ИЗВѢСТІЯ РОССІЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМІИ

Russian Military Medical Academy Reports

ОСНОВАН В 1900
SINCE

ISSN 2713-2315 (Print)
ISSN 2713-2323 (Online)

ТОМ XLII
VOLUME

НОМЕР 4
ISSUE

2023

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Основан в 1900 г.,
возобновлен в 2016 г.
ISSN 2713-2315 (Print)
ISSN 2713-2323 (Online)

Известия Российской Военно-медицинской академии

2023 Том 42 № 4

16+

https://journals.eco-vector.com/RMMArep

УЧРЕДИТЕЛИ

- Военно-медицинская академия
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н
e-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж
тел.: +7(812) 292-34-84
факс: +7(812) 329-71-18
e-mail: izvestiavmeda@mail.ru
https://journals.eco-vector.com/RMMArep
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

ПИ № ФС 77-77760 от 10.02.2020
Выходит 4 раза в год

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию:
Объединенный каталог «Пресса России»
https://www.pressa-rf.ru
подписной индекс
81571 — на полугодие
81561 — на год

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- CrossRef
- SciLit

Внесен в список журналов, рекомендованных ВАК, с 07.12.2022

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Ген. директор: Е.В. Щепин
Выпускающий редактор: Н.Н. Репьева
Верстка: В.А. Еленин
Формат 60 × 90 1/8. Усл.-печ. л. 18,25.
Тираж 500 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ ЛЕСНИК»
197183, г. Санкт-Петербург, ул. Сабировская, 37, лит. Д
Тел. +7(812) 649-73-09.
E-mail: l-print.spb.ru. Заказ 23115516.
Подписано в печать 10.11.2023
Выход в свет 16.11.2023

© ООО «Эко-Вектор», 2023

ЭКО • ВЕКТОР

Главный редактор
Евгений Владимирович Крюков, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Заместители главного редактора
Е.В. Ивченко, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
В.Н. Цыган, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Выпускающий редактор
А.Е. Коровин, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционная коллегия
В.Г. Акимкин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)
С.С. Багненко, докт. мед. наук, доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия)
В.Ф. Беженарь, докт. мед. наук, профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)
А.Н. Бельских, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
И.В. Бойков, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Е.Б. Брусина, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Кемеровский государственный медицинский университет (Кемерово, Россия)
А.А. Будко, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинский музей (Санкт-Петербург, Россия)
Р.В. Деев, канд. мед. наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
И.С. Железняк, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
И.С. Захаров, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
М.В. Захаров, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
С.Н. Илларионкин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Научный центр неврологии (Санкт-Петербург, Россия)
А.В. Карташев, докт. исторических наук, доцент, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Е.Ф. Кира, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, Группа компаний «МЕДСИ» (Москва, Россия)
О.В. Ковалишена, докт. мед. наук, доцент, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия)
А.В. Козлов, канд. мед. наук, докт. педагог. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Б.Н. Котив, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
П.Е. Крайнюков, докт. мед. наук, канд. военных наук, доцент, Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка (Москва, Россия)
А.А. Кузин, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
М.В. Лазуткин, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Д.С. Лебедев, профессор РАН, докт. мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)
И.В. Литвиненко, докт мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Р.Г. Макиев, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Ю.В. Мирошниченко, докт. фармацевтических наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
О.А. Нагибович, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
А.О. Недошивин, докт. мед. наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)
Д.В. Овчинников, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Одинак, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
И.А. Одинцова, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
К.А. Пашков, профессор РАН, докт. мед. наук, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Н.В. Полунина, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
С.Н. Пузин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва, Россия)
С.В. Сазонов, докт. мед. наук, профессор, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)
Е.И. Саканян, докт. фармацевтических наук, профессор, Центр фармакопеи и международного сотрудничества Научный центр экспертизы средств медицинского применения (Москва, Россия)
А.Б. Селезнев, канд. мед. наук, доцент, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины (Санкт-Петербург, Россия)
А.И. Соловьев, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Д. Ушакова, докт. мед. наук, профессор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Россия)
А.Я. Фисун, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, филиал (Москва, Россия)
Ю.Р. Ханкевич, докт. мед. наук, войсковая часть (Санкт-Петербург, Россия)
Д.В. Черкашин, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
В.С. Чирский, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
М.А. Шаповалова, докт. мед. наук, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань, Россия)
А.М. Шелепов, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
Д.Л. Шукевич, докт. мед. наук, профессор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
Р.И. Ягудина, докт. фармацевтических наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Отв. секретарь
Т.И. Копыленкова, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: https://journals.eco-vector.com/RMMArep. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Established in 1900, resumes issue in 2016

ISSN 2713-2315 (Print)
ISSN 2713-2323 (Online)

Russian Military Medical Academy Reports

2023 Volume 42 Issue 4

https://journals.eco-vector.com/RMMArep

FOUNDERS

- Military Medical Academy
- Eco-Vector

PUBLISHER

Address:
3A, Aptekarskiy lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia
Tel: +7(812)648-83-60,
FAX: +7(812)312-45-72
e-mail: nl@eco-vector.com
https://journals.eco-vector.com

EDITORIAL

Address:
6Zh, Akademika Lebedeva str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia
Tel: +7(812)292-34-84,
FAX: +7(812)329-71-18
e-mail: izvestiavmeda@mail.ru
https://journals.eco-vector.com/RMMArep

Published 4 times a year

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- CrossRef
- SciLit

Reference to
Russian Military Medical Academy Reports
is mandatory

Editor-in-Chief
E.V. Kryukov, Academician of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
Deputy Editors-in-Chief
E.V. Ivchenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
V.N. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
Issuer editor
A.E. Korovin, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
Editorial board
V.G. Akimkin, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)
S.S. Bagnenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia)
V.F. Bezhenar', M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Pavlov First St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)
A.N. Bel'skikh, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
I.V. Boykov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
E.B. Brusina, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)
A.A. Budko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Military Medical Museum (Saint Petersburg, Russia)
R.V. Deev, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, I.I. Mechnikov North-West State Medical University (Saint Petersburg, Russia)
I.S. Zakharov, M.D., D.Sc. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
M.V. Zakharov, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
I.S. Zheleznyak, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
S.N. Illarioshkin, Academician of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Scientific Center of Neurology (Saint Petersburg, Russia)
A.V. Kartashev, D.Sc. (History), Associate Professor, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
E.F. Kira, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, MEDSI Group of Companies (Moscow, Russia)
B.N. Kotiv, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
O.V. Kovalishena, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)
A.V. Kozlov, M.D., Ph.D. (Medicine), D.Sc. (Pedagogical), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
P.E. Kraynyukov, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Ph.D. (Military), P.V. Mandryk Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)
A.A. Kuzin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
M.V. Lazutkin, M.D., D.Sc. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
D.S. Lebedev, Professor of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)
I.V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
R.G. Makiyev, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
Yu.V. Miroshnicnenko, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
O.A. Nagibovich, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
A.O. Nedoshivin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)
D.V. Ovchinnikov, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
M.M. Odinak, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
I.A. Odintsova, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
K.A. Pashkov, Professor of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
N.V. Polunina, academician RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, N.I. Pirogov National medical surgical Center (Moscow, Russia)
S.N. Puzin, academician RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Reabilitology (Moscow, Russia)
S.V. Sazonov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia)
E.I. Sakanyan, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)
A.B. Seleznev, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine (Saint Petersburg, Russia)
A.I. Solov'yov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
N.D. Ushakova, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)
A.Ya. Fisun, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy, branch (Moscow, Russia)
Yu.R. Khankevich, M.D., Ph.D. (Medicine), Military Unit (Saint Petersburg, Russia)
D.V. Cherkashin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
V.S. Chirskiy, Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
M.A. Shapovalova, M.D., D.Sc. (Medicine), Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)
A.M. Shelepov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russia, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)
D.L. Shukevich, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)
R.I. Yagudina, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russia Health Ministry (Moscow, Russia)
Executive Secretary
T.I. Kopylenkova, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

ECO•VECTOR

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: https://journals.eco-vector.com/RMMArep. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher – the Eco-Vector publishing house.

© Eco-Vector, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.Ю. Прокудин, И.В. Литвиненко, К.А. Румянцева, Б.В. Мартынов, М.М. Одинак, Н.В. Цыган, Э.Ю. Клименкова, А.П. Трашков, Д.В. Свистов
Алгоритмы применения противоэпилептических препаратов у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга 337

С.В. Коломенцев, А.В. Коломенцева, П.А. Полежаев, М.С. Ярославцева, А.А. Кирпиченко, А.В. Рябцев, Н.Ю. Полушина, Н.В. Цыган, И.В. Литвиненко
Метод оценки выраженности и мониторинга эффективности лечения невропатического болевого синдрома 349

С.В. Коломенцев, И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган, А.Р. Булатов, А.И. Гайворонский, А.В. Коломенцева, Н.Ю. Полушина, А.В. Рябцев, В.А. Панов, Е.И. Шерматюк, П.А. Полежаев, А.А. Кирпиченко, М.С. Ярославцева
Особенности диагностики, лечения и курации пациентов с невропатическим болевым синдромом травматического генеза 357

А.Ф. Иволгин, А.С. Мазур, И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган, Т.Ю. Авсейцева, В.А. Яковлева
Эпидемиология боли при позвоночно-спинномозговой травме 369

Ю.В. Хлыстов, Н.В. Цыган, С.В. Коломенцев, Е.С. Курасов, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко
Медицинские и социальные последствия синдрома спутанности сознания, развившегося в остром периоде ишемического инсульта 377

И.А. Власова, А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак
Особенности изменения фракционной анизотропии различных отделов головного мозга при прогрессировании болезни Паркинсона 383

А.Ю. Емелин, И.В. Бойков, В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова, К.М. Наумов, П.С. Дынин, И.А. Лупанов
Сравнительная оценка перфузии и метаболизма головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными расстройствами 391

Е.С. Струментова, В.Ю. Лобзин, Д.С. Мальцев, М.А. Бурнашева, М.М. Мосина, А.А. Хасанова, А.Н. Доронина
Оптическая когерентная томография с ангиографией в диагностике болезни Альцгеймера 403

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А.Р. Булатов, Т.А. Колесник, А.А. Бойкова, И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган
Проблемы диагностики и лечения хронического болевого синдрома у пациентов с вариантами строения периферических нервов. Серия клинических случаев 413

И.В. Красаков, И.В. Литвиненко, Д.Е. Дыскин
Использование гибких интервалов введения ботулотоксина типа А у пациента с генерализованной дистонией DYT-THAP1 (DYT6) на фоне отмены глубокой электростимуляции головного мозга в связи с инфицированием места расположения генератора импульсов 421

А.Р. Булатов, И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган, С.Н. Бардаков, А.А. Бойкова, Т.А. Колесник, Л.С. Онищенко
Нодопатии: клиника, диагностика, лечение. Описание клинического случая 427

В.И. Гузева, Ю.А. Еремкина, О.В. Гузева, В.В. Гузева, Д.А. Малеков, В.А. Ведерникова
Речевые нарушения при генетически-детерминированных формах эпилепсии у детей. Клинические наблюдения 437

Е.С. Монгалева, П.А. Любимова, Е.В. Гюлова, Н.О. Деньгина, Г.В. Одинцова
Эпилепсия, эпилептома, хирургия (по данным клинического случая) 445

ОБЗОРЫ

В.О. Никишин, И.В. Литвиненко, К.М. Наумов
Особенности черепно-мозговой травмы вследствие воздействия взрывной волны 451

П.С. Дынин, И.В. Литвиненко, А.Ю. Емелин, А.В. Рубан
Клинические и патологические особенности обмена железа в головном мозге при нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях 459

ИСТОРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.О. Андреева, М.М. Одинак, В.Н. Цыган, И.В. Литвиненко, С.А. Мамаева
Событие I. Развитие восточной медицины в России в XVIII–XIX вв.
Роль ученых Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии. 469

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

M.Yu. Prokudin, I.V. Litvinenko, K.A. Rumyantseva, B.V. Martynov, M.M. Odinak, N.V. Tsygan, E.Yu. Klimenkova, A.P. Trashkov, D.V. Svistov
Antiepileptic therapy algorithms in patients with primary and metastatic brain tumors 337

S.V. Kolomentsev, A.V. Kolomentseva, P.A. Polezhaev, M.S. Yaroslavtseva, A.A. Kirpichenko, A.V. Ryabtsev, N.Yu. Polushina, N.V. Tsygan, I.V. Litvinenko
The method for assessing the severity and monitoring the effectiveness of treatment neuropathic pain syndrome 349

S.V. Kolomentsev, I.V. Litvinenko, N.V. Tsygan, A.R. Bulatov, A.I. Gaivoronsky, A.V. Kolomentseva, N.Yu. Polushina, A.V. Ryabtsev, V.A. Panov, E.I. Sherstyuk, P.A. Polezhaev, A.A. Kirpichenko, M.S. Yaroslavtseva
Features of diagnosis, treatment and curation of patients with neuropathic pain syndrome of traumatic genesis 357

A.F. Ivolgin, A.S. Mazur, I.V. Litvinenko, N.V. Tsygan, T.Yu. Avseitseva, V.A. Yakovleva
Epidemiology of pain in spinal cord injury 369

Yu.V. Khlystov, N.V. Tsygan, S.V. Kolomentsev, E.S. Kurasov, M.M. Odinak, I.V. Litvinenko
Medical and social consequences of confusion syndrome that developed in the acute period of ischemic stroke 377

I.A. Vlasova, A.G. Trufanov, I.V. Litvinenko, M.M. Odinak
Features of changes in fractional anisotropy of different brain parts during the progression of Parkinson's disease 383

A.Yu. Emelin, I.V. Boykov, V.Yu. Lobzin, K.A. Kolmakova, K.M. Naumov, P.S. Dynin, I.A. Lupanov
Comparative assessment of cerebral perfusion and metabolism in patients with Alzheimer's disease and vascular cognitive disorders 391

E.S. Strumentova, V.Yu. Lobzin, D.S. Mal'tsev, M.A. Burnasheva, M.M. Mosina, A.A. Khasanova, A.N. Doronina
Optical coherence tomography with angiography in the diagnosis of Alzheimer's disease 403

CASE REPORT

A.R. Bulatov, T.A. Kolesnik, A.A. Boykova, I.V. Litvinenko, N.V. Tsygan
Problems of diagnosis and treatment of chronic pain syndrome in patients with variants of the structure of peripheral nerves. A series of clinical cases 413

I.V. Krasakov, I.V. Litvinenko, D.E. Dyskin
The use of flexible botulinum toxin type A inter-injection intervals after removal of deep brain stimulation due to infection in patient with DYT-THAP1 (DYT6) 421

A.R. Bulatov, I.V. Litvinenko, N.V. Tsygan, S.N. Bardakov, A.A. Boykova, T.A. Kolesnik, L.S. Onishchenko
Nodopathy: clinic, diagnosis, treatment. Clinical description 427

E.S. Mongaleva, P.A. Lyubimova, E.V. Gyulova, N.O. Den'gina, G.V. Odintsova
Epilepsy, epileptoma, surgery (based on clinical case data) 437

V.I. Guzeva, Yu.A. Eremkina, O.V. Guzeva, V.V. Guzeva, D.A. Malekov, V.A. Vedernikova
Speech disorders in genetically determined forms of epilepsy in children. Clinical observations 445

REVIEW

V.O. Nikishin, I.V. Litvinenko, K.M. Naumov
Features of blast-induced traumatic brain injury 451

P.S. Dynin, I.V. Litvinenko, A.Yu. Emelin, A.V. Ruban
Clinical and pathological features of brain iron metabolism in neurodegerative and demyelinating disorders. 459

HISTORY OF MEDICINE

G.O. Andreeva, M.M. Odinak, V.N. Tsygan, I.V. Litvinenko, S.A. Mamaeva
Event I. The development of oriental medicine in Russia in the XVIII-XIX centuries. The role of scientists of the Imperial Medico-Surgical (Military Medical) Academy 469

УДК 616.831-006-08:615.213
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar480859
Обзорная статья

Алгоритмы применения противоэпилептических препаратов у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга

М.Ю. Прокудин[1], И.В. Литвиненко[1], К.А. Румянцева[2], Б.В. Мартынов[1], М.М. Одинак[1], Н.В. Цыган[1], Э.Ю. Клименкова[1, 3], А.П. Трашков[4], Д.В. Свистов[1]

[1] Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия;
[4] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В настоящее время во всем мире отмечается рост новообразований головного мозга. Эпилепсия и эпилептические приступы выступают одним из ведущих клинических проявлений опухолей головного мозга. Цель исследования — на основании данных литературы разработать алгоритмы применения противоэпилептических препаратов у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга. Поиск осуществлялся по ключевым словам в базах данных eLIBRARY, PubMed. Установлено, что профилактическая терапия противоэпилептическими препаратами у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга не снижает риски возникновения острых симптоматических послеоперационных приступов и развития эпилепсии после операции, в связи с чем терапия противоэпилептическими препаратами профилактически не должна назначаться. По мнению экспертов, при первичных новообразованиях головного мозга такая терапия должна быть инициирована как можно раньше, даже после однократного неспровоцированного эпилептического приступа. При двух и более неспровоцированных эпилептических приступах (с интервалом более 24 ч) обоснован диагноз «эпилепсия» и должна проводиться терапия противоэпилептическими препаратами. Выбор группы этих препаратов осуществляет лечащий врач исходя из типа приступов, возраста и пола пациента, сопутствующих заболеваний, потенциального фармакокинетического их взаимодействия с другими препаратами (с учетом возможной химиотерапии), в частности следует избегать противоэпилептических препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени. Представлены алгоритмы применения таких препаратов при развитии фокального эпилептического приступа во время оперативного вмешательства, развитии острых симптоматических приступов и эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: алгоритмы применения противоэпилептических препаратов; глиомы; неспровоцированный эпилептический приступ; острые симптоматические эпилептические приступы; первичные и метастатические опухоли; химиотерапия; эпилепсия; эпилептический статус.

