Kapoor A. Current management of metastatic renal cell carcinoma: evolving new therapies. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2017; 11(3): 231-237.
38. Venkatramani V., Swain S., Satyanarayana R., Parekh D.J. Current Status of Nephron-Sparing Surgery (NSS) in the Management of Renal Tumours. *Indian J. Surg. Oncol.* 2017 Jun; 8(2): 150-155.
39. Lapini L., Serni S., Minervini A. et al. Progression and long-term survival after simple enucleation for the elective treatment of renal cell carcinoma: experience in 107 patients. *J. Urol.* 2005; 174: 57-60.
40. Dong W., Gupta G.N., Blackwell R.H. et al. Functional Comparison of Renal Tumor Enucleation Versus Standard Partial Nephrectomy. *Eur. Urol. Focus.* 2017; 3(4-5): 437-443.
41. Minervini A., Serni S., Tuccio A. et al. Local recurrence after tumour enucleation for renal cell carcinoma with no ablation of the tumour bed: results of a prospective single-centre study. *BJU Int.* 2011; 107: 1394-1399.
42. Balasar M., Durmus E., Piskin M.M. et al. Comparison of Non-Hilar Clamping Simple Enucleation and Enucleo-Resection of Exophytic Renal Tumors. *Urol J.* 2015; 12(6): 2410-2416.
43. Li W., Cheng Y., Cheng N. et al. Clinical efficacy of radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery on localized renal cell carcinoma. *Eur. J. Med. Res.* 2014; 19: 58.
44. Canter D., Kutikov A., Manley B. et al. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology.* 2011; 78: 1089-1094.
45. Chen S.H., Wu Y.P., Li X.D. et al. R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Preoperative Risk Factor Predicting the Fuhrman Grade of Clear-Cell Renal Carcinoma. *J. Cancer.* 2017; 8(18): 3725-3732.
46. Draeger D.L., Sievert K.D., Hakenberg O.W. Critical evaluation of the PADUA score in a retrospective analysis of open partial nephrectomy. *Turk. J. Urol.* 2018; 44(3): 208-212.
47. Hayn M.H., Schwaab T., Underwood W. et al. RENAL nephrometry score predicts surgical outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int* 2011; 108: 876-881.
48. Lavalle L.T., Desantis D., Kamal F. et al. The association between renal tumor scoring systems and ischemia time during open partial nephrectomy. *Can. Urol. Assoc. J.* 2012; 6: 1-8.
49. Satasivam P., Sengupta S., Rajarubendra N. et al. Renal lesions with low R.E.N.A.L nephrometry score are associated with more indolent renal cell carcinomas (RCCs) or benign histology: Findings in an Australian cohort. *BJU Int* 2012; 109(Suppl): 44-47.
50. Sharma A.P., Mavuduru R.S., Bora G.O.S et al. Comparison of RENAL, PADUA, and C-index scoring systems in predicting perioperative outcomes after nephron sparing surgery. *Indian J. Urol.* 2018; 34(1): 51-55.
51. Stroup S.P., Palazzi K., Kopp R.P. et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology.* 2012; 80: 151-156.
52. Yasuda Y., Yuasa T., Yamamoto S. et al. Evaluation of the RENAL nephrometry scoring system in adopting nephron-sparing surgery for cT1 renal cancer. *Urol. Int.* 2013; 90: 179-183.
53. Zhou H.J., Yan Y., Zhang J.Z. et al. Role of R.E.N.A.L. Nephrometry Score in Laparoscopic Partial Nephrectomy. *Chin Med. J. (Engl).* 2017; 130(18): 2170-2175.
54. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur. Urol.* 2010; 58: 331-336.
55. Leslie S., Goh A.C., Gill I.S. Partial nephrectomy-contemporary indications, techniques and outcomes. *Nat. Rev. Urol.* 2013; 10: 275-283.
56. Marszalek M., Carini M., Chlostka P. et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *Eur. Urol.* 2012; 61(4): 757-763.
57. Lucas S.M., Mellon M.J., Erntsberger L., Sundaram C.P. A comparison of robotic, laparoscopic and open partial nephrectomy. *JSLs.* 2012; 16: 581-587.
58. Krane L.S., Peyton C.C., Olympio M.A., Hemal A.K. A randomized double blinded placebo controlled trial of sildenafil for renoprotection prior to hilar clamping in patients undergoing robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy. *J. Surg. Oncol.* 2016; 114(7): 785-788.
59. Yang C., Wang Z., Huang S. et al. Retroperitoneal Laparoscopic Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1 Renal Hilar Tumor: Comparison of Perioperative Characteristics and Short-Term Functional and Oncologic Outcomes. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2018 Apr 18. doi: 10.1089/lap.2018.0064.
60. Simmons M.N., Ching C.B., Samplaski M.K. et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J. Urol.* 2010; 183: 1708-1713.
61. Samplaski M.K., Hernandez A., Gill IS., Simmons M.N. CIndex is associated with functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy. *J. Urol.* 2010; 184: 2259-2263.
62. Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur. Urol.* 2009; 56: 786-793.