Как цитировать:
Прокудин М.Ю., Литвиненко И.В., Румянцева К.А., Мартынов Б.В., Одинак М.М., Цыган Н.В., Клименкова Э.Ю., Трашков А.П., Свистов Д.В. Алгоритмы применения противоэпилептических препаратов у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 337–347. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar480859

Рукопись получена: 07.06.2023 **Рукопись одобрена:** 08.10.2023 **Опубликована:** 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar480859
Review Article

Antiepileptic therapy algorithms in patients with primary and metastatic brain tumors

Mikhail Yu. Prokudin[1], Igor' V. Litvinenko[1], Kseniya A. Rumyantseva[2], Boris V. Martynov[1], Miroslav M. Odinak[1], Nikolay V. Tsygan[1], Emma Yu. Klimenkova[1, 3], Aleksandr P. Trashkov[4], Dmitriy V. Svistov[1]

[1] Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[2] N.P. Napalkov State budgetary Healthcare Institution Clinical scientific and practical center for specialized types of medical care (oncology), Saint Petersburg, Russia;
[3] City Hospital N 26, Saint Petersburg, Russia;
[4] National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

ABSTRACT

Up to date the brain tumors incidence keeps growing worldwide. Epilepsy and epileptic seizures are one of the most common clinical features of brain tumors. The aim of the study was to invent the algorithms antiepileptic treatment of patients with primary and metastatic brain tumors based on literature data. We searched eLIBRARY, PubMed databases by keywords. We concluded, that preventive antiepileptic drugs administration in patients with primary or metastatic brain lesions does not lower the risk of acute symptomatic postoperative seizures or epilepsy incidence, and therefore should not be recommended. Experts' opinion states that in patients with brain tumors even one unprovoked seizure makes it feasible to initiate antiepileptic drugs therapy as soon as possible. In case of two or more unprovoked episodes (with over 24 hours difference) the diagnosis of "epilepsy" is legitimate and antiepileptic therapy should be started. The treating physician's choice of antiepileptic therapy is based on type of seizures, age and sex of the patient, the comorbidity and potential antiepileptic drugs pharmacokinetic interactions with other drugs (including chemotherapy), in particular, one should avoid the use of liver microsomal-inducing antiepileptic drugs. The presented algorithms provide the decision-making guidelines in case of intraoperative focal seizures, acute symptomatic seizures and status epilepticus occurrence in early postoperative period.

Keywords: acute symptomatic seizures; antiepileptic drugs usage algorithms; chemotherapy; epilepsy; gliomas; primary and metastatic tumors; status epilepticus; unprovoked epileptic seizure.

To cite this article:
Prokudin MYu, Litvinenko IV, Rumyantseva KA, Martynov BV, Odinak MM, Tsygan NV, Klimenkova EYu, Trashkov AP, Svistov DV Antiepileptic therapy algorithms in patients with primary and metastatic brain tumors. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):337–347. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar480859

Received: 07.06.2023 **Accepted**: 08.10.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эпилепсия и эпилептические приступы являются одним из ведущих клинических проявлений новообразований головного мозга, развиваются при глиальных и метастатических опухолях головного мозга в 51,11 и 24,14 % случаев соответственно [1]. Эпилепсия у пациентов с новообразованиями головного мозга может возникать как до, так и после оперативного лечения. Во время оперативного лечения могут развиваться острые симптоматические эпилептические приступы, в раннем послеоперационном периоде — острые симптоматические эпилептические приступы и эпилептический статус.

Безусловно, увеличение длительности безрецидивного периода и продолжительности жизни является приоритетной задачей, которая решается совместно нейрохирургом, неврологом, онкологом, радиологом, химиотерапевтом и врачами других специальностей. Достижение контроля над эпилептическими приступами также позволяет улучшить качество жизни этой категории пациентов.

Цель исследования — на основании данных, опубликованных в открытых источниках, разработать алгоритмы применения противоэпилептических препаратов (ПЭП) у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования служили статьи научных изданий, опубликованные в базах данных PubMed, PubChem и eLibrary и других открытых ресурсах сети Интернет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К проблемным клиническим вопросам можно отнести:

1. Широкое «профилактическое» назначение ПЭП пациентам с глиомами головного мозга.
2. Является ли однократный неспровоцированный эпилептический приступ у пациента с новообразованием головного мозга основанием для установки диагноза «эпилепсия» и назначения ПЭП.
3. Являются ли два и более неспровоцированных эпилептических приступа у пациента с новообразованием головного мозга основанием для установки диагноза «эпилепсия» и назначения ПЭП.

Первый клинический вопрос — назначение ПЭП с профилактической целью. Анализ материалов, полученных из 86 нейрохирургических центров (16 стран, 5 континентов), показал, что 63 % врачей этих центров практически во всех случаях назначают ПЭП пациентам с опухолями головного мозга полушарной локализации с профилактической целью даже при отсутствии приступов в анамнезе. Продолжительность терапии ПЭП составляла до 7 дней в 25 % случаев, 2 нед — в 16, от 2 до 6 нед — в 21, более 6 нед — в 13 % случаев [2].

В соответствии с отечественными рекомендациями «Первичные опухоли центральной нервной системы» [3] ПЭП назначаются при наличии судорожного синдрома (в т. ч. в анамнезе) или признаков эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ). Профилактическое применение ПЭП в отсутствие эпилептических приступов в анамнезе необязательно [4]. Таким образом, решение о назначении ПЭП принимает лечащий врач.

В соответствии с клиническими рекомендациями Общества нейроонкологов (Society for Neuro-Oncology, SNO) и Европейской ассоциации нейроонкологов (European Association of Neuro-Oncology, EANO) [5] у пациентов с впервые диагностированными первичными или метастатическими опухолями головного мозга, у которых не было приступа, клиницисты не должны назначать ПЭП с целью снижения риска развития приступов (степень доказательства А, уровень доказательности II–III). В отношении пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга, у которых не было приступа и которым планируется хирургическое лечение, недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать назначение ПЭП с целью снижения риска развития приступов в периоперационном периоде (степень доказательства С, уровень доказательности II–III) [5]. Опираются эти положения на целый ряд клинических исследований. В частности, Ansari S.F. et al. [6] на достаточно большой группе пациентов (в исследование вошли 202 пациента из 588 с первичными или метастатическими опухолями головного мозга) было показано, что частота развития приступов после операции в 1,75 раз выше у пациентов, получающих профилактическую терапию ПЭП [6].

Таким образом, профилактическая терапия ПЭП у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга не снижает риски возникновения острых послеоперационных приступов и развития эпилепсии после операции. Поэтому ПЭП не должны назначаться профилактически перед операциями по поводу новообразований головного мозга (рис. 1).

Вторая клиническая ситуация — обоснован ли диагноз «эпилепсия» и показана ли терапия ПЭП при однократном неспровоцированном эпилептическом приступе у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга?

В соответствии с практическим определением, эпилепсия — это заболевание головного мозга, определяемое в том числе следующими условиями: один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива (≥ 60 %) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет [7, 8]. Риск повторения неспровоцированных приступов после однократного неспровоцированного приступа зависит от этиологии, лежащей в основе приступа. Данные риски определены при острых нарушениях

Рис. 1. Алгоритм применения ПЭП у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга

Таблица 1. Экспрессия цистин-глутаматного переносчика (система xCT, SLC7A11) у пациентов с диффузными глиомами головного мозга с наличием и отсутствием эпилептических приступов

Исследуемый показатель	Статистические характеристики	Наличие эпилептических приступов (n = 16)	Отсутствие эпилептических приступов (n = 16)	Значение p
Экспрессия цистин-глутаматного переносчика (система xCT, SLC7A11), %	$M \pm SD$	55,63 ± 18,61	42,50 ± 12,91	ANOVA p = 0,027
	min ÷ max	20 ÷ 80	10 ÷ 60	U-критерий Манна–Уитни, p = 0,033
	Me (LQ; UQ)	50 (45; 75)	40 (40; 50)	

Примечание. *M* — среднее значение, *SD* — стандартное отклонение, min — минимальное значение, max — максимальное значение, *Me* — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Сравнение проводилось с помощью модуля ANOVA и *U*-критерия Манна–Уитни.

мозгового кровообращения в анамнезе — риск повторения составляет 71,5 % (95 %, доверительный интервал 59,7–81,9), при черепно-мозговых травмах в анамнезе — риск повторения 46,6 % (95 %, доверительный интервал 30,4–66,3) [9]. Проследить риски повторения эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов с новообразованиями головного мозга не представляется возможным, что связано как с самим фактом оперативного лечения, так и с ограниченной продолжительностью жизни этих пациентов. Таким образом, с учетом невозможности оценки вероятности повторения приступов диагноз «эпилепсия» в этом случае не может быть вынесен (в соответствии с практическим определением эпилепсии Международной противоэпилептической лиги).

Несмотря на отсутствие оснований для диагностики эпилепсии, у пациентов с новообразованием головного мозга после однократного неспровоцированного эпилептического приступа показана терапия ПЭП. По мнению экспертов из Китайской Народной Республики, при диффузных глиомах головного мозга терапия ПЭП должна быть инициирована как можно раньше после неспровоцированного эпилептического приступа [10]. По нашему мнению, при диффузных глиомах головного мозга это обосновано ввиду глутаматергических механизмов, лежащих в основе развития эпилептических приступов. По данным собственного исследования было установлено, что одним из патогенетических механизмов развития эпилепсии у пациентов с глиомами головного мозга является высокая экспрессия цистин-глутаматного переносчика (система xCT, SLC7A11) и, как следствие, повышение внеклеточного уровня глутамата (табл. 1) [11].

Третий клинический вопрос — обоснован ли диагноз «эпилепсия» и показана ли терапия ПЭП при двух и более неспровоцированных эпилептических приступах?

Утвердительный ответ по диагнозу «эпилепсия» также вытекает из практического определения по следующему условию: по крайней мере два неспровоцированных (или рефлекторных) приступа с интервалом более 24 ч [7, 8]. Безусловно, в таком случае терапия ПЭП показана.

В соответствии с клиническими рекомендациями [4] в России при фокальных формах эпилепсии в режиме монотерапии разрешены к применению: бензобарбитал, вальпроевая кислота, габапентин, зонисамид, карбамазепин, клоназепам, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, примидон, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, эсликарбазепин. Указанные ПЭП имеют различные механизмы действия, а именно блокирующие натриевые каналы, блокирующие кальциевые каналы, активирующие ГАМК-ергическую систему, понижающие активность глутаматергической системы. Выбор группы препарата осуществляет лечащий врач исходя прежде всего из типа приступов, а также возраста и пола пациента, сопутствующих заболеваний, потенциального фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами (с учетом возможной химиотерапии).

В соответствии с практическими рекомендациями по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы, клиническими рекомендациями Общества нейроонкологов (Society for Neuro-Oncology, SNO) и Европейской ассоциации нейроонкологов (European Association of Neuro-Oncology, EANO), клиническими практическими рекомендациями по диагностике и лечению

Таблица 2. Продолжительность жизни у пациентов с глиобластомами в зависимости от факта терапии вальпроевой кислотой

Исследование	ВК/ др. ПЭП	Продолжительность жизни у пациентов, получающих ВК (мес)	Продолжительность жизни у пациентов, не получающих ВК (мес)	Отношение шансов
Weller M. et al., 2011	49/113	17,4	14,4	0,41
Kerkhof M. et al., 2013	108/57	15,9	14,0	0,63
Guthrie G.D. et al., 2013	24/98	13,7	11,6	0,56

Примечание. ВК — вальпроевая кислота.

эпилепсии, связанной с глиомами у взрослых, следует избегать ПЭП, индуцирующих микросомальные ферменты печени (к ним относятся бензобарбитал, карбамазепин, примидон, фенитоин, фенобарбитал, в меньшей степени окскарбазепин, эсликарбазепин) [3]. Это связано с фармакокинетическим взаимодействием и увеличением клиренса химиопрепаратов, что в итоге снижает эффективность химиотерапии [5, 10, 12].

В целом ряде ранних работ было высказано предположение, что назначения вальпроевой кислоты увеличивает продолжительность жизни у пациентов с глиобластомами (табл. 2) [13–16]. Предположительно это связано с ингибированием гистондеацетилазы вальпроевой кислотой.

Однако, по мнению Happold C. et al., назначение препаратов вальпроевой кислоты не оказывает влияние ни на длительность безрецидивного периода, ни на продолжительность жизни [17]. Van der Meer P.B. et al. утверждают, что назначение вальпроевой кислоты совместно с темозоломидом сопряжено с более высоким риском гематологических побочных эффектов, а также повышением массы тела и тремором [18]. Помимо этого, применение вальпроевой кислоты может приводить к гипокоагуляции во время оперативного вмешательства вследствие тромбоцитопении, снижения уровня фибриногена, а также при дефиците фактора коагуляции XIII [19].

Предметом интереса исследователей уже продолжительное время является возможный противоопухолевый эффект некоторых ПЭП при одновременном применении стандартных схем химиотерапии. По данным оценки противоопухолевого эффекта четырех ПЭП на клеточных линиях, лучший результат показал перампанел по сравнению с карбамазепином, вальпроевой кислотой и леветирацетамом [20].

Необходимо учитывать, что у части пациентов с глиомами головного мозга происходит формирование фармакорезистентного течения эпилепсии. По данным Correia C.E. et al., фармакорезистентность наблюдается у 22 % пациентов при наличии мутации IDH1/2 и у 12 % пациентов при отсутствии данной мутации (IDH wildtype). По результатам собственных исследований установлено, что присутствие мутаций в генах IDH1/2 ассоциировано с локализацией глиальных опухолей в лобной и теменной долях головного мозга и с клиническими прогностическими факторами: более молодым возрастом начала заболевания, присутствием в клинической картине эпилептических приступов [22]. Для пациентов с наличием мутаций IDH1/2 характерно более благоприятное течение заболевания (более высокие длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни).

В соответствии с общепринятым мнением, при проведении политерапии следует комбинировать ПЭП с различными механизмами действия, чтобы повысить эффективность и избежать увеличения риска возникновения нежелательных явлений. В связи с большим выбором ПЭП при переходе на политерапию необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические особенности назначаемых ПЭП. В качестве дополнительного средства взрослым пациентам с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (фокальными эпилептическими приступами с нарушением и без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) рекомендуется назначать бриварацетам, вальпроевую кислоту, габапентин, зонисамид, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, топирамат [7].

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в схемах лекарственной терапии глиом могут быть использованы темозоломид, ломустин, винкристин, прокарбазин, бевацизумаб, иринотекан, этопозид, цисплатин, дабрафениб, траметиниб, вемурафениб в монорежиме и в различных комбинациях в зависимости от профиля опухоли [4].

Стандартным режимом первой линии терапии для глиом II–III степеней злокачественности является схема PCV (ломустин 100 мг/м^2 внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 8-й дни + прокарбазин 60–75 мг/м^2 внутрь в 8–21-й дни, цикл 6–8 нед). Согласно данным ряда исследований [23, 24], схема PCV, включающая производные нитрозомочевины, ассоциируется с достаточно высокой встречаемостью гематологической токсичности на фоне приема ПЭП. В публикации King P.D. et al. отмечена роль прокарбазина в развитии гепатотоксичности, поскольку препарат метаболизируется с участием в том числе микросомальных ферментов печени [25]. Другой компонент схемы — винкристин — также способен вызывать гепатотоксичность, однако значительно реже [26].

Схемой первой линии терапии глиом высокой степени злокачественности является темозоломид в режиме монохимиотерапии 150–200 мг/м^2 внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), 6–12 циклов [27]. Темозоломид — противоопухолевый препарат алкилирующего вида действия, производное тетразина [28]. Гематологическая токсичность — это самый частый побочный эффект темозоломида, ограничивающий его длительное применение. Основными проявлениями миелосупрессии у этих пациентов являются тромбоцитопения и нейтропения [29, 30]. Комбинация с вальпроевой кислотой, которая является ингибитором цитохрома P450, увеличивает гематологическую токсичность. Таким образом, совместное применение темозоломида и вальпроевой кислоты требует более тщательного мониторинга уровня тромбоцитов.