Для корреспонденции/Corresponding author
 Машин Георгий Андреевич/Mashin Georgiy
 e-mail: george.mashin@gmail.com

Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов. Обзор литературы

Л.С. Круглова, А.В. Осина, А.А. Хотко

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Biological therapy in the treatment of psoriasis: the concept of drugs survival. Review

L.S. Kruglova, A.V. Osina, A.A. Chotko

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), базирующееся на фундаментальных исследованиях этиопатогенеза псориазической болезни, открыло новую эру в терапии псориаза. В клинической практике уже накоплен достаточно обширный опыт применения препаратов биологической терапии, позволяющий проанализировать разные стороны их применения в терапии псориаза. Задачей настоящего обзора литературы является анализ применения ГИБП у больных псориазической болезнью с точки зрения концепции "treat-to-target", а также используя такое понятие, как «выживаемость лекарственного средства». Представлены данные литературы о современных подходах и стратегиях в терапии псориаза. Освещены результаты исследований современных препаратов биологической терапии с точки зрения их клинической эффективности, безопасности и приверженности к терапии у пациентов с псориазом, что позволило сделать соответствующие выводы.

Ключевые слова: псориаз, биологическая терапия, drug survival, treat-to-target, ustekinumab.

Abstract

The creation genetically engineered biologic drugs, based on fundamental studies of the etiology and pathogenesis of psoriatic disease, has opened a new era in the management of psoriasis. Clinical practice has already accumulated significant experience usage of biologics, which allows to analyze different aspects of their usage in the therapy of psoriasis. The present literature review is intended to analyze the use of biologics in patients with psoriatic disease from the point of view of the concept of "treat-to-target", as well as using such a concept as "drug survival". The results of studies of modern biologics in terms of their clinical efficacy, safety and adherence to therapy in patients with psoriasis, allows to draw appropriate conclusions.

Key words: psoriasis, biologic therapy, drug survival, treat-to-target, ustekinumab.

Широко известно, что псориаз является хроническим многофакторным, рецидивирующим заболеванием с ярко выраженными кожными проявлениями, которым, согласно данным разных авторов, страдает от 3 до 7% населения планеты [1]. Установлено, что на долю псориаза средней степени тяжести и тяжелого псориаза приходится около 25% всех случаев заболевания [2], в большинстве из которых требуется применение системных препаратов или фототерапии. Актуальность проблемы лечения псориаза обусловлена прежде всего неуклонным ростом заболеваемости, увеличением удельного веса тяжелых торпидных форм псориаза, наличием коморбидной патологии (псориазический артрит), сопровождающейся также нарушениями функциональных возможностей больных, потерей трудоспособности, ранней инвалидизацией и значительным снижением качества их жизни [3-7].

Именно лечение, конечной целью которого является улучшение качества жизни пациентов, является на сегодняшний день наиболее обсуждаемой и значимой проблемой [8]. Создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), базирующееся на фундаментальных исследованиях этиологии и патогенеза псориазической болезни, открыло новую эру в терапии псориаза. Эти высокоэффективные лекарственные средства представляют собой моноклональные антитела, оказывающие целенаправленное воздействие на патогенетически значимые факторы воспаления за счет высокой специфичности к определенным антигенным мишеням. В клинической практике уже накоплен достаточно обширный опыт применения препаратов биологической терапии, позволяющий проанализировать разные стороны применения ГИБП в свете концепции "treat to target" и понятия «вы-

живаемость лекарственного средства», что и является задачей настоящего обзора литературы. Следует отметить, что среди всех препаратов генно-инженерной терапии наиболее таргетным механизмом действия в отличие от блокаторов ФНО- α обладает устекинумаб.

Терапевтическая стратегия “treat to target” (T2T), «лечение до достижения цели», изначально была разработана для оценки эффективности применения базисной и биологической терапии у пациентов с ревматоидным артритом, однако в настоящее время она получает все более широкое отражение в международных и российских клинических рекомендациях по лечению ряда дерматологических заболеваний [9].

Большое количество ученых называют целью стратегии T2T в отношении псориаза применение пациентами терапии до тех пор, пока не будет достигнут заранее определенный объективный показатель – «цель», “target”. На ежегодном совещании Группы по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) в Нью-Йорке, США в 2014 г., в ходе обсуждения концепции T2T применительно к псориазу была рассмотрена ее потенциальная роль в улучшении результатов лечения, определении конкретных целей лечения псориаза и будущих направлений исследований [10].

В настоящее время предложен ряд объективных показателей активности патологического процесса в свете концепции T2T, включающий индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI), площадь пораженной псориазом кожи (BSA), показатель общей врачебной оценки (PGA) и дерматологический индекс качества жизни (DLQI), а также уровни воспалительных биомаркеров, таких как высокочувствительный С-реактивный белок и гомотеин [11].

По данным Дельфийского консенсусного документа, утвержденного испанскими дерматологами в 2017 г., стратегия T2T была рекомендована к применению в дерматологической практике в отношении терапии псориаза. Целями терапии были названы: обеспечение хорошего терапевтического результата (оцениваемого с помощью индекса PASI); улучшение качества жизни пациентов; контроль над течением коморбидной патологии [12]. Таким образом, концепция T2T сводится к длительному назначению эффективных и безопасных лекарственных средств, обладающих высоким уровнем доказательности в медицине (A, B). Она подразумевает достижение ремиссии либо минимальной активности патологического процесса на максимально длительный период [9]. Препараты, подходящие для достижения целей T2T, должны оказывать таргетное действие в организме, а также де-

монстрировать высокую устойчивость терапии при длительном применении, которая определяется такими факторами, как: высокая клиническая эффективность, особенно в долгосрочной перспективе; приемлемый уровень безопасности; высокая приверженность терапии у пациентов, т.е. обладать высоким уровнем «выживаемости».

«Выживаемость» препарата является комплексным показателем успешной терапии, который зависит от множества факторов, включая эффективность, безопасность, переносимость и комплаентность пациента [13]. Данное понятие может быть определено как «промежуток времени с момента начала терапии до прекращения приема препарата». Недостаточная устойчивость терапии является распространенной и сложной проблемой среди пациентов с хроническими заболеваниями, включая псориаз [14-16]. Частые изменения в рекомендациях по лечению и большое количество проводимых клинических исследований, направленных на разработку новых терапевтических вариантов для решения проблем устойчивости терапии, подтверждают этот факт [14]. Важным прорывом стало развитие биологических методов терапии, доступных для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые в настоящее время широко доступны для пациентов с псориазом, включают ингибиторы TNF- α адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, ингибитор IL-12/23 устекинумаб, а также ингибитор IL-17 секукинумаб. На сегодняшний день установлено, что уровень «выживаемости» биологических препаратов выше по сравнению с топической и традиционной системной терапией псориатической болезни, особенно если речь идет о среднетяжелых и тяжелых формах заболевания [17]. Однако, по данным недавних исследований, внутри группы ГИБП разные препараты демонстрируют разный уровень «выживаемости». Рассмотрим данные литературы касательно групп ГИБП с позиции их клинической эффективности, безопасности и приверженности пациентов к данной терапии в свете понятия «выживаемость лекарственного средства».