Схемой, чаще всего используемой в терапии глиом при продолженном росте, является комбинация бевацизумаба в дозировке 10 мг/кг с иринотеканом 125 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 15-й дни цикла. Бевацизумаб — моноклональное антитело против сосудистого эндотелиального фактора роста (anti-VEGF), показывает хорошие результаты в терапии продолженного роста глиом и постлучевого отека [31]. Самыми частыми побочными эффектами бевацизумаба являются общая слабость, протеинурия и склонность к артериальной гипертензии [32]. Не отмечается наличия лекарственного взаимодействия между бевацизумабом и ПЭП, являющимися индукторами микросомальных ферментов печени [33]. С другой стороны, второй компонент этого протокола — иринотекан — очень чувствителен к изменениям метаболизма. Параллельное применение энзим-индуцирующих ПЭП негативно сказывается на фармакокинетике иринотекана, приводя к значительному снижению эффективности терапии или усиливая его токсичность [34, 35].

Реже применяется схема с использованием ингибиторов BRAF и MEK — дабрафениб + траметиниб или вемурафениб + траметиниб. Вемурафениб и дабрафениб метаболизируются посредством CYP3A4, а значит, на их фармакокинетику будут влиять индукторы или ингибиторы микросомальных ферментов печени [36]. В связи с тем что эта схема применяется только у пациентов с глиомами с выявленной мутацией BRAF V600, на сегодняшний день опубликовано недостаточно данных об их лекарственном взаимодействии, подтвержденном клиническим исследованиями.

Таким образом, при назначении ПЭП необходимо учитывать их фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие с химиотерапевтическими препаратами.

Алгоритмы применения ПЭП в нейроонкологической практике имеют особенности при развитии острых симптоматических эпилептических приступов во время операции, острого симптоматического эпилептического приступа в раннем послеоперационном периоде, а также эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде.

Прямая корковая стимуляция во время операции с целью определения функционально значимых зон головного мозга непосредственно во время оперативного лечения может приводить к развитию фокальных эпилептических приступов, их частота составляет 3,2–15,5 %. Факторами риска являются молодой возраст, локализация опухоли в лобной доле головного мозга (дополнительной моторной области), наличие приступов до оперативного лечения, политерапия ПЭП, наличие IDH1-мутации. Желательно использовать интраоперационный нейрофизилогический мониторинг (ЭЭГ) для более раннего выявления начала эпилептического приступа.

Алгоритм действий при развитии фокального эпилептического приступа: нейрохирургом должна быть прекращена электростимуляция, также он должен орошать кору головного мозга холодным раствором Рингера или физиологическим раствором (степень доказательства B, уровень доказательности IIb), если приступ повторяется, используются инъекционные формы бензодиазепинов [10].

Если приступы развиваются в течение 7 дней после операции, то они являются острыми симптоматическими эпилептическими приступами (синоним — «ранние послеоперационные приступы»). Диагностические мероприятия: электрокардиография, общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, оценка функции печени и почек), исследование уровня электролитов, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга с целью исключения внутричерепного кровоизлияния и ишемического инсульта, ЭЭГ-мониторинг. Купирование приступа осуществляется назначением инъекционных форм бензодиазепинов либо других внутривенных форм ПЭП (вальпроевая кислота, леветирацетам, лакосамид). В настоящее время отсутствуют клинические исследования, определяющие продолжительность терапии ПЭП после острого симптоматического эпилептического приступа в раннем послеоперационном периоде у пациентов с глиальными и метастатическими опухолями головного мозга. Тем не менее в этом случае в соответствии с клиническими практическими рекомендациями по диагностике и лечению эпилепсии, связанной с глиомами у взрослых [10], а также рекомендациями Корейского общества нейроонкологов (Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO)) [37] терапия ПЭП должна проводиться в течение 3 мес.

Наиболее грозным состоянием является развитие симптоматического эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде [38]. По семиологии он может протекать с преобладанием двигательных симптомов (тонико-клонический, миоклонический, фокальный моторный и др.) и без преобладания двигательных симптомов (бессудорожный эпилептический статус). В нашей клинической практике наиболее часто встречался симптоматический эпилептический статус с преобладанием

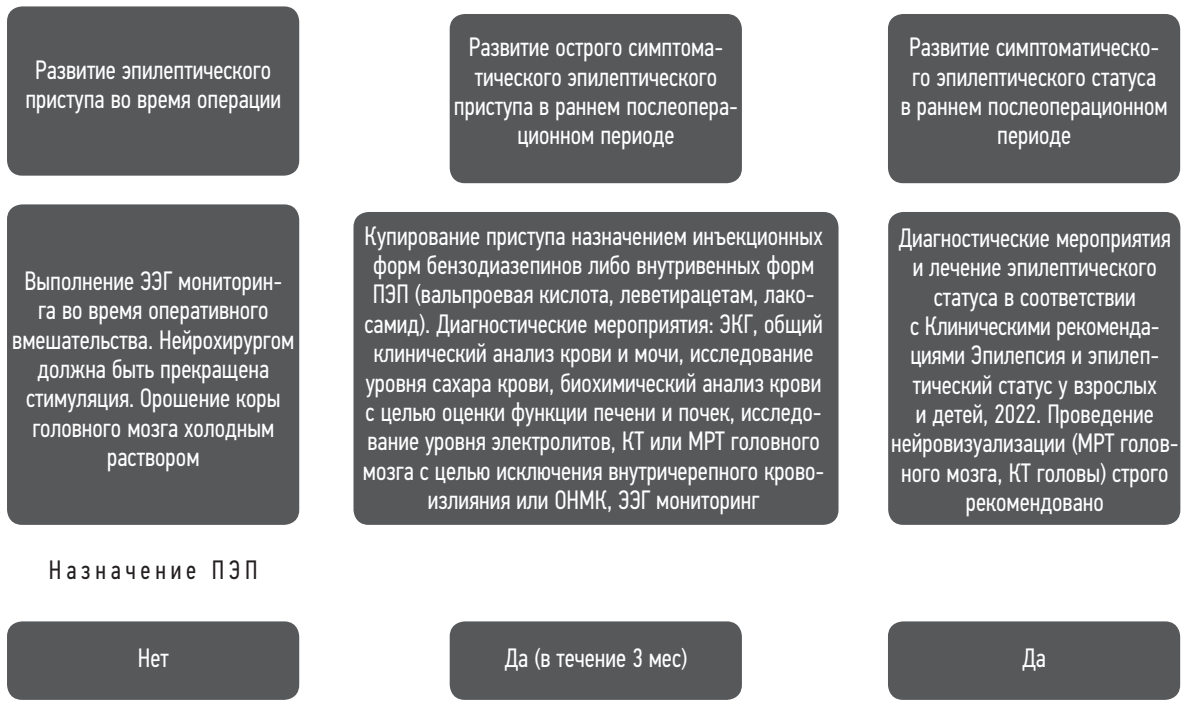


Рис. 2. Алгоритм действий и назначения ПЭП у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга при развитии эпилептического приступа или эпилептического статуса

двигательных симптомов в виде периорального миоклонуса. Алгоритм диагностики и лечения соответствует клиническим рекомендациям «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» [7].

ВЫВОДЫ

По результатам обзора литературы предлагаются следующие алгоритмы назначения ПЭП у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга, представленные на рис. 1, 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с первичными и метастатическими новообразованиями головного мозга:

1) при отсутствии эпилептических приступов — ПЭП не должны назначаться с профилактической целью;

2) при однократном неспровоцированном эпилептическом приступе — необходимо назначение ПЭП;

3) при повторных неспровоцированных эпилептических приступах (с интервалом более 24 ч) — обоснован диагноз «эпилепсия» и необходимо назначение ПЭП;

4) в периоперационном периоде алгоритм действий различается в зависимости от сроков развития эпилептического приступа или эпилептического статуса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прокудин М.Ю., Одинак М.М., Литвиненко И.В., и др. Клинико-морфологические факторы риска развития эпилепсии у больных с глиальными и метастатическими опухолями головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 11. С. 22–28. DOI: 10.17116/jnevro202012011122

2. Dewan M.C., Thompson R.C., Kalkanis S.N., et al. Prophylactic antiepileptic drug administration following brain tumor resection: results of a recent AANS/CNS Section on Tumors survey // J. Neurosurg. 2017. Vol. 126, No. 6. P. 1772–1778. DOI: 10.3171/2016.4. JNS16245

3. Кобяков Г.Л., Бекяшев А.Х., Голанов А.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7, № 3S2. С. 77–92. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-77-92

4. Улитин А.Ю., Мацко М.В., Кобяков Г.Л., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей

центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. 2022. Т. 12, № 3s2. С. 113–140. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140
5. Walbert T., Harrison R.A., Schiff D., et al. SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors // Neuro Oncol. 2021. Vol. 23, No. 11. P. 1835–1844. DOI: 10.1093/neuonc/noab152
6. Ansari S.F., Bohnstedt B.N., Perkins S.M., et al. Efficacy of postoperative seizure prophylaxis in intra-axial brain tumor resections // J. Neurooncol. 2014. Vol. 118, No. 1. P. 117–122. DOI: 10.1007/s11060-014-1402-9
7. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. Утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 16.08.22. Доступен по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_1?ysclid=lid2g3qipu593990056 (дата обращения 07.06.2023.).
8. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // Epilepsia. 2014. Vol. 55, No. 4. P. 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550
9. Hesdorffer D.C., Benn E.K., Cascino G.D., et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure // Epilepsia. 2009. Vol. 50, No 5. P. 1102–1108. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
10. Liang S., Fan X., Zhao M., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy // Cancer Med. 2019. Vol. 8, No. 10. P. 4527–4535. DOI: 10.1002/cam4.2362
11. Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Яковенко А.И., и др. Роль экспрессии глутамин-синтетазы и транспортера цистин/глутамата (SLC7A11, xCT) в патогенезе развития эпилепсии у пациентов с супратенториальными глиомами головного мозга // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022. Т. 14, № 2. С. 204–213. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.118
12. Villikka K., Kivistö K., Mäenpää H., et al. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors // Clin. Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 66, No. 6. P. 589–593. DOI: 10.1053/cp.1999.v66.103403001
13. Weller M., Gorlia T., Cairncross J.G., et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma // Neurology. 2011. Vol. 77, No. 12. P. 1156–1164. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822f02e1
14. Kerkhof M., Dielemans J.C., van Breemen M.S., et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme // Neuro Oncol. 2013. Vol. 15, No 7. P. 961–967. DOI: 10.1093/neuonc/not057
15. Guthrie G.D., Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme // J. Neurosurg. 2013. Vol. 118, No. 4. P. 859–865. DOI: 10.3171/2012.10.JNS12169
16. Vecht C.J., Kerkhof M., Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management // Oncologist. 2014. Vol. 19, No. 7. P. 751–759. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0060
17. Happold C., Gorlia T., Chinot O., et al. Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34, No. 7. P. 731–739. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6563
18. Van der Meer P.B., Dirven L., Fiocco M., et al. First-line antiepileptic drug treatment in glioma patients with epilepsy: Levetiracetam vs valproic acid // Epilepsia. 2021. Vol. 62, No. 5. P. 1119–1129. DOI: 10.1111/epi.16880
19. Kumar R., Vidaurre J., Gedela S. Valproic Acid-Induced Coagulopathy // Pediatr. Neurol. 2019. Vol. 98. P. 25–30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019
20. Yagi C., Tatsuoka J., Sano E., et al. Antitumor effects of antiepileptic drugs in malignant glioma cells // Oncol. Rep. 2022. Vol. 48, No. 6. P. 216. DOI: 10.3892/or.2022.8431
21. Correia C.E., Umemura Y., Flynn J.R., et al. Pharmacoresistant seizures and IDH mutation in low-grade gliomas // Neurooncol. Adv. 2021. Vol. 3, No. 1. P. vdab146. DOI: 10.1093/noajnl/vdab146
22. Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., и др. Генетические биологические маркеры глиальных опухолей головного мозга: мутации в генах изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 // Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19, № 4. С. 59–66. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66
23. Jutras G., Bélanger K., Letarte N., et al. Procarbazine, lomustine and vincristine toxicity in low-grade gliomas // Curr. Oncol. 2018. Vol. 25, No. 1. P. e33–e39. DOI: 10.3747/co.25.3680
24. Irfan N., Samuel E., Rafi Ranjha F., et al. Toxicity Profile of Procarbazine Lomustine and Vincristine Chemotherapy in Low-Grade Glioma — Retrospective Review // Cureus. 2020. Vol. 12, No. 10. P. e11070. DOI: 10.7759/cureus.11070
25. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // Oncologist. 2001. Vol. 6, No. 2. P. 162–176. DOI: 10.1634/theoncologist.6-2-162
26. el Saghir N.S., Hawkins K.A. Hepatotoxicity following vincristine therapy // Cancer. 1984. Vol. 54, No. 9. P. 2006–2008. DOI: 10.1002/1097-0142(19841101)54:9<2006::aid-cncr2820540937>3.0.co;2-f
27. Horbinski C., Nabors L.B., Portnow J., et al. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022 // J. Natl Compr. Canc. Netw. 2023. Vol. 21, No. 1. P. 12–20. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0002
28. Ortiz R., Perazzoli G., Cabeza L., et al. Temozolomide: An Updated Overview of Resistance Mechanisms, Nanotechnology Advances and Clinical Applications // Curr. Neuropharmacol. 2021. Vol. 19, No. 4. P. 513–537. DOI: 10.2174/1570159X18666200626204005
29. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10, No. 5. P. 459–466. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70025-7
30. Cucchiara F., Ferraro S., Luci G., Bocci G. Relevant pharmacological interactions between alkylating agents and antiepileptic drugs: Preclinical and clinical data // Pharmacol. Res. 2022. Vol. 175. P. 105976. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105976
31. Taal W., Oosterkamp H.M., Walenkamp A.M., et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15, No. 9. P. 943–953. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6
32. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, No. 28. P. 4733–4740. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8721
33. Rogers L.R. Chemotherapy and immunotherapy of brain tumors: What the epileptologist must know // Epilepsia. 2013. Vol. 54, Suppl. 9. P. 105–108. DOI: 10.1111/epi.12453
34. Berg A.K., Buckner J.C., Galanis E., et al. Quantification of the impact of enzyme-inducing antiepileptic drugs on irinotecan pharmacokinetics and SN-38 exposure // J. Clin. Pharmacol. 2015. Vol. 55, No. 11. P. 1303–1312. DOI: 10.1002/jcph.543

35. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. 2nd, et al. Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, No. 30. P. 4722–4729. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2440

36. Molenaar-Kuijsten L., Van Balen D.E.M., Beijnen J.H., et al. A Review of CYP3A Drug-Drug Interaction Studies: Practical Guidelines for Patients Using Targeted Oral Anticancer Drugs // Front. Pharmacol. 2021. Vol. 12. P. 670862. DOI: 10.3389/fphar.2021.670862

37. Moon J., Kim M.S., Kim Y.Z., et al. The Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO) Guideline for Antiepileptic Drug Usage of Brain Tumor: Version 2021.1 // Brain Tumor Res. Treat. 2021. Vol. 9, No. 1. P. 9–15. DOI: 10.14791/btrt.2021.9.e7

38. Аверьянов Д.А., Лукаш А.А., Прокудин М.Ю., и др. Бессудорожный эпилептический приступ при отсроченном пробуждении пациента после удаления новообразования супратенториальной локализации // Анестезиология и реаниматология. 2016. Т. 61, № 2. С. 143–146. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-2-143-146

REFERENCES

1. Prokudin MYu, Odinak MM, Litvinenko IV, et al. Clinical and morphological risk factors for epilepsy in patients with glial and metastatic brain tumors. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):22–28. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202012011122

2. Dewan MC, Thompson RC, Kalkanis SN, et al. Prophylactic antiepileptic drug administration following brain tumor resection: results of a recent AANS/CNS Section on Tumors survey. *J Neurosurg*. 2017;126(6):1772–1778. DOI: 10.3171/2016.4.JNS16245

3. Kobyakov GL, Bekyashev AKh, Golanov AV, et al. Practicalrecommendations for drug treatment of primary tumorscentral nervous system. *Malignant tumours*. 2017;7(3S2):77–92. (In Russ.) DOI: 77-9210.18027/2224-5057-2017-7-3s2-77-92

4. Ulitin AJu, Macko MV, Kobjakov GL, et al. Practicalrecommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumours*. 2022;12(3s2):113–140. (In Russ.) DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140

5. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, et al. SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro Oncol*. 2021;23(11):1835–1844. DOI: 10.1093/neuonc/noab152

6. Ansari SF, Bohnstedt BN, Perkins SM, et al. Efficacy of postoperative seizure prophylaxis in intra-axial brain tumor resections. *J Neurooncol*. 2014;118(1):117–122. DOI: 10.1007/s11060-014-1402-9

7. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation of 16 August 2022. "*Epilepsiya i epilepticheskii status u vzroslykh i detei*". (In Russ.) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_1?ysclid=lid2g3qipu593990056 (accessed 07.06.2023.).