Высокую **клиническую эффективность** относят к важнейшим факторам, обуславливающим «выживаемость» препарата. Многочисленными исследованиями показано, что около 67% случаев прекращения приема ГИБП при псориазе происходит именно вследствие потери клинической эффективности [18].

Было проведено 2 крупнейших на сегодняшний день исследований по оценке эффективности ГИБП в лечении псориаза: BADBIR (3523 участника) и DERMBIO (1277 участников).



ВМЕСТЕ К НОВОЙ ЖИЗНИ!

- Высокая эффективность в отношении проявлений псориаза и псориатического артрита^{1-7*}
- Надежный профиль безопасности, подтвержденный временем и практикой⁸⁻¹¹
- Устойчивый эффект и приверженность терапии более 5 лет по данным клинической практики во всем мире¹²⁻¹⁴
- Препарат одобрен к применению у детей с псориазом с 12 лет¹⁵

Janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

Стелара®
(устекинумаб)

*Бляшечный псориаз, псориаз ногтей, дактилиты, энтезиты, спондилиты

1. Leonardi CL, et al. Lancet. 2008;371:1665-74.
2. Rich P et al. Br J Dermatol. 2014 Feb;170 (2):398-407
3. Papp K et al. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):844-54

4. Papp K. et al. Lancet. 2008;371:1675-84
5. Ritchlin CT, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:990-9
6. Kavanaugh A, et al. Arthritis Care Res. 2015;67(12):1739-49
7. Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis. 2016 Nov;75(11):1984-1988.
8. Warren RB, et al. J Invest Dermatol. 2015;135(11):2632-40.

9. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52
10. Papp K, et al. J Drugs Dermatol. 2015;14(7):706-14
11. Kalb RE, et al. JAMA Dermatol. 2015;151(9):961-9.
12. Zveegers J, et al. Br J Dermatol. 2016;175(2):340-7.
13. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52.

14. Vilarasa E, et al. J Am Acad Dermatol. 2016;74:1066-72.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® (Stelara®), ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Электронный ресурс 06.10.2017 URL: <http://gifs.rosminzdrav.ru>

Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09 Торговое название – Стелара®
Международное непатентованное название – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа – псориаза средство лечения. Показания. Бляшечный псориаз. Взрослые пациенты. Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Дети. Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Псориатический артрит. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Противопоказания. Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата, детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»), беременность и лактация, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. Способ применения и дозы. Препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций. Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз.

Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Псориатический артрит. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Дети. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом

| Масса тела | Рекомендованная доза | Форма выпуска |
|--------------------|----------------------|-----------------|
| Менее 60 кг | 0,75 мг/кг* | Флаконы |
| От 60 кг до 100 кг | 45 мг | Шприцы, флаконы |
| Более 100 кг | 90 мг | Шприцы, флаконы |

* – для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг.
Побочные эффекты. Побочные эффекты у взрослых пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 5%) в контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псориатическом артрите были насморк и головная боль. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции верхних дыхательных путей, насморк, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции, ангина, абсцесс, пневмония, diverticulitis, гастроэнтерит и вирусные инфекции. Психические нарушения: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, поражение лицевого нерва. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: ринофарингеальная боль, заложенность носа. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, шелушение кожи, акне, экзfolиативный дерматит, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в спине, миалгия, артралгия. Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, зрительная боль в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд), астения. Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек). Злокачественные опухоли, иммуногенность. Побочные эффекты у детей. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых. Передозировка. Во время проведения клинических исследований пациентам однократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозозамещающей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: исследований не проводилось. Условия хранения: Хранить в оригинальной упаковке в защищенной от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не встряхивать. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58.