8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. DOI: 10.1111/epi.12550

9. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102–1108. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x

10. Liang S, Fan X, Zhao M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy. *Cancer Med*. 2019;8(10):4527–4535. DOI: 10.1002/cam4.2362

11. Prokudin MYu, Martynov BV, Yakovenko AI, et al. The role of glutamine synthetase expression and cystine/glutamate transporter (SLC7A11, xCT) in epilepsy pathogenesis of patients with supratentorial brain gliomas. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022;14(2):204–213. (In Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.118

12. Villikka K, Kivistö KT, Mäenpää H, et al. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(6):589–593. DOI: 10.1053/cp.1999.v66.103403001

13. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology*. 2011;77(12):1156–116. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822f02e1

14. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2013;15(7):961–967. DOI: 10.1093/neuonc/not057

15. Guthrie GD, Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 2013;118(4):859–865. DOI: 10.3171/2012.10.JNS12169

16. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. 2014;19(7):751–759. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0060

17. Happold C, Gorlia T, Chinot O, et al. Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):731–739. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6563

18. van der Meer PB, Dirven L, Fiocco M, et al. First-line antiepileptic drug treatment in glioma patients with epilepsy: Levetiracetam vs valproic acid. *Epilepsia*. 2021;62(5):1119–1129. DOI: 10.1111/epi.16880

19. Kumar R, Vidaurre J, Gedela S. Valproic Acid-Induced Coagulopathy. *Pediatr. Neurol*. 2019;98:25–30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019

20. Yagi C, Tatsuoka J, Sano E, et al. Antitumor effects of antiepileptic drugs in malignant glioma cells. *Oncol Rep*. 2022;48(6):216. DOI: 10.3892/or.2022.8431

21. Correia CE, Umemura Y, Flynn JR, et al. Pharmacoresistant seizures and IDH mutation in low-grade gliomas. *Neurooncol Adv*. 2021;3(1): vdab146. DOI: 10.1093/noajnl/vdab146

22. Prokudin MYu, Martynov BV, Svistov DV, et al. Genetic biomarkers of glial brain tumors: idh1 and idh2 mutations. *SSiberian Journal of Oncology*. 2020;19(4):59–66. (In Russ.) DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66

23. Jutras G, Bélanger K, Letarte N, et al. Procarbazine, lomustine and vincristine toxicity in low-grade gliomas. *Curr Oncol*. 2018;25(1):e33–e39. DOI: 10.3747/co.25.3680

24. Irfan N, Samuel E, Rafi Ranjha F, et al. Toxicity Profile of Procarbazine Lomustine and Vincristine Chemotherapy in Low-Grade Glioma — Retrospective Review. *Cureus*. 2020;12(10):e11070. DOI: 10.7759/cureus.11070

25. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist*. 2001;6(2):162–176. DOI: 10.1634/theoncologist.6-2-162

26. el Saghir NS, Hawkins KA. Hepatotoxicity following vincristine therapy. *Cancer*. 1984;54(9):2006–2008. DOI: 10.1002/1097-0142(19841101)54:9<2006::aid-cncr2820540937>3.0.co;2-f

27. Horbinski C, Nabors LB, Portnow J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(1):12–20. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0002
28. Ortiz R, Perazzoli G, Cabeza L, et al. Temozolomide: An Updated Overview of Resistance Mechanisms, Nanotechnology Advances and Clinical Applications. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(4):513–537. DOI: 10.2174/1570159X18666200626204005
29. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459–466. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7
30. Cucchiara F, Ferraro S, Luci G, Bocci G. Relevant pharmacological interactions between alkylating agents and antiepileptic drugs: Preclinical and clinical data. *Pharmacol Res*. 2022;175:105976. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105976
31. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):943–953. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6
32. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733–4740. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8721
33. Rogers LR. Chemotherapy and immunotherapy of brain tumors: what the epileptologist must know. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 9):105–108. DOI: 10.1111/epi.12453
34. Berg AK, Buckner JC, Galanis E, et al. Quantification of the impact of enzyme-inducing antiepileptic drugs on irinotecan pharmacokinetics and SN-38 exposure. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(11):1303–1312. DOI: 10.1002/jcph.543
35. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4722–4729. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2440
36. Molenaar-Kuijsten L, Van Balen DEM, Beijnen JH, et al. A Review of CYP3A Drug-Drug Interaction Studies: Practical Guidelines for Patients Using Targeted Oral Anticancer Drugs. *Front Pharmacol*. 2021;12:670862. DOI: 10.3389/fphar.2021.670862
37. Moon J, Kim MS, Kim YZ, et al. The Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO) Guideline for Antiepileptic Drug Usage of Brain Tumor: Version 2021.1. *Brain Tumor Res Treat*. 2021;9(1):9–15. DOI: 10.14791/btrt.2021.9.e7
38. Aver'yanov DA, Lukash AA, Prokudin MYu, et al. Non-convulsive epileptic seizure in patient with delayed awakening after supratentorial tumor removal. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2016;61(2):143–146. (In Russ.). DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-2-143-146

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Юрьевич Прокудин**, канд. мед. наук;
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1545-8877;
eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: prmihail@mail.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000;
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Ксения Алексеевна Румянцева, врач-невролог;
ORCID: 0000-0002-3963-2393; eLibrary SPIN: 6227-3651;
Author ID: 1164866; e-mail: rumiantsevaks@gmail.com

Борис Владимирович Мартынов, докт. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-8459-2466; eLibrary SPIN: 9953-3997;
Author ID: 378605; e-mail: omartynova2005@rambler.ru

Мирослав Михайлович Одинак, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7314-7711;
eLibrary SPIN: 1155-9732;
AuthorID: 579577;
Web of Science Researcher ID: I-6024-2016;
Researcher ID: I-6024-2016;
Scopus Author ID: 7003327776;
e-mail: odinak@rambler.ru

AUTHORS' INFO

***Mikhail Yu. Prokudin**, M.D., Ph.D. (Medicine);
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1545-8877;
eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: prmihail@mail.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000;
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Kseniya A. Rumyantseva, M.D., neurologist;
ORCID: 0000-0002-3963-2393; eLibrary SPIN: 6227-3651;
Author ID: 1164866; e-mail: rumiantsevaks@gmail.com

Boris V. Martynov, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-8459-2466; eLibrary SPIN: 9953-3997;
Author ID: 378605; e-mail: omartynova2005@rambler.ru

Miroslav M. Odinak, M.D., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7314-7711;
eLibrary SPIN: 1155-9732;
AuthorID: 579577;
Web of Science Researcher ID: I-6024-2016;
Researcher ID: I-6024-2016;
Scopus Author ID: 7003327776;
e-mail: odinak@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711; Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Эмма Юрьевна Клименкова, врач-нейрохирург; ORCID: 0000-0001-8845-2164; eLibrary SPIN: 7024-1116; Author ID: 1203371; e-mail: dr_health_life@mail.ru

Трашков Александр Петрович, канд. мед. наук; eLibrary SPIN: 4231-1258; Author ID: 546313; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Дмитрий Владимирович Свистов, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-3922-9887; eLibrary SPIN: 3184-5590; Author ID: 194722; e-mail: dvsvistov@mail.ru

AUTHORS' INFO

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711; Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Emma Yu. Klimenkova, M.D., neurosurgeon; ORCID: 0000-0001-8845-2164; eLibrary SPIN: 7024-1116; Author ID: 1203371; e-mail: dr_health_life@mail.ru

Aleksandr P. Trashkov, M.D., Ph.D. (Medicine); eLibrary SPIN: 4231-1258; Author ID: 546313; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Dmitriy V. Svistov, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-3922-9887; eLibrary SPIN: 3184-5590; Author ID: 194722; e-mail: dvsvistov@mail.ru

УДК 616.8-07
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611147
Научная статья

Метод оценки выраженности и мониторинга эффективности лечения невропатического болевого синдрома

С.В. Коломенцев, А.В. Коломенцева, П.А. Полежаев, М.С. Ярославцева, А.А. Кирпиченко, А.В. Рябцев, Н.Ю. Полушина, Н.В. Цыган, И.В. Литвиненко
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ
Существующие трудности объективизации предъявляемых пациентом жалоб на выраженность болевого синдрома создают необходимость создания новых практических инструментов оценки его интенсивности, а также мониторинга эффективности лечения. На основании накопленного опыта оказания помощи пациентам с невропатическим болевым синдромом травматического генеза сотрудниками клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии разработан метод оценки выраженности и мониторинга эффективности лечения невропатического болевого синдрома. Метод основан на аутомониторинге пациентом своих болевых ощущений в течение суток с последовательной фиксацией усредненного среднечасового показателя выраженности испытываемой боли по 11-балльной цифровой рейтинговой шкале, а также указанием продолжительности и качества сна в суточном графическом дневнике боли. Врач оценивает среднесуточный и суммарный суточный показатели боли, а также параметры сна. Разработанный метод обладает высокими наглядностью и воспроизводимостью, апробирован, внедрен и применяется в Военно-медицинской академии при лечении пациентов с невропатическим болевым синдромом.

Ключевые слова: качество сна; невропатический болевой синдром; среднесуточный показатель боли; суммарный суточный показатель боли; суточный графический дневник боли.

Как цитировать:
Коломенцев С.В., Коломенцева А.В., Полежаев П.А., Ярославцева М.С., Кирпиченко А.А., Рябцев А.В., Полушина Н.Ю., Цыган Н.В., Литвиненко И.В. Метод оценки выраженности и мониторинга эффективности лечения невропатического болевого синдрома // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 349–356. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611147

Рукопись получена: 22.10.2023 **Рукопись одобрена:** 30.10.2023 **Опубликована:** 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611147
Research Article

The method for assessing the severity and monitoring the effectiveness of treatment neuropathic pain syndrome

Sergey V. Kolomentsev, Anna V. Kolomentseva, Peter A. Polezhaev, Marina S. Yaroslavtseva, Anna A. Kirpichenko, Aleksandr V. Ryabtsev, Natalia Yu. Polushina, Nikolay V. Tsygan, Igor' V. Litvinenko

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The existing difficulties in objectifying the patient's complaints about the severity of the pain syndrome create the need to create new practical tools for assessing its intensity, as well as monitoring the effectiveness of treatment. Based on the accumulated experience of providing care to patients with neuropathic pain syndrome of traumatic genesis, the staff of the M.I. Astvatsaturov Clinic of Nervous Diseases of the Kirov Military Medical Academy has developed a method for assessing the severity and monitoring the effectiveness of treatment of neuropathic pain syndrome. The method is based on the patient's auto-monitoring of his pain sensations during one day with the sequential fixation of the average hourly indicator of the severity of the pain experienced on an 11-point digital rating scale, as well as indicating the duration and quality of sleep in a daily graphic pain diary. The doctor evaluates the average daily and total daily pain indicators, as well as sleep parameters. The developed method has high visibility and reproducibility, has been tested, implemented and is used at the Kirov Military Medical Academy in the treatment of patients with neuropathic pain syndrome.

Keywords: average daily pain index; daily graphic pain diary; neuropathic pain syndrome; sleep quality; total daily pain index.

To cite this article:
Kolomentsev SV, Kolomentseva AV, Polezhaev PA, Yaroslavtseva MS, Kirpichenko AA, Ryabtsev AV, Polushina NYu, Tsygan NV, Litvinenko IV. The method for assessing the severity and monitoring the effectiveness of treatment neuropathic pain syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):349–356. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611147

Received: 22.10.2023 **Accepted**: 30.10.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Объективизация предъявляемых пациентом жалоб является важнейшей составляющей успешного лечения любого типа болевого синдрома, однако к настоящему времени не разработано универсального метода количественной оценки интенсивности боли. Предложенные инструментальные методы оценки болевого синдрома, такие как применение альгометра (алгезиметра) и паллестезиометрия, не получили широкого распространения в клинической практике и используются в основном в научных целях. В настоящее время медицинским сообществом предложено более 100 шкал, опросников и специальных тестов для диагностики различных типов болевых синдромов, качественной и количественной оценки боли с учетом индивидуальных характеристик (возраста, уровня сознания, вида соматической патологии и т. д.) пациентов, оценки качества их жизни. Основой указанных методик является анкетирование пациентов либо заполнение врачом стандартизированных опросников, что во всех случаях связано с субъективностью изложения пациентом своих жалоб, а также восприятия и интерпретации этих жалоб врачом. Индивидуальные особенности эмоционального восприятия боли, суточная вариативность течения болевого синдрома, прием лекарственных препаратов, сопутствующая патология, нарушение сна, психологическое состояние, когнитивные нарушения и т. д. влияют на самооценку пациентами испытываемых болевых ощущений. Это не всегда позволяет врачу объективно оценить предъявляемые пациентом жалобы и осуществлять мониторинг эффективности лечения болевого синдрома в динамике. Однако за счет своей простоты и доступности, а также актуальной необходимости объективизировать жалобы пациента, опросники и оценочные шкалы в настоящее время весьма распространены, а их применение является почти облигатной составляющей врачебных осмотров при лечении пациентов с болью.

На территории Российской Федерации наибольшее распространение в рутинной клинической практике получили одномерные шкалы оценки выраженности болевого синдрома: визуально-аналоговая шкала (ВАШ; Visual Analogue Scale, 1974 г.) и цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ; Numeric Rating Scale, NRS-11) [1, 2]. Другие шкалы оценки интенсивности боли: модифицированная лицевая шкала боли (The Faces Pain Scale-Revised, FPS-R), цветовая шкала оценки боли, 5-балльная вербальная шкала оценки боли (Frank A.J.M., Moll J.M.H., Hort J.F., 1982), вербальная описательная шкала оценки боли (Verbal Descriptor Scale, Gaston-Johansson F., Albert M., Fagan E. et al., 1990) и др. имеют меньшую распространенность [3–5]. Сложившейся клинической практикой врачей различных специальностей в Российской Федерации является синонимическое восприятие ВАШ (представляет собой 10-см линию, интенсивность боли оценивается от 0 до 100 мм; рис. 1) и ЦРШ (одномерная 11-балльная шкала от 0 до 10 баллов; рис. 2), а также оценка результатов тестирования по ним как тождественных.

Однако несмотря на высокие корреляционные показатели результатов тестирования по этим шкалам, данная клиническая практика верна только отчасти. Корреляционные показатели интенсивности болевого синдрома по этим шкалам могут отличаться у пациентов в зависимости от заболеваний, возраста, уровня образования, а также при наличии когнитивных нарушений. Также несколько отличаются диапазоны градации боли ВАШ и ЦРШ на слабую, умеренную и сильную. По данным зарубежных исследователей, пациенты, особенно пожилого и старческого возраста, и врачи предпочитают использовать ЦРШ по причине ее простоты [6].

Целью лечения любого типа болевого синдрома является избавление от него или, по крайней мере, уменьшение его интенсивности. Хорошим результатом терапии является снижение интенсивности боли на 30–50 % [7]. При этом объективизация оценки эффективности проведенного лечения крайне важна как для пациента, так и для врача, особенно в случаях неудовлетворенности пациента клиническим эффектом лечения. Наибольшие трудности при оказании помощи пациентам с болевым синдромом возникают при курации тех из них, кто страдает от невропатической боли, т. е. боли, вызванной заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы.

Невропатический болевой синдром (НБС), развившийся вследствие травматического повреждения периферической нервной системы, характеризуют высокая интенсивность, стойкость и длительность течения, вариабельность суточных колебаний и разнообразие клинических характеристик болевых ощущений, значительная частота рефрактерности к проводимому лечению и высокие риски хронизации [8]. При лечении НБС традиционно применяется весь спектр классических анальгетических средств, в т. ч. габапентиноиды; антидепрессанты смешанного действия; лекарственные препараты, обладающие адъювантным анальгетическим действием; наркотические препараты; продленная регионарная анестезия.

Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала

Рис. 2. Цифровая рейтинговая шкала

Рефрактерный к консервативному лечению НБС является показанием для проведения нейрохирургических вмешательств (включая деструктивные вмешательства) даже в случае сохранности целостности структур периферической нервной системы по данным дополнительных методов исследований. В связи с этим вывод о неэффективности проведенного консервативного лечения и тщательный, обоснованный с позиций доказательной медицины отбор пациентов для проведения нейрохирургических вмешательств должен осуществляться после применения всех способов консервативного лечения (в т. ч. их комбинации).

При курации пациентов с НБС особую актуальность имеет оценка выраженности боли в динамике — в начале, в процессе и после окончания лечения. Приблизить к объективизации динамики НБС может сопоставление результатов тестирования по ВАШ и ЦРШ. Однако балльных значений этих одномерных шкал не всегда бывает достаточно для проведения сравнительного анализа и формулирования выводов об эффективности проведенного лечения у конкретного пациента с позиций доказательной медицины ввиду ограниченной возможности применения методов статистического анализа. Существующие трудности объективизации предъявляемых пациентом жалоб на выраженность болевого синдрома обусловливают необходимость создания новых практических инструментов оценки его интенсивности и мониторинга эффективности лечения.