PHRU/STE/1117/001

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

По данным регистра применения биологической терапии Британской ассоциации дерматологов BADBIR, устекинумаб отличался наиболее высокой клинической эффективностью по сравнению с другими биологическими препаратами (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб). По сравнению с пациентами, принимавшими адалимумаб, пациенты, получавшие этанерцепт (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,45-1,84) или инфликсимаб (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,16-2,09), чаще прекращали терапию, в то время как пациенты, получавшие устекинумаб, чаще продолжали терапию (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,37-0,62) [19].

Из датского общенационального регистра DERMBIO следует, что при приеме секукинумаба отмечена наиболее высокая частота достижения PASI 100 на 52-й неделе терапии, но в то же время наименьший уровень соотношения выживаемость/устойчивость терапии среди всех ГИБП. Устекинумаб продемонстрировал наиболее высокий уровень соотношения выживаемость/устойчивость терапии среди всех ГИБП. Долгосрочная эффективность (PASI 75, 90, 100 и абсолютное значение PASI \leq 5, 2, и 1) была наиболее высокой для устекинумаба и адалимумаба [20].

Подтверждают эти данные результаты мета-анализа 16 исследований с участием 6905 больных псориазом (2014), целью которого было сравнение эффективности ГИБП. Так, наиболее высокая вероятность достижения ответа PASI 75 к 24-й неделе терапии была отмечена у пациентов, получавших устекинумаб [21].

По результатам исследования, проведенного R. Gniadecki (2015), у 25-30% пациентов, принимавших инфликсимаб в течение 1 года, эффективность терапии снижалась на 30% (по PASI 75) [22].

Вопрос **безопасности** использования ГИБП во многом определяет «выживаемость» биологической терапии. В связи с тем что терапевтическая стратегия T2T предполагает длительное, порой многолетнее применение данного вида системной терапии, характер и частота нежелательных явлений у больных псориазом, выявленных в ходе проведенных исследований, представляют особую значимость [9]. Установлено, что наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема ГИБП, являются инфекции, инфузионные реакции, реакции гиперчувствительности. Также при применении данных препаратов выявлялись злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания, а также ухудшение течения коморбидной патологии. Прием ряда препаратов сопровождается нежелательными явлениями, связанными с их фармакодинамическими особенностями [24].

Так, странами Европы и Северной Америки был составлен международный регистр PSOLAR, целью которого являлась оценка долгосрочной безопасности традиционной системной и биологической терапии у больных псориазом в реальной клинической практике. В регистр PSOLAR к августу 2013 г. было включено 12 000 пациентов, длительность наблюдения за которыми составляла 8 лет. Критериями включения являлись диагноз «псориаз» или «псориатический артрит», а также возраст старше 18 лет. По результатам исследования, частота развития серьезных инфекционных осложнений для отдельных препаратов из расчета на 100 пациенто-лет составила для инфликсимаба 1,3, для адалимумаба 0,52, для этанерцепта 1,47, для устекинумаба 0,83. По частоте развития неоплазий и серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений отмечается преимущество устекинумаба перед другими ГИБП, а также перед традиционными препаратами системной терапии, причем как в общей популяции пациентов, так и среди бионаивных пациентов [23].

По данным регистра DERMBIO, нежелательные явления (преимущественно инфекции) были наиболее частыми в группе пациентов, принимавших секукинумаб, так же как увеличение частоты сердечно-сосудистой патологии в сравнении с другими биологическими препаратами. Сердечно-сосудистые осложнения максимально проявлялись на фоне приема этанерцепта (41,6%) и минимально - при приеме устекинумаба (15,9%) ($p < 0,001$). Также частота развития онкологических новообразований у пациентов, принимавших устекинумаб 5 лет, не превышает ожидаемое расчетное количество для пациентов с псориазом в целом [20].

Одним из важных факторов, характеризующих выживаемость препарата, является **уровень приверженности** пациентов к терапии. Низкая приверженность является причиной увеличения частоты рецидивов, потребности в дополнительных обследованиях, увеличении доз препаратов и госпитализации. По данным литературы, основными причинами снижения приверженности и смены биологической терапии являются: потеря эффективности терапии, безопасность терапии с точки зрения развития побочных эффектов и осложнений, обострение заболевания, недостаточное уменьшение выраженности симптомов, а также высокая частота применения препарата (длительность воздействия разовой дозы).

В отсутствие прямых сравнительных исследований биологических препаратов в долгосрочной перспективе ранее использовался показатель приверженности, совокупно отражающий как эффективность, так и безопасность терапии.

По данным регистра PSOLAR, через 4 года терапии устекинумабом 87% больных продолжили его прием. Инфликсимаб продолжили принимать 53% пациентов, этанерцепт – 48%, адалимумаб – 40% пациентов.

Согласно регистру BADBIR, при терапии устекинумабом удалось достичь наиболее высокого показателя сохранения приверженности препарату при лечении псориаза через 3 года – 75% по сравнению с адалимумабом (59%), этанерцептом (40%) и инфликсимабом (35%) [19].

Не в пользу эффективности препаратов ФНО- α говорят данные, полученные М. Esposito и соавт. (2013). По их результатам, 30% пациентов, получавших терапию ингибиторами ФНО- α , прекратили терапию в течение от 12 до 29 мес лечения вследствие потери эффективности (вторичный отказ) или непереносимости.

Данные, заслуживающие внимания, были получены в исследовании Bluett в 2014 г., в ходе которого была изучена приверженность к применению ГИБП у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от способа введения препарата. Было установлено, что 27% пациентов, которым проводилась терапия ГИБП посредством самостоятельных инъекций с помощью шприц-ручек, как минимум один раз за 6 мес пропустили введение лекарственного средства. Исследователи отмечают возможную взаимосвязь более низкого ответа на терапию, а также потери эффективности с данным режимом применения биологических препаратов. Напротив, введение устекинумаба 1 раз в 12 нед в условиях стационара по сравнению с более частыми самостоятельными инъекциями для других биологических препаратов может способствовать лучшей приверженности к лекарственным средствам и соответственно более высокой эффективности.

Заключение

Обобщая данные литературы, можно сделать вывод, что в свете концепции Т2Т наиболее благоприятным профилем безопасности и эффективности обладает устекинумаб, в том числе в отношении долгосрочной перспективы. Кроме того, устекинумаб характеризуется большой длительностью терапевтического эффекта. Проведенный анализ исследований по оценке безопасности ГИБП продемонстрировал, что терапия устекинумабом ассоциируется с наименьшей частотой развития серьезных инфекций по сравнению с системной терапией и терапией ингибиторами ФНО- α , а также с наиболее высоким показателем приверженности к терапии у пациентов. Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что именно

устекинумаб на сегодняшний день обладает наилучшей «выживаемостью» среди всех биологических препаратов, используемых для системной терапии псориаза.