Цель — разработать способ оценки выраженности НБС у пациентов с травматическими поражениями периферической нервной системы, позволяющий объективизировать жалобы на предъявляемую боль и динамику болевого синдрома для оценки эффективности проводимого лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка выраженности НБС и дальнейший мониторинг эффективности его лечения у пациентов с травматическими поражениями нервной системы (в т. ч. у пациентов с фантомным болевым синдромом, представляющим собой особый вид невропатической боли) осуществлялись с помощью оригинального способа, разработанного сотрудниками кафедры и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии в период 2022–2023 гг. [9]. Данный способ основан на аутомониторинге пациентом с НБС своих болевых ощущений в течение суток с последовательной фиксацией усредненного среднечасового показателя выраженности испытываемой боли по ЦРШ, а также указанием продолжительности и качества сна в суточном графическом дневнике боли (рис. 3).

Для упрощения описания качества сна по аналогии с ЦРШ пациентам была предложена его оценка по одномерной 11-балльной шкале (рис. 4) [10].

На основании полученных результатов оценивали следующее: среднесуточный показатель боли (среднее значение показателя ЦРШ со стандартным среднеквадратическим отклонением в период бодрствования); суммарный суточный показатель боли (произведение среднего значения боли по ЦРШ и количества часов бодрствования в течение суток, в которые пациент испытывал боль) и индекс ночного сна (ИНС, произведение показателя качества сна по 11-балльной шкале и количества часов ночного сна). В соответствии с классификацией выраженности болевого синдрома, оцениваемого по ЦРШ, невропатическая боль оценивалась как легкая при значениях среднесуточного показателя боли в 1,0–3,99 балла, умеренная в интервале от 4,0 до 6,99, сильная — 7,0 и более

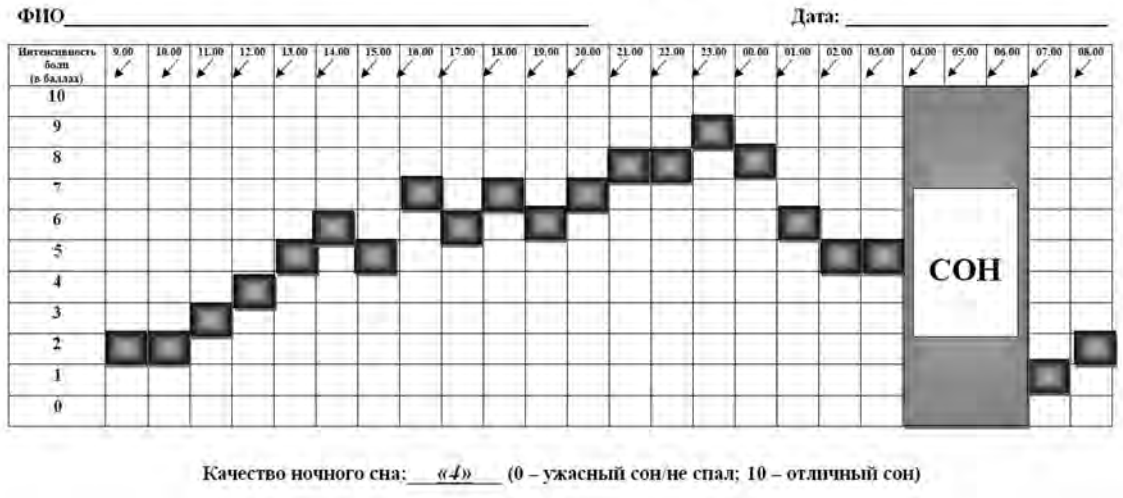


Рис. 3. Суточный графический дневник НБС (пример)

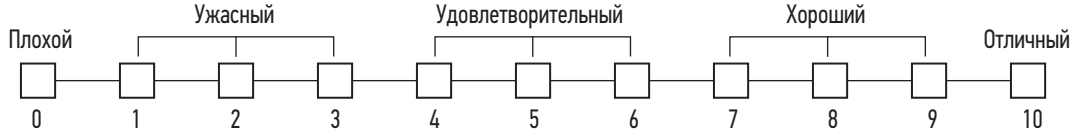


Рис. 4. 11-балльная шкала оценки качества сна

баллов. Диагностика НБС осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества по изучению боли с использованием диагностических опросников невропатической боли DN4 и pain-DETECT [7].

Оценку выраженности НБС осуществляли ежедневно в течение всего периода лечения. При первичном осмотре, а также после достижения устойчивого клинического противоболевого эффекта и/или по окончании лечения дополнительно заполняли опросник боли Мак-Гилл, госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Афинскую шкалу бессонницы (Athens Insomnia Scale, AIS) [11–13]. Для оценки информативности предложенного метода полученные данные аккумулировались в табличный редактор Excel с последующим корреляционным анализом с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с разработанным протоколом обследовано более 200 пациентов с НБС вследствие травматического поражения нервов верхних конечностей (19 %), нервов нижних конечностей (29 %), плечевой плексопатии (11 %), позвоночно-спинномозговой травмы (2 %), фантомным болевым синдромом (39 %). Пациенты с острым (до 12 нед) НБС составляли 82 % (первичная оценка на 22,2 ± 14,8 [4; 76] сут после получения травмы); пациенты с хроническим НБС — 18 % (более 90 сут с момента развития НБС). Возраст пациентов составил 36,5 ± 12,6 [20; 57] лет. Факт повреждения структур периферической нервной системы у обследованных пациентов (исключая пациентов с фантомным болевым синдромом) подтверждался выполнением инструментальных методов исследования (электронейромиография — 90 %, ультразвуковое исследование нервов и сплетений — 72 %, магнитно-резонансная томография нервов и сплетений — 4 %). Оценка характеристики НБС в динамике (после достижения устойчивого клинического противоболевого эффекта и/или по окончании лечения) была выполнена у 72 % пациентов.

На основании расчета среднесуточного показателя боли 12,5 % пациентов испытывали НБС легкой интенсивности (2,01 ± 0,55 баллов); 59,4 % — умеренной (4,74 ± 1,24 баллов); 28,1 % — высокой интенсивности (7,89 ± 1,00 баллов). Основные клинико-статические показатели пациентов изученной выборки представлены в табл. 1.

С помощью методов непараметрической статистики проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона для среднесуточного и суммарного суточного показателей боли и остальных исследованных показателей (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Разработанный метод оценки выраженности НБС с помощью суточного графического дневника боли является простым и удобным практическим инструментом, позволяющим не только более объективно оценивать его интенсивность и суточную вариативность, но и с позиций доказательной медицины (с применением методов непараметрической статистики путем сравнения значений среднесуточного показателя выраженности болевого синдрома в связанных выборках) позволяет оценивать эффективность проведенного лечения у конкретного пациента.

По результатам корреляционного анализа среднесуточный и суммарный суточный показатели интенсивности НБС продемонстрировали сильные ($r > 0,7$) прямые и обратные корреляционные связи со следующими показателями: 5-балльной шкалой оценки боли (раздел 3 шкалы Мак-Гилла), показателями качества сна по 11-балльной оценочной шкале,

Таблица 1. Основные клинико-статические показатели пациентов с невропатическим болевым синдромом травматического генеза

Исследуемый показатель	*M* ± *SD*
Среднесуточный показатель боли, балл	5,48 ± 1,96
Суммарный суточный показатель боли, балл	101,1 ± 41,0
Продолжительность НБС в течение суток, ч	18,1 ± 2,1
Сенсорные дескрипторы боли (шкала Мак-Гилла, раздел 1), *n*	8,4 ± 3,4
Аффективные дескрипторы боли (шкала Мак-Гилла, раздел 2), *n*	2,6±1,4
Оценка боли по 5-балльной (шкала Мак-Гилла, раздел 3), *n*	2,6 ± 0,9
Продолжительность ночного сна, ч	5,9 ± 2,1
11-балльная оценка качества сна, балл	4,2 ± 2,1
Индекс ночного сна, ед.	27,9 ± 20,1
Афинская шкала бессонницы AIS, балл	10,4 ± 5,6
Уровень тревоги по шкале HADS, балл	4,1 ± 3,2
Уровень депрессии по шкале HADS, балл	3,1 ± 2,8

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611147

Таблица 2. Корреляционные значения основных показателей по данным суточного графического дневника боли при НБС

Исследуемый показатель	Среднесуточный показатель боли	Суммарный суточный показатель боли
Продолжительность НБС в течение суток, ч	0,51	0,71
Число сенсорных дескрипторов боли по шкале (раздел 1) Мак-Гилла	0,4	0,41
Число аффективных дескрипторов боли по шкале (раздел 2) Мак-Гилла	0,53	0,58
Оценка боли по 5-балльной шкале (раздел 3) Мак-Гилла	0,76	0,75
Продолжительность ночного сна (ч)	–0,49	–0,7
Качество сна (0–10)	–0,75	–0,79
Индекс ночного сна	–0,78	–0,86
Афинская шкала бессонницы AIS	0,74	0,81
Уровень тревоги по шкале HADS	0,54	0,61
Уровень депрессии по шкале HADS	0,53	0,43

индексом качества ночного сна, результатами тестирования по Афинской шкале бессонницы AIS. Дополнительно суммарный суточный показатель интенсивности болевого синдрома продемонстрировал сильную прямую корреляционную связь с продолжительностью НБС в течение суток и обратную корреляционную связь с продолжительностью ночного сна. Выявлены прямые и обратные средней силы (r = 0,3–0,69) корреляционные связи среднесуточного и суммарного суточного показателей интенсивности болевого синдрома со значениями сенсорных и аффективных дескрипторов боли по шкале Мак-Гилла, уровнями тревоги и депрессии по шкале HADS. При этом суммарный суточный показатель интенсивности НБС имел более высокие значения коэффициентов корреляции, чем среднесуточный показатель боли. В то же время несколько уступающий по силе корреляционных связей среднесуточный показатель боли является более простым и удобным для восприятия с учетом устоявшегося в отечественном медицинском сообществе подхода к одномерной оценке боли по 10-балльной шкале в соответствии с ЦРШ.

Важной характеристикой, оцениваемой с помощью суточного графического дневника боли, является оценка длительности и качества сна. Предложенный и использованный нами интегральный показатель оценки качества сна (индекс ночного сна ИНС) является одновременно простым в расчете и в достаточной мере информативным. Показателем «отличного» сна считали значения ИНС более 70 ед. (из расчета: произведение нормальной продолжительности сна >7 ч и 10 баллов качества сна по 10-балльной одномерной шкале оценке качества сна); «хорошего» — значения в диапазоне 49–69 ед., «удовлетворительного» — 28–48 ед., «плохого» — 7–27 ед., «неудовлетворительного» — менее 7 ед.

В изученной выборке пики НБС в 67 % случаев отмечались в позднее вечернее и ночное время, что являлось причиной развития бессонницы. В то же время, накопленный клинический опыт курации пациентов с НБС позволяет сделать вывод, что в большинстве случаев нормализация ночного сна является важным шагом на пути успешного лечения НБС.

Для удобства курации пациентов и возможности оценки динамики по различным показателям предлагаем данные суточного графического дневника боли регистрировать следующим образом (примеры):

1. Для среднесуточного показателя НБС: 5,1 ± 1,6 [3; 8] 21/0/3(3), где 5,1 ± 1,6 — среднее значение и среднеквадратическое отклонение величины НБС по ЦРШ в течение суток; [3; 8] — минимальное и максимальное значение НБС по ЦРШ; 21/0/3(3) — 21 ч за сутки с НБС/ 0 ч бодрствования без НБС / 3 ч сна (3 — качество сна по 11-балльной шкале оценки сна). ИНС в данном случае равен 9 единиц, что соответствует плохому сну.

2. Для суммарного суточного показателя НБС: 100 [4; 9] 16/1/7(6), где 100 — суммарная величина НБС за сутки; [4; 9] — минимальный и максимальный показатель НБС по ЦРШ; 16/1/7(6) — 16 ч за сутки с НБС / 1 ч бодрствования без боли/7 ч сна (6 — качество сна по 11-балльной шкале оценки сна). ИНС в данном случае равен 42 ед., что соответствует удовлетворительному сну.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный способ оценки выраженности болевого синдрома является простым, функциональным и в то же время информативным инструментом курации пациента с невропатической болью. Оценка суточной вариабельности НБС, качества и длительности сна пациента, испытывающего боль, позволяют более комплексно подходить к оценке его состояния, делать временны́е акценты при назначении лекарственных препаратов, дифференцированно с позиций доказательной медицины оценивать эффективность проводимого лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huskisson E.C. Measurement of pain // Lancet. 1974. Vol. 2, No. 7889. P. 1127–1131. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8

2. Hartrick C.T., Kovan J.P., Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? // Pain Practice. 2003. Vol. 3, No. 4. P. 310–316. DOI: 10.1111/j.1530-7085.2003.03034.x

3. Hicks C.L., von Baeyer C.L., Spafford P.A., van Korlaar I., Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement // Pain. 2001. Vol. 93, No. 2. P. 173–183. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00314-1

4. Use color-coded scale to assess children's pain. [Internet]. Relias Media. Доступ по: https://www.reliasmedia.com/articles/12205-use-color-coded-scale-to-assess-children-s-pain (дата обращения: 27.09.2023).

5. Jensen M.P., Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk D.C., Melzack R., editors. Handbook of pain assessment, 2nd edition. New York: Guilford Press, 2001. P. 15–34.

6. Hjermstad M.J., Fayers P.M., Haugen D.F., et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review // Journal of pain and symptom management. 2011. Vol. 41, No. 6. P. 1073–1093. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016

7. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // Российский журнал боли. 2018. Т. 16, № 57. С. 5–41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025

8. Одинак М.М., Живолупов С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы (обобщение клинического и экспериментального опыта): руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2009. 367 с.

9. Коломенцев С.В., Полежаев П.А., Гайворонский А.И., и др. Современные концепции лечения фантомного болевого синдрома // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 3. С. 515–527. DOI: 10.17816/brmma340914

10. Snyder E., Cai B., DeMuro C., Morrison M.F., Ball W. A New Single-Item Sleep Quality Scale: Results of Psychometric Evaluation in Patients With Chronic Primary Insomnia and Depression // J. Clin. Sleep Med. 2018. Vol. 14, No. 11. P. 1849–1857. DOI: 10.5664/jcsm.7478

11. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods // Pain. 1975. Vol. 1, No. 3. P. 277–299. DOI: 10.1016/0304-3959(75)90044-5

12. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta psychiatrica Scandinavica. 1983. Vol. 67, No. 6. P. 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

13. Soldatos C.R., Dikeos D.G., Paparrigopoulos T.J. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria // Journal of psychosomatic research. 2000. Vol. 48, No. 6. P. 555–560. DOI: 10.1016/s0022-3999(00)00095-7

REFERENCES

1. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2(7889):1127–1131. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8

2. Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain Practice*. 2003;3(4):310–316. DOI: 10.1111/j.1530-7085.2003.03034.x

3. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001;93(2):173–183. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00314-1

4. Use color-coded scale to assess children's pain [Internet]. Relias Media. Available from: https://www.reliasmedia.com/articles/12205-use-color-coded-scale-to-assess-children-s-pain (accessed 27.09.2023).

5. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R, editors. *Handbook of pain assessment*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2001. P. 15–34.

6. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *Journal of pain and symptom management*. 2011;41(6):1073–1093. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016

7. Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the russian association for the studying of pain. *Russian Journal of Pain*. 2018;16(57):5–41. (In Russ.). DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025

8. Odinak MM, Zivolupov SA. Diseases and injuries of the peripheral nervous system (generalization of clinical and experimental experience): a guide for doctors. Saint Petersburg: SpetsLit Publ.; 2009. 367 s.

9. Kolomentsev SV, Polezhaev PA, Gaivoronsky AI, et al. Modern concepts of treatment of phantom limb pain. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(3):515–527. DOI: 10.17816/brmma340914

10. Snyder E, Cai B, DeMuro C, Morrison MF, Ball W. A New Single-Item Sleep Quality Scale: Results of Psychometric Evaluation in Patients With Chronic Primary Insomnia and Depression. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(11):1849–1857. DOI: 10.5664/jcsm.7478

11. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277–299. DOI: 10.1016/0304-3959(75)90044-5
12. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
13. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *Journal of psychosomatic research*. 2000;48(6):555–560. DOI: 10.1016/s0022-3999(00)00095-7

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Витальевич Коломенцев,** канд. мед. наук, начальник неврологического отделения клиники нервных болезней; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-3756-6214, eLibrary SPIN: 6439-6701; Author ID: 730688; e-mail: skolomencev@yandex.ru

Анна Владимировна Коломенцева, врач-невролог неврологического отделения клиники нервных болезней; ORCID: 0009-0004-8741-3306; e-mail: antonova401@mail.ru

Петр Андреевич Полежаев, ординатор неврологического отделения клиники нервных болезней; ORCID: 0009-0009-7771-2229; e-mail: polezhaev76@gmail.com

***Марина Сергеевна Ярославцева,** ординатор неврологического отделения клиники нервных болезней; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0009-0007-0920-6979; e-mail: gutsumarina@gmail.com

Анна Андреевна Кирпиченко, ординатор неврологического отделения клиники нервных болезней; ORCID: 0009-0005-3112-5716; e-mail: ann04.111998@mail.ru

Александр Владимирович Рябцев, преподаватель кафедры нервных болезней; ORCID: 0000-0002-3832-2780; eLibrary SPIN: 9915-4960; Author ID: 964073; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: ryabtsev26@gmail.com

Наталья Юрьевна Полушина, врач-невролог неврологического отделения клиники нервных болезней; ORCID: 0009-0001-3527-201X; e-mail: nkotovaya@yandex.ru

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор, заместитель начальника кафедры и клиники нервных болезней; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711; Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

AUTHORS' INFO

***Sergey V. Kolomentsev,** M.D., Ph.D. (Medicine), the Head of the Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-3756-6214, eLibrary SPIN: 6439-6701; Author ID: 730688; e-mail: skolomencev@yandex.ru

Anna V. Kolomentseva, M.D., neurologist, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0009-0004-8741-3306; e-mail: antonova401@mail.ru

Peter A. Polezhaev, resident, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0009-0009-7771-2229; e-mail: polezhaev76@gmail.com

***Marina S. Yaroslavtseva,** resident, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0009-0007-0920-6979; e-mail: gutsumarina@gmail.com

Anna A. Kirpichenko, resident, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0009-0005-3112-5716; e-mail: ann04.111998@mail.ru

Aleksandr V. Ryabtsev, M.D., lecturer, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0000-0002-3832-2780; eLibrary SPIN: 9915-4960, Author ID: 964073; Web of Scienece Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: ryabtsev26@gmail.com

Natalia Yu. Polushina, M.D., neurologist, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0009-0001-3527-201X; e-mail: nkotovaya@yandex.ru

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Head of the Department and Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711; Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor the Head of the Department and Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.8-07
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611148
Научная статья

Особенности диагностики, лечения и курации пациентов с невропатическим болевым синдромом травматического генеза

С.В. Коломенцев, И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган, А.Р. Булатов, А.И. Гайворонский, А.В. Коломенцева, Н.Ю. Полушина, А.В. Рябцев, В.А. Панов, Е.И. Шерматюк, П.А. Полежаев, А.А. Кирпиченко, М.С. Ярославцева

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Существующие международные и отечественные клинические рекомендации по лечению невропатического болевого синдрома основаны преимущественно на опыте оказания помощи пациентам с нетравматическим генезом невропатической боли. Подходы к диагностике, лечению и курации пациентов с невропатическим болевым синдромом вследствие повреждений нервной системы в результате ранений, полученных в период боевых действий, могут отличаться от таковых у пациентов с соматическими заболеваниями.

Цель. Систематизировать особенности оказания медицинской помощи и совершенствовать методологический подход курации пациентов с невропатическим болевым синдромом травматического генеза.

Материалы и методы. Обобщен практический опыт оказания помощи раненым с травматическими поражениями периферической нервной системы (в т. ч. пациентам с фантомным болевым синдромом), накопленный сотрудниками кафедры и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова за 2022–2023 гг.

Результаты. Систематизированы особенности внутристационарной маршрутизации, диагностики, лечения и организации оказания медицинской помощи пациентам с невропатическим болевым синдромом травматического генеза на этапе специализированного лечебного учреждения. Освещены практические аспекты курации пациентов с невропатической болью вследствие ранений, полученных в период боевых действий, связанные с назначением лекарственных препаратов (в т. ч. наркотических анальгетиков), проведением региональной анестезии, оказанием нейрохирургической помощи. Отдельный акцент сделан на важности оценки психического состояния и качества сна раненых с невропатическим болевым синдромом, особенностях медикаментозной коррекции выявленных нарушений. Представлены практические рекомендации по лечению пациентов, основанные на результатах оценки выраженности невропатического болевого синдрома с помощью суточного графического дневника боли.

Заключение. Выявленные отличия лечебно-диагностических подходов при оказании медицинской помощи раненым с невропатическим болевым синдромом травматического генеза, важность междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей (неврологов, хирургов, травматологов, нейрохирургов, психиатров) на ранних этапах лечения указывают на необходимость разработки отдельных рекомендаций по лечению невропатической боли у пострадавших в результате вооруженных конфликтов.

Ключевые слова: вооруженный конфликт; наркотические анальгетики; нарушение сна; невропатический болевой синдром; периферическая нервная система; суточный графический дневник боли; травматическое поражение; фантомный болевой синдром.

Как цитировать:
Коломенцев С.В., Литвиненко И.В., Цыган Н.В., Булатов А.Р., Гайворонский А.И., Коломенцева А.В., Полушина Н.Ю., Рябцев А.В., Панов В.А., Шерматюк Е.И., Полежаев П.А., Кирпиченко А.А., Ярославцева М.С. Особенности диагностики, лечения и курации пациентов с невропатическим болевым синдромом травматического генеза // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 357–367. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611148

Рукопись получена: 22.10.2023 **Рукопись одобрена:** 30.10.2023 **Опубликована:** 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611148
Research Article

Features of diagnosis, treatment and curation of patients with neuropathic pain syndrome of traumatic genesis

Sergey V. Kolomentsev, Igor' V. Litvinenko, Nikolay V. Tsygan, Al'bert R. Bulatov, Alexey I. Gaivoronsky, Anna V. Kolomentseva, Natalia Yu. Polushina, Aleksandr V. Ryabtsev, Vladimir A. Panov, Evgeniy I. Sherstyuk, Peter A. Polezhaev, Anna A. Kirpichenko, Marina S. Yaroslavtseva

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The existing international and national clinical recommendations for the treatment of neuropathic pain syndrome are based mainly on the experience of providing care to patients with non-traumatic genesis of neuropathic pain. Approaches to the diagnosis, treatment and curation patients with neuropathic pain syndrome due damage of the nervous system as a result of wounds received during hostilities may differ from those in patients with somatic diseases.

AIM: To systematize the features of medical care and improve the methodological approach of curation patients with traumatic neuropathic pain syndrome.

MATERIALS AND METHODS: The practical experience of providing assistance to the wounded with traumatic lesions of the peripheral nervous system (including patients with phantom pain syndrome) accumulated by the staff of the Department and the Clinic of Nervous Diseases Military Medical Academy for 2022–2023 is summarized.

RESULTS: The features of inpatient routing, diagnosis, treatment and organization of medical care for patients with traumatic neuropathic pain syndrome at the stage of a specialized medical institution are systematized. The practical aspects of the curation patients with neuropathic pain due to wounds received during hostilities, related to the appointment of medications (including narcotic analgesics), regional anesthesia and the provision of neurosurgical care are highlighted. A separate emphasis is placed on the importance of assessing the mental state and quality of sleep of the wounded with neuropathic pain syndrome, the features of drug correction identified disorders. Practical recommendations for the treatment of patients based on the results of assessing the severity neuropathic pain syndrome using a daily graphic pain diary are presented.

CONCLUSION: The revealed differences in therapeutic and diagnostic approaches in providing medical care to the wounded with traumatic neuropathic pain syndrome, the importance of interdisciplinary interaction different specialties doctors (neurologists, surgeons, traumatologists, neurosurgeons, psychiatrists) at the early stages of treatment indicate the need to develop separate recommendations for the treatment of neuropathic pain in victims of armed conflicts.

Keywords: armed conflict; daily graphic pain diary; narcotic analgesics; neuropathic pain syndrome; peripheral nervous system; phantom pain syndrome; sleep disorders; traumatic injury.

To cite this article:
Kolomentsev SV, Litvinenko IV, Tsygan NV, Bulatov AR, Gaivoronsky AI, Kolomentseva AV, Polushina NYu, Ryabtsev AV, Panov VA, Sherstyuk EI, Polezhaev PA, Kirpichenko AA, Yaroslavtseva MS. Features of diagnosis, treatment and curation of patients with neuropathic pain syndrome of traumatic genesis. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):357–367. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611148

Received: 22.10.2023 **Accepted**: 30.10.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

Существующие клинические рекомендации по лечению невропатического болевого синдрома (НБС) основаны преимущественно на накопленном опыте оказания помощи пациентам с нетравматическим генезом невропатической боли. Подходы к диагностике, лечению и курации пациентов с НБС вследствие повреждения периферической нервной системы (ПНС) в результате ранений, полученных в период боевых действий, имеют ряд важных особенностей и отличаются от таковых у пациентов с невропатической болью, сопровождающей течение острых и хронических радикулопатий, компрессионно-ишемических туннельных синдромов, болевых форм полиневропатий, тригеминальной, постгерпетической невралгии и пр.

Число пациентов с НБС травматического генеза кратно возрастает в период боевых действий в результате увеличения числа раненых с травматическими повреждениями структур ПНС. Так, например, при огнестрельных ранениях конечностей, сопровождающихся переломами костей, травма периферических нервов возникает примерно в 50 % случаев, при ранениях сосудов конечностей — в 10–25 % случаев [1, 2]. Известно, что НБС при поражении ПНС развивается в результате повреждения симпатических нервных волокон. В связи с этим НБС развивается, как правило, при повреждении смешанных нервов (срединного, седалищного, большеберцового, реже локтевого), сплетений, задних спинномозговых корешков, симпатических ганглиев. По данным кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Д.В. Свистов, А.И. Гайворонский и др.), за 2022–2023 гг. в структуре поражения ПНС наиболее часто регистрировались повреждения локтевого и лучевого нервов (примерно по 20 %), далее следовали: срединный (17,2 %), седалищный и малоберцовый (примерно по 13 %), большеберцовый нервы (7 %), плечевое сплетение (6,3 %), мышечно-кожный (2,5 %), бедренный (1 %) нервы.

Известно, что НБС характеризуется стойкостью течения, высокой интенсивностью, широкой вариативностью клинических характеристик болевых ощущений, риском хронизации и развития сопутствующих аффективных расстройств [3]. Последнее особенно актуально для пациентов с травматическим генезом развития невропатической боли, что связано с характером и дополнительным объемом повреждения окружающих тканей, особенностями оказания помощи на этапах эвакуации и особым психологическим состоянием пострадавших, находившихся в экстремальных стрессовых ситуациях в момент получения ранения. Особую группу пациентов, требующих дополнительных специальных навыков курации, составляют пациенты с фантомным болевым синдромом (ФБС), являющимся особым видом невропатической боли [4].

В рутинной практике эффективность лечения болевого синдрома любого генеза и динамика состояния пациента оцениваются лечащим врачом, как правило, по трихотомическому принципу «лучше/хуже/также». Данный критерий оценки динамики состояния не всегда может быть приемлем и достаточен при курации пациентов с НБС. Применение наиболее часто используемых шкал оценки боли: Визуально-аналоговой (ВАШ) и Цифровой рейтинговой (ЦРШ) в начале и конце лечения позволяет решить данную задачу частично по причине ограниченности применения статистических инструментов, что затрудняет оценку эффективности проводимого лечения с позиций доказательной медицины у конкретного пациента [5, 6]. Трудность объективизации любого болевого синдрома, и НБС в частности, заключается в субъективности его оценки пациентом. При этом врачу, выступающему в роли акцептора информации одностороннего порядка, необходимо фиксировать динамику болевого синдрома и интерпретировать предъявляемые жалобы в медицинской документации даже в тех случаях, когда имеются объективные сомнения в их достоверности. В случаях низкой комплаентности пациента к проводимому лечению, языкового барьера, формирования аддиктивной зависимости от приема опиоидных анальгетиков объективизация жалоб на выраженность сохраняющегося болевого синдрома является ключевым инструментом оказания помощи.

Совокупность вышеизложенных особенностей и проблем, связанных с оказанием помощи пациентам с НБС, развившимся в результате полученных в период боевых действий ранений, создает предпосылки для совершенствования существующих подходов к курации пациентов данного профиля и созданию надежных инструментов мониторинга эффективности лечения.

Цель — систематизировать особенности оказания медицинской помощи и совершенствовать методологический подход курации пациентов с невропатическим болевым синдромом травматического генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе работы лежит практический опыт оказания помощи раненым с травматическими поражениями ПНС (в т. ч. пациентам с ФБС), накопленный сотрудниками кафедры и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова за 2022–2023 гг.

Диагностика невропатической боли. В соответствии с существующими клиническими рекомендациями Российской Федерации [7] диагноз невропатической боли устанавливается на основании жалоб пациента, верификации причин (заболевания или травмы), приведших к повреждению соматосенсорной нервной системы, а также характерной клинической картины, заключающейся в нейроанатомически логичном распределении негативных (например, снижение или утрата чувствительности) и позитивных (аллодиния, гипералгезия) сенсорных симптомов, вегетативных нарушений в соответствии с областями, иннервируемыми поврежденными нервными структурами. Инструментальные методы обследования, такие как электронейромиография (ЭНМГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) структур ПНС, компьютерная

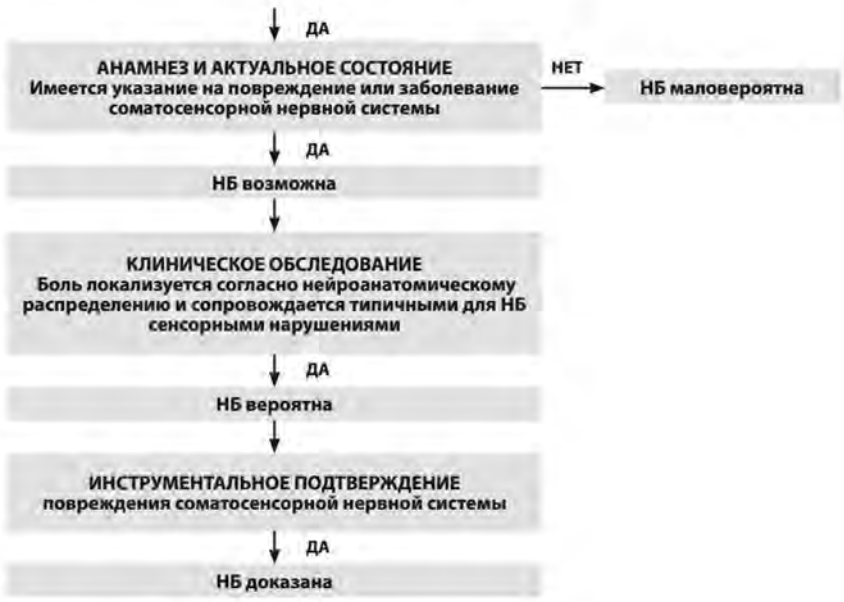


Рис. 1. Алгоритм диагностики невропатической боли в соответствии с существующими клиническими рекомендациями

и магнитно-резонансная томография, другие инструментальные методы исследования носят вспомогательный характер, а их результаты следует трактовать только в комплексе с клинической картиной. Алгоритм пошаговой диагностики невропатической боли в соответствии с существующими клиническими рекомендациями представлен на рис. 1 [7, 8].

Традиционным дополнительным инструментом диагностики НБС является применение специальных опросников и шкал, позволяющих установить качественные характеристики боли, ее локализацию и помочь объективизировать выраженность болевых ощущений с помощью количественной оценки. К ним относятся скрининговый опросник невропатической боли (Neuropathic Pain Screening Questionnaire — ID Pain), диагностический вопросник невропатической боли DN4 (Neuropathic pain diagnostic questionnaire DN-4), Лидская шкала оценки невропатической боли (the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs — LANSS), опросник невропатической боли (Neuropathic Pain Questionnaire — NPQ), опросник pain-DETECT и др.

Русскоязычную лингвистическую адаптацию и валидацию имеют две шкалы: диагностический опросник невропатической боли DN4 (от фр. la douleur neuropathique (DN) — невропатическая боль) и опросник pain-DETECT (от англ. обнаружение боли), поэтому в практической работе Российское общество по изучению боли рекомендует использовать именно их [7]. Для более углубленного обследования пациента могут быть полезными такие инструменты, как опросник болевого поведения, шкала катастрофизации боли, опросник Роланда–Морриса, опросники на выявление депрессии и тревоги, болевой опросник Мак-Гилл и др. [9].

В подавляющем большинстве случаев причиной госпитализации пациентов с НБС травматического генеза является ранение, затрагивающее одну или несколько областей тела (конечности, смежные с ними зоны); местом госпитализации — хирургическое отделение. Основные лечебно-диагностические мероприятия на начальных этапах оказания помощи в специализированных лечебных учреждениях раненым имеют хирургическую направленность с целью сохранения жизнеспособности поврежденной конечности и жизни самого раненого. Подозрение на наличие у раненых поражений структур ПНС возникают у специалистов хирургических отделений в большинстве случаев отсрочено, по мере купирования остроты раневого процесса и появления новых жалоб у восстанавливающегося после ранения пациента. При этом частой причиной обращения за консультативной помощью к неврологу является не невропатическая боль, а симптомы выпадения функции нерва, такие как мышечная слабость и нарушение чувствительности. В ряде случаев повреждение ПНС устанавливается неврологом во время осмотра для вынесения экспертного решения или самостоятельного обращения пациента к неврологу.