Литература

1. Кубанова А.А., Николас Д.Ф., Пьюиг Л., Принц Д., Катунина О.Р., Знаменская Л.Ф. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 1: 35-47 [A.A. Kubanova, A.A. Kubanov, J.F. Nikolas, L. Puig, J. Prince, O.R. Katunina, L.F. Znamenskaya. Immune mechanisms of psoriasis. New strategies of biotherapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2010; 1: 35-47. In Russian].
2. R.S. Stern, T. Nijsten, S.R. Feldman et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J. Invest. Derm. Symposium Proc.* 2004; 9 (2): 136–139.
3. Померанцев О.Н., Потеекаев Н.Н. Заболеваемость населения болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013; 6: 4-6 [Pomerantsev O.N., Potekaev N.N. Morbidity of the skin and subcutaneous tissue diseases as a medical and social problem. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2013; 6: 4-6. In Russian].
4. Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann. Rheumat. Dis.* 2009; 68: 1387-1394. doi:10.1136/ard.2008.094946
5. Schmitt J., Rosumeck S., Thomaschewski G. et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Brit. J. Derm.* 2014; 170 (2): 274–303.
6. Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова, С.Н. Кочергин. Итоги работы первой, всемирной конференции по псориазу и псориазическому артриту. *Российский медицинский журнал*. 2006; 14 (15): 1151-1155 [N.G. Kochergin, L.M. Smirnova, S.N. Kochergin. Itogi raboty' Pervoj vsemirnoj konferencii po psoriazu i psoriaticheskomu artritu. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2006; 14 (15): 1151-1155. In Russian].
7. Короткий Н.Г., Полякова, А.А. Современная терапия тяжелых форм псориаза. *Consilium medicum*. 2005; 7(1): 64-67 [Korotky N.G., Polyakova A.A. Modern therapy of severe forms of psoriasis. *Consilium medicum*. 2005; 7(1): 64-67. In Russian].
8. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Пониц Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 6: 32-38 [Sokolovskiy E.V., Kruglova L.S., Ponich E.S. The flaws of total system therapy with biological preparations in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015; 6: 32-38. In Russian].
9. Бакулев А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*.

- положили. 2016; (5): 32-38 [Bakulev A.L. Strategy "treat to target" for patients with psoriasis. Relevant issues to biological therapy persistence. Vestnik dermatologii i venerologii. 2016; (5): 32-38. In Russian].
10. Takeshita J., Armstrong A., Mease P.J., Gelfand J.M. Treat-to-target and Improving Outcomes in Psoriasis: A Report from the GRAPPA 2014 Annual Meeting. *The Journal of Rheumatology*. 2015; 42 (6): 1037-1040. doi 10.3899/jrheum.150128
11. Armstrong A.W., Siegel M.P., Bagel J. et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (2): 290-298.
12. Carretero G., Puig L., Carrascosa J.M. et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J. Derm. Treat.* 2017; 21: 1-13.
13. Esposito M., Gisondi P., Cassano N. et al. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br. J. Derm.* 2013; 169: 666-672.
14. Bewley A., Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J. Eur. Acad. Derm. Venereol.* 2011; 25: 9-14.
15. Augustin M., Holland B., Dartsch D. et al. Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2011; 222: 363-374.
16. Fabbri M., Cantarini L. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF- α agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 862-969.
17. Gisondi P., Tessari G., Di Mercurio M. et al. Retention rate of systemic drugs in patient with chronic plaque psoriasis. *Clin. Derm.* 2013; 1: 8-14.
18. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2017; 12.
19. Warren R.B., Smith C.H., Yiu ZZN. et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR).
20. Egeberg A., Ottosen M.B., Gniadecki R. et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Derm.* 2018; 178(2): 509-519.
21. Puig L., López A., Vilarrasa E., García I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J. Eur. Acad. Derm. Venereol.* 2014; 28 (12): 1633-1653.
22. Gniadecki R., Bang B., Bryld L.E. et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br. J. Derm.* 2015; 172(1): 244-252.
23. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2010; (1): 46-58 [N.V. Chichasova, E.L. Nasonov. Safety of using genetic engineering biological agents in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2010; (1): 46-58. In Russian].
24. Kalb R.E., Fiorentino D.F., Lebwohl M.G. et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015; 151 (9): 961-969.

Для корреспонденции/Corresponding author
Круглова Лариса Сергеевна/Kruglova Larisa
kruglovals@mail.ru