Дополнительную сложность несет в себе верификация повреждений структур ПНС у раненых с массивным дефектом тканей, ожогами, переломами костей конечностей, иммобилизированными гипсовыми повязками, а также у маломобильных пациентов по причине ограниченной возможности применения инструментальных диагностических методик (ЭНМГ, УЗИ и магнитно-резонансной томографии). В связи с этим у большинства пациентов даже в специализированных лечебных учреждениях диагноз НБС на начальных этапах лечения устанавливается неврологом клинически, и только спустя вариативный период факт поражения ПНС подтверждается инструментальными обследованиями. При этом важной задачей невролога уже при первичном осмотре является прогнозирование дальнейшей тактики лечения пациента

на основании клинических симптомов поражения ПНС, в т. ч. определение кандидатов для этапного нейрохирургического лечения. В структуре междисциплинарного взаимодействия и сохранения преемственности оказания специализированной помощи в одном стационаре правильным шагом является уведомление нейрохирургов о наличии потенциального кандидата для проведения отсроченного оперативного вмешательства по мере завершения основного этапа хирургического лечения и купирования раневого воспалительного процесса.

Метод оценки выраженности и мониторинга эффективности лечения НБС. Для первичной и динамической оценки интенсивности невропатической боли у пострадавших в результате боевых действий сотрудниками кафедры и клиники нервных болезней был разработан, внедрен и применяется метод оценки выраженности и мониторинга эффективности лечения НБС. Метод основан на аутомониторинге пациентом своих болевых ощущений в течение суток с последовательной фиксацией усредненного среднечасового показателя выраженности испытываемой боли по 11-балльной ЦРШ, а также указанием продолжительности и качества сна в суточном графическом дневнике боли. Врач оценивает среднесуточный и суммарный суточный показатели боли, а также индекс ночного сна.

Ключевым условием успешности применения разработанного метода является самостоятельное ведение графического дневника боли пациентом. С одной стороны, правильное и своевременное ведение суточного графического дневника боли пациентом позволяет врачу делать выводы о заинтересованности пациента в выздоровлении, повышает комплаентность пациента к проводимому лечению. С другой стороны, в условиях дефицита времени применение разработанного метода позволяет врачу в кратчайший срок получить ключевую информацию о суточных колебаниях боли, ее пиках, длительности и качестве сна и в соответствии с этим составить индивидуальную схему приема лекарственных препаратов, корректировать их дозировку в период лечения. Перед первым заполнением дневника следует тщательно проинструктировать пациента, а по истечении первых суток наблюдения в присутствии пациента внимательно изучить заполненный график боли, в случае необходимости задать уточняющие вопросы или попросить пациента самостоятельно устранить возможные неточности заполнения. Важным является изъятие заполненного пациентом графического дневника по истечении суток и замена его новым во время визита лечащего врача к пациенту. По окончании лечения графики оценки НБС как важный медицинский документ, отражающий динамику состояния пациента, могут вкладываться в историю болезни.

Предложенный метод оценки НБС позволяет мониторировать динамику состояния дистанционно, что особенно актуально при курации пациентов, находящихся на лечении в хирургических отделениях в условиях невозможности осуществления ежедневных неврологических осмотров. Сравнительная оценка таких показателей, как среднесуточный и суммарный суточный показатели боли, у одного пациента в динамике позволяет наглядно, а при необходимости с применением простых статистических методов (оценка достоверности различий в связанных выборках) определить успешность проведенного лечения, что повышает наглядность эффективности лечения как для врача, так и для пациента.

Оценка психического статуса. Важной составляющей курации пациента с НБС в результате боевой травмы является оценка его психического состояния. Несмотря на то что данная составляющая комплексного осмотра входит в компетенцию врачей-психиатров, психотерапевтов и клинических психологов, врач-невролог обязан владеть базовыми знаниями и навыками работы со скрининговыми шкалами оценки психического статуса. К таким шкалам относятся: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкала депрессии Монтгомери–Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS), шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS), шкала Гамильтона для оценки тревожного состояния (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A), шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

В формировании психологического статуса пациента, получившего ранение, помимо базовых индивидуальных психологических особенностей важную роль играют характер и тяжесть полученного ранения, обстоятельства получения боевой травмы, качество оказания медицинской помощи на предыдущих этапах лечения, сохранение способности к самообслуживанию, перспективы восстановления функций, излечения и возвращения на военную службу, социальные аспекты (поддержка родственников, получение страховых выплат, оформление инвалидности, дальнейшее трудоустройство и пр.). По нашему мнению, при работе с пациентами данного профиля для скрининговой оценки наличия психических расстройств на начальных этапах госпитализации наиболее подходящими являются шкалы оценивающие уровень тревоги пострадавшего (шкала HAM-A, подшкала HADS-A), а также шкалы Гамильтона и Монтгомери–Асберга, представляющие собой развернутое клиническое интервью и предполагающие не только получение ответов от пациента, но и формирование клинического впечатления врача о пациенте. Использование шкал Бека и подшкалы депрессии HADS-D госпитальной шкалы тревоги и депрессии приемлемо на более поздних этапах лечения.

Оценка продолжительности и качества сна. Жалобы на нарушение сна являются фактически облигатными для пациентов с НБС травматического генеза. Нарушение сна у пациентов данного профиля может быть связано как с наличием боли, психическими нарушениями, так и их сочетанием. В большинстве случаев расстройства сна, с которыми сталкиваются неврологи при лечении раненых

с НБС, в соответствии с Международной классификацией расстройств сна (МКРС-3, 2014 г.) относятся к вторичным формам острой (продолжительность менее 3 мес) инсомнии [10].

Широко известно, что сон является естественным противоболевым состоянием, обусловленным как процессами относительной деафферентации структур центральной нервной системы, так и влиянием на ноци- и антиноцицептивные нейромедиаторные системы. Важную роль в уменьшении ощущения боли во время сна играет нарушение проведения на уровне таламуса, а также подавление активности орексина (нейропептида, участвующего в процессах регуляции возбуждения, цикла «сон–бодрствование»), увеличение секреции дофамина и мелатонина. Расстройства сна диагностируют у 67–88 % больных с хроническими болевыми синдромами, в то же время не менее чем 50 % больных с инсомнией страдают хроническими болями. Нарушение ночного сна сопровождается увеличением частоты встречаемости болевых синдромов как из-за сокращения общей продолжительности, так и из-за ухудшения непрерывности сна. Коррекция самого частого расстройства сна — хронической инсомнии — приводит к уменьшению сопутствующей боли и улучшению состояния пациента [11]. На основании вышеизложенного коррекция нарушения сна у раненых с НБС представляется не просто симптоматическим лечением сопутствующего расстройства, а важной, патогенетически обоснованной составляющей комплексной медикаментозной терапии.

Практически каждая из шкал оценки психического статуса содержит вопросы о качестве сна обследуемого. Разработанный метод оценки выраженности НБС с помощью суточного графического дневника боли также учитывает продолжительность и качество ночного сна пациента, а предложенный интегральный показатель — индекс ночного сна (произведение количества ночного сна в часах на качество сна по 11-балльной рейтинговой шкале) — позволяет классифицировать сон пациента с невропатической болью и на основании этого более дифференцированно подходить к лечению его нарушений.

В настоящее время вне зависимости от формы инсомнии методом выбора в лечении является применение методик когнитивно-поведенческой терапии, включающей в себя рекомендации по гигиене сна, ограничения внешней стимуляции, терапию ограничением сна и отдыха, познавательные (когнитивные) методики [12]. Однако применение данных методик невозможно в условиях массового поступления пострадавших, у лиц с тяжелой соматической патологией, а также в целом у данной группы пациентов по причине отсроченности лечебного эффекта. Наиболее простым и одновременно эффективным способом коррекции острой инсомнии у пациентов с НБС травматического генеза является применение фармакологических средств, при этом многие из препаратов первой (антиконвульсанты, антидепрессанты смешанного действия) и второй линий (опиоидные анальгетики) лечения невропатической боли обладают седативными свойствами разной степени выраженности. Однако их действия не всегда бывает достаточно для эффективного лечения инсомнии, поэтому в практике лечения данных пациентов обосновано дополнительное назначение препаратов, традиционно используемых при лечении нарушения сна. К ним относятся: антидепрессанты (тразодон, миртазапин, миансерин), бензодиазепиновые (феназепам, лоразепам, клоназепам, нитразепам) и небензодиазепиновые (золпидем, зопиклон, залеплон) агонисты бензодиазепиновых рецепторов рецепторных комплексов ГАМК, блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов (доксиламин, дифенгидрамин), нейролептики (типичные и атипичные), антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), препараты мелатонина. По возможности при лечении нарушений сна у пациентов с НБС следует стараться избегать назначения высоких доз нейролептиков (в т. ч. атипичных) по причине их ингибирующего действия на D_2-дофаминовые рецепторы нейронов группы А10 мезолимбической системы, являющейся частью дофаминовой антиноцицептивной системы.

Лечение невропатической боли. Тактика лечения пациента с НБС травматического генеза должна строиться в зависимости от величины составляющих его ноцицептивного, невропатического и психогенного компонентов, при этом ноцицептивная составляющая может быть существенной с учетом полученных ранений. В российских клинических рекомендациях по лечению невропатической боли в рамках ее комплексной терапии определены следующие методы:

- терапия основного заболевания;
- фармакотерапия болевого синдрома;
- немедикаментозные методы лечения боли;
- малоинвазивные и хирургические методы терапии боли;
- терапия сопутствующих боли расстройств [7].

При госпитализации основной поток пострадавших в результате ранений, полученных в период боевых действий, направляется на лечение в хирургические отделения. Сопутствующие поражения структур ПНС остаются в тени основной хирургической работы, уходят на второй план или могут оставаться недиагностированными, а болевой синдром, предъявляемый раненым, редко дифференцируется на ноцицептивный и невропатический. В связи с этим пациенты с ранениями и травмами получают недифференцированную обезболивающую терапию, состоящую, как правило, из простого (наиболее часто — метамизол натрия) или комбинированного анальгетика либо нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) в сочетании с препаратами, обладающими седативным действием. При неэффективности обезболивания следующим этапом лечения являются опиоидные анальгетики. При недостаточной эффективности последних

Рис. 2. Продленная региональная (проводниковая) анестезия местным анастетиком длительного действия у пациента с некупируемым НБС в результате огнестрельного ранения правого плечевого сплетения

Рис. 3. Пролонгированная эпидуральная анестезия с перманентным поступлением местного анестетика через дозатор с воздушной помпой у пациента с фантомной болью

в специализированных стационарах применяют методы продленной региональной анестезии (рис. 2, 3).

В отношении установления диагноза фантомной боли в хирургических отделениях, как правило, проблем не возникает, однако подходы к обезболиванию таких пациентов являются схожими. При этом классические анальгетики (простые и комбинированные) и НПВП не относятся к препаратам с доказанной эффективностью при лечении невропатической боли. В настоящее время выделяют пять групп препаратов, обладающих доказанной эффективностью для лечения НБС. К первой линии терапии невропатической боли относятся антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин — только при тригеминальной невралгии), антидепрессанты (трициклические, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), ко второй и третьей — опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, оксикодон, морфин), препараты для местного применения (с 5 %-ным лидокаином или 8 %-ным капсаицином), ботулинический токсин типа А (в виде подкожных инъекций) [7].

Дифференцированная терапия в соответствии со стратификацией пациентов на группы по степени выраженности болевого синдрома является «золотым» стандартом лечения пациентов с любым типом боли. Получаемые с помощью суточного графического дневника НБС количественные показатели интенсивности невропатической боли обладают ценным практическим значением с точки зрения выбора лекарственной стратегии, особенно при определении показаний и принятии решения о назначении опиоидных анальгетиков. Данные препараты отнесены к третьей линии терапии невропатической боли, так как при длительном применении возникает риск зависимости и широкий спектр неблагоприятных явлений. Необоснованное и длительное применение опиоидных анальгетиков является фактором риска развития аддиктивной патологии, поэтому к их назначению следует относиться с максимальными тщательностью и вниманием. Так, по данным A. Mohamadi et al. (2018), злоупотребление опиоидами встречается примерно у 4 % людей после их применения при травмах или болевого синдрома, связанного с оперативным лечением [13]. Перед принятием решения о назначении опиоидных анальгетиков с целью купирования НБС следует убедиться в правильности приема и достаточности доз применяемых ненаркотических анальгетиков, использовать весь арсенал имеющихся препаратов, а также их допустимые фармакологические комбинации. Не следует назначать опиоидные анальгетики в случаях, когда лечение НБС проводится без применения адекватных доз препаратов первой линии.

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской Федерации [7] назначение опиоидных анальгетиков целесообразно только у пациентов с невропатической болью средней и высокой интенсивности, рефрактерной к терапии препаратами первой и второй линий, при четком соблюдении нижеследующих принципов (табл. 1).

Таблица 1. Принципы применения опиоидных анальгетиков при НБС

1.	Провести повторную оценку необходимости применения и взвесить пользу и риск перед назначением препарата. Изучить анамнез на предмет наличия злоупотребления и зависимости. Исключить наличие депрессии.
2.	Сформировать ожидания от лечения, объяснить больному его роль в процессе безопасной терапии и мониторинге эффективности.
3.	Начинать терапию с более низких доз с постепенной титрацией. Проводить мониторинг ежедневной дозы; по достижении дозы, равной 50 мг в морфиновом эквиваленте, повторно оценить баланс пользы и риска.
4.	Обеспечивать мониторинг побочных эффектов и осложнений терапии, включая злоупотребление и привыкание.
5.	Прекратить терапию в случае неэффективности или когда риск перевешивает пользу. Оценку риска пользы рекомендуется проводить через 1–4 нед от начала терапии, затем — каждые 3 мес.

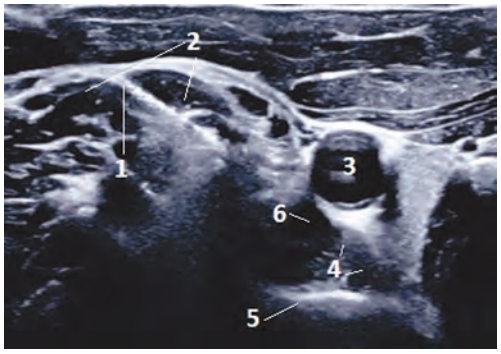


Рис. 4. Ультразвуковая навигация при выполнении блокады левого звездчатого ганглия. 1 — инъекционная игла; 2 — передняя лестничная мышца; 3 — общая сонная артерия; 4 — длинная мышца шеи; 5 — поперечный отросток 6-го шейного позвонка; 6 — звездчатый ганглий

Рис. 5. Синдром Горнера слева (птоз, миоз, энофтальм) — признак правильно выполненной блокады звездчатого ганглия

Рис. 6. Компрессия правого седалищного нерва костным отломком бедренной кости после огнестрельного многооскольчатого перелома: 1 — бедренная кость; 2 — костный отломок; 3 — малоберцовая порция седалищного нерва (гипоэхогенная структура, нервные фасцикулы не визуализируются); 4 — большеберцовая порция седалищного нерва (структура фасцикул сохранена); 5 — зона выраженного периневрального отека

Исходя из опыта оказания помощи пациентам с НБС травматического генеза, показания для применения опиоидных анальгетиков с целью обезболивания могут быть определены на основании результатов суточного графического дневника невропатической боли. По нашему мнению, к ним относится сохраняющийся на протяжении не менее 3 сут (на фоне приема монотерапии антиконвульсантами (габапентин, прегабалин) в максимально допустимых терапевтических дозах (при условиях удовлетворительной переносимости) или комбинации ½ максимально допустимых терапевтических доз антиконвульсантов (габапентин 1800 мг/сут, прегабалин 300 мг/сут) и амитриптилина (100 мг/сут)) один из следующих дескрипторов НБС:

1. Значение среднесуточного показателя НБС более 5,0 баллов по ЦРШ.
2. Три и более часов в сутки невропатической боли с интенсивностью 8 и более баллов по ЦРШ при значениях среднесуточного показателя НБС более 4,0 баллов по ЦРШ.
3. Значения суммарного суточного индекса НБС более 120 баллов.

В ряде наблюдательных исследований, проходивших в разных странах мира, было показано, что эффективность монотерапии невропатической боли в реальной практике составляет в лучшем случае 20–30 % [14]. В соответствии с клиническими рекомендациями назначение комбинированной терапии при НБС следует рассматривать в случаях, когда монотерапия в эффективных дозах на протяжении 3 мес лечения привела к снижению интенсивности боли не больше чем на 30 %, или на ее фоне боль сохраняется на уровне 5 баллов по 11-балльной ЦРШ, а болевой синдром при этом приводит к значительному ухудшению качества жизни [15]. Невролог, оказывающий помощь раненым с НБС травматического генеза, в т. ч. с ФБС, не имеет такого запаса времени, поэтому, исходя из нашего опыта, к назначению комбинированной терапии следует прибегать сразу же после установления неэффективности монотерапии максимально разрешенными дозами препаратов либо в случае появления нежелательных явлений в процессе титрации их доз. Наиболее зарекомендовавшей себя комбинацией при лечении НБС сильной интенсивности является применение габапентина (1800–2700 мг/сут) и амитриптилина (75–100 мг/сут). При неэффективности данной комбинации возможно назначение адъювантной терапии в виде неклассических анальгетиков (нефопам); препаратов, обладающих нейромодулирующим действием на антиноцицептивные системы (агонисты D_2-дофаминовых рецепторов, блокаторы глутаматных NMDA-рецепторов); проведение лечебно-диагностических блокад (например, блокады звездчатого ганглия при травматических плечевых плексопатиях под УЗИ-навигацией, рис. 4, 5), продленной региональной анестезии (на период титрации доз лекарственных препаратов).

При сохраняющейся неэффективности консервативной терапии НБС в течение 4–6 нед после обязательного контрольного инструментального обследования, включающего в себя ЭНМГ и УЗИ, следующим этапом оказания помощи является оперативное нейрохирургическое вмешательство на невральных структурах, являющихся источниками невропатической боли: невролиз нервов и сплетений с целью устранения периневрального рубцово-спаечного процесса, иссечение сформировавшихся боковых или внутриствольных невром, удаление ранее не верифицированных интраневрально или параневрально расположенных инородных тел (ранящих снарядов), костных отломков (рис. 6).

Таблица 2. Критерии фармакорезистентности невропатической боли

1.	Должна быть предпринята попытка лечения болевого синдрома по крайней мере четырьмя препаратами с доказанной эффективностью при невропатической боли.
2.	Продолжительность лечения каждым из этих препаратов должна быть не менее 3 мес либо до тех пор, пока побочные эффекты не помешают приему препарата в адекватной дозе.
3.	Несмотря на лечение, интенсивность боли снижается не больше чем на 30 % или остается на уровне 5 баллов по 10-балльной ВАШ и/или продолжительно текущий болевой синдром приводит к существенному ухудшению качества жизни.

Таким образом, подход к определению фармакорезистентности в отношении пациентов с НБС травматического генеза отличается от международных Дельфийских критериев (табл. 2) сокращением минимум в два раза периода консервативного лечения [15].

Также у пациентов с НБС травматического генеза отличаются показания, сроки проведения и виды оперативных вмешательств. В основном они направлены на устранение морфологического субстрата, выступающего триггером невропатической боли, а не на устранение, модуляцию проведения или восприятия входящего афферентного потока структурами центральной нервной системы (к таким операциям традиционно относятся: DREZ-операции, хроническая нейростимуляция периферических нервов и их подкожных ветвей, спинальных корешков, хроническая эпидуральная стимуляция спинного мозга, хроническая стимуляция глубинных структур и моторной коры головного мозга [7]).

Заключение. Подходы к оказанию специализированной медицинской помощи, применяемые для лечения невропатической боли у пострадавших в результате вооруженных конфликтов, могут отличаться от изложенных в клинических рекомендациях по лечению НБС, разработанных преимущественно для лечения лиц с нетравматическим генезом боли. Накопленный практический опыт оказания помощи пациентам с НБС травматического генеза указывает на наличие многочисленных организационных и лечебно-диагностических особенностей, важность междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей (неврологов, хирургов, травматологов, нейрохирургов, психиатров) на ранних этапах лечения и необходимость разработки отдельных клинических рекомендаций по лечению невропатической боли у лиц, пострадавших в результате вооруженных конфликтов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза не проводилась.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Военно-полевая хирургия: национальное руководство / Под ред. И.Ю. Быкова, Н.А. Ефименко, Е.К. Гуманенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 816 с.

2. Указания по военно-полевой хирургии / Под ред. А.Н. Бельских, И.М. Самохвалова. М.: ГВМУ, 2013. 474 с.

3. Одинак М.М., Живолупов С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы (обобщение клинического и экспериментального опыта): руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2009. 367 с.

4. Коломенцев С.В., Полежаев П.А., Гайворонский А.И., и др. Современные концепции лечения фантомного болевого синдрома // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 3. С. 515–527. DOI: 10.17816/brmma340914

5. Huskisson E.C. Measurement of pain // Lancet. 1974. Vol. 2, No. 7889. P. 1127–1131. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8

6. Hartrick C.T., Kovan J.P., Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? // Pain Pract. 2003. Vol. 3, No. 4. P. 310–316. DOI: 10.1111/j.1530-7085.2003.03034.x

7. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // Российский журнал боли. 2018. Т. 16, № 57. С. 5–41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025

8. Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P., et al Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice // Pain. 2016. Vol. 157, No. 8. P. 1599–1606. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000492

9. Fillingim R.B., Loeser J.D., Baron R., Edwards R.R. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms // J. Pain. 2016. Vol. 17, No. 9. P. 10–20. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.08.010

10. Ito E., Inoue Y. [The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index] // Nihon Rinsho. 2015. Vol. 73, No. 6. P. 916–923. (In Japanese)

11. Полуэктов М.Г., Шувахина Н.А., Ламкова И.А. Взаимоотношения боли и сна в клинической практике // Русский медицинский журнал. 2019. Т. 27, № 9. С. 56–60.

12. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Инсомния // Медицинский Совет. 2017. № S. С. 52–58. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-52-58

13. Mohamadi A., Chan J.J., Lian J., et al. Risk Factors and Pooled Rate of Prolonged Opioid Use Following Trauma or Surgery: A Systematic Review and Meta-(Regression) Analysis // J. Bone Joint. Surg. Am. 2018. Vol. 100, No. 15. P. 1332–1340. DOI: 10.2106/JBJS.17.01239
14. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Эпидемиология нейропатической боли // Боль. 2007. Т. 4, № 17. С. 12–16.
15. Smith B.H., Torrance N., Ferguson J.A., et al. Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts // BMC Neurology. 2012. Vol. 12. P 29. DOI: 10.1186/1471-2377-12-29

REFERENCES

1. Bykova IYu, Efimenko NA, Gumanenko EK, eds. *Military Field Surgery: National Guide*. Moscow: GEOTAR-media Publ.; 2009. 816 p. (In Russ.)
2. Bel'skikh AN, Samokhvalov IM, eds. *Instructions for military field surgery*. Moscow: GVMU Publ. House; 2013. 474 p. (In Russ.)
3. Odinak MM, Zhivolupov SA. *Diseases and injuries of the peripheral nervous system (generalization of clinical and experimental experience):* a guide for doctors. Saint Petersburg: SpetsLit Publ.; 2009. 367 p. (In Russ.)
4. Kolomentsev SV, Polezhaev PA, Gaivoronsky AI, et al. Modern concepts of treatment of phantom limb pain. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(3):515–527. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma340914
5. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2(7889): 1127–1131. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8
6. Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain Practice*. 2003;3(4):310–316. DOI: 10.1111/j.1530-7085.2003.03034
7. Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines for diagnosis and treatment of the Russian Society for the Study of Pain. *Russian journal of pain*. 2018;16(57):5–41. (In Russ.) DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
8. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599–1606. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000492
9. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain*. 2016;17(9):10–20. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.08.010
10. Ito E, Inoue Y. [The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index]. *Nihon Rinsho*. 2015;73(6):916–923. (In Japanese)
11. Poluektov MG, Shuvakhina NA, Lamkova IA. The relationship between pain and sleep in clinical practice. *Russian Medical Journal*. 2019;27(9):56–60. (In Russ.)
12. Strygin KN, Poluektov MG. Insomnia. *Medical Council*. 2017;(S):52–58. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-52-58
13. Mohamadi A, Chan JJ, Lian J, et al. Risk Factors and Pooled Rate of Prolonged Opioid Use Following Trauma or Surgery: A Systematic Review and Meta-(Regression) Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(15):1332–1340. DOI: 10.2106/JBJS.17.01239
14. Danilov AB, Davydov OS. Epidemiology of neuropathic pain. *Russian Journal of Pain*. 2007;4(17):12–16. (In Russ.)
15. Smith BH, Torrance N, Ferguson JA, et al. Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurology*. 2012;12:29. DOI: 10.1186/1471-2377-12-29

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Витальевич Коломенцев,** канд. мед. наук, начальник неврологического отделения клиники нервных болезней; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-3756-6214, eLibrary SPIN: 6439-6701; Author ID: 730688; e-mail: skolomencev@yandex.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор, заместитель начальника кафедры и клиники нервных болезней; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711; Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Sergey V. Kolomentsev,** M.D., Ph.D. (Medicine), the Head of the Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-3756-6214, eLibrary SPIN: 6439-6701; Author ID: 730688; e-mail: skolomencev@yandex.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor the Head of the Department and Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Head of the Department and Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711; Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Альберт Ренатович Булатов, канд. мед. наук, преподаватель кафедры нервных болезней; ORCID: 0000-0001-7180-4389; eLibrary SPIN: 1626-8400, Author ID: 908454, e-mail: albert_br@mail.ru

Алексей Иванович Гайворонский, докт. мед. наук, профессор кафедры нейрохирургии; ORCID: 0000-0003-1886-5486; eLibrary SPIN: 7011-6279; Scopus Author ID: 57198886709; e-mail: don-gaivoronsky@ya.ru

Анна Владимировна Коломенцева, врач-невролог неврологического отделения клиники нервных болезней; ORCID: 0009-0004-8741-3306; e-mail: antonova401@mail.ru

Наталья Юрьевна Полушина, врач-невролог неврологического отделения клиники нервных болезней; ORCID: 0009-0001-3527-201X; e-mail: nkotovaya@yandex.ru

Александр Владимирович Рябцев, преподаватель кафедры нервных болезней; ORCID: 0000-0002-3832-2780; eLibrary SPIN: 9915-4960; Author ID: 964073; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: ryabtsev26@gmail.com

Владимир Андреевич Панов, канд. мед. наук, начальник отделения реанимации и интенсивной терапии клиники нервных болезней; ORCID: 0009-0004-6593-9606; 8934-7899, Author ID: 921687; e-mail: v.a.panov@mail.ru

Евгений Игоревич Шерматюк, старший ординатор неврологического отделения кафедры и клиники нервных болезней; ORCID: 0000-0002-4163-1701; eLibrary SPIN-код: 9915-4960; Author ID: 964073; e-mail: sherma1@mail.ru

Петр Андреевич Полежаев, ординатор неврологического отделения клиники нервных болезней; ORCID: 0009-0009-7771-2229; e-mail: polezhaev76@gmail.com

Анна Андреевна Кирпиченко, ординатор неврологического отделения клиники нервных болезней; ORCID: 0009-0005-3112-5716; e-mail: ann04.111998@mail.ru

Марина Сергеевна Ярославцева, ординатор неврологического отделения клиники нервных болезней; ORCID: 0009-0007-0920-6979; e-mail: gutsumarina@gmail.com

AUTHORS' INFO

Al'bert R. Bulatov, M.D., Ph.D. (Med.), lecturer, M.I. Astvatsaturov Department and Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0000-0001-7180-4389; eLibrary SPIN: 1626-8400, Author ID: 908454, e-mail: albert_br@mail.ru

Alexey I. Gayvoronsky, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor of the Neurosurgery Department; ORCID: 0000-0003-1886-5486; eLibrary SPIN: 7011-6279; Scopus Author ID: 57198886709; e-mail: don-gaivoronsky@ya.ru

Anna V. Kolomentseva, M.D., neurologist, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0009-0004-8741-3306; e-mail: antonova401@mail.ru

Natalia Yu. Polushina, M.D., neurologist, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0009-0001-3527-201X; e-mail: nkotovaya@yandex.ru

Aleksandr V. Ryabtsev, M.D., lecturer, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0000-0002-3832-2780; eLibrary SPIN: 9915-4960, Author ID: 964073; Web of Scienece Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039; ryabtsev26@gmail.com

Vladimir A. Panov, M.D., Ph.D. (Medicine), the Head of the Resuscitation and Intensive Therapy Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0009-0004-6593-9606; 8934-7899, Author ID: 921687; e-mail: v.a.panov@mail.ru

Evgeniy I. Shermatyuk, M.D., senior resident of the Neurological Department of the Department and Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0000-0002-4163-1701; eLibrary SPIN: 9915-4960; Author ID: 964073; e-mail: sherma1@mail.ru

Peter A. Polezhaev, resident, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0009-0009-7771-2229; e-mail: polezhaev76@gmail.com

Anna A. Kirpichenko, resident, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0009-0005-3112-5716; e-mail: ann04.111998@mail.ru

Marina S. Yaroslavtseva, resident, Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0009-0007-0920-6979; e-mail: gutsumarina@gmail.com

УДК 612.821 (616-001)
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611165
Научная статья

Эпидемиология боли при позвоночно-спинномозговой травме

А.Ф. Иволгин[1], А.С. Мазур[2], И.В. Литвиненко[3], Н.В. Цыган[3], Т.Ю. Авсейцева[1], В.А. Яковлева[3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского, Москва, Россия;

[2] Научный центр неврологии, Москва, Россия;

[3] Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Болевой синдром при позвоночно-спинномозговой травме, являющийся по своей природе одним из самых тяжелых и изнурительных состояний, может привести к ухудшению качества жизни, депрессии, нарушениям сна и, как следствие, снижению результатов реабилитационного лечения. В данной статье будут представлены эпидемиологические данные болевого синдрома при позвоночно-спинномозговой травме.

Цель. Изучить структуру и особенности болевого синдрома у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой.

Материалы и методы. Проанализированы клинические данные на выборке пациентов с болевым синдромом при позвоночно-спинномозговой травме количеством 75 человек. Группа исследования была представлена пациентами мужского пола, средний возраст которых составил 36 лет, проходящих курс стационарного лечения на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации. Анализ болевого синдрома у данной когорты проводился сразу по 8 показателям: неврологический уровень травмы, локализация боли, интенсивность боли, моторный неврологический дефицит, степень повреждения анатомической целостности спинного мозга, наличие невропатического компонента, тип болевого синдрома и характерные дескрипторы боли.

Результаты. Согласно результатам нашего исследования, учитывая классификацию боли при позвоночно-спинномозговой травме, предложенную Международным консенсусом клиницистов и исследователей, распространенность различных типов боли среди исследуемой группы была представлена следующим образом: невропатическая — 64 %; ноцицептивная — 32;, дисфункциональная — 4 %. При анализе различных подтипов невропатической боли выяснилось, что доминировала боль ниже уровня травмы — 72 %.

Заключение. Наиболее распространенным и труднокупируемым вариантом в структуре болевого синдрома у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой является невропатическая боль.

Ключевые слова: боль; боль на уровне травмы; боль ниже уровня травмы; дескрипторы боли; невропатическая боль; позвоночно-спинномозговая травма; эпидемиология.

Как цитировать:
Иволгин А.Ф., Мазур А.С., Литвиненко И.В., Цыган Н.В., Авсейцева Т.Ю., Яковлева В.А. Эпидемиология боли при позвоночно-спинномозговой травме // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 369–375. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611165

Рукопись получена: 23.10.2023 **Рукопись одобрена:** 31.10.2023 **Опубликована:** 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611165
Research Article

Epidemiology of pain in spinal cord injury

Aleksander F. Ivolgin[1], Andrey S. Mazur[2], Igor' V. Litvinenko[3], Nikolay V. Tsygan[3], Tatyana Yu. Avseitseva[1], Viktoriya A. Yakovleva[3]

[1] National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Russia;
[2] Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
[3] Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The original Pain syndrome in spinal cord injury, which by its nature is one of the most severe and debilitating conditions, can lead to a deterioration in the quality of life, depression, sleep disorders and, as a consequence, a decrease in the results of rehabilitation treatment. This article will present epidemiological data of pain syndrome in spinal cord injury.

AIM: To study the structure and features of pain syndrome in patients with spinal cord injury.

MATERIALS AND METHODS: The clinical data on a sample of patients with pain syndrome in spinal cord injury are analyzed (n = 75). The study group was represented by male patients (100%), whose average age was 36 years, undergoing inpatient treatment on the basis of the National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Russia. The analysis of pain syndrome in this cohort was carried out on 8 indicators at once: neurological level of injury, localization of pain, intensity of pain, motor neurological deficit, degree of damage to the anatomical integrity of the spinal cord, the presence of a neuropathic component, the type of pain syndrome and characteristic pain descriptors.

RESULTS: According to the classification of pain in spinal cord injury, proposed by an international consensus of clinicians and researchers, the prevalence of various types of pain among the study group was presented as follows: neuropathic — 64%, nociceptive — 32, dysfunctional — 4%. Analyzing various subtypes of neuropathic pain, pain below the injury level dominated — 72%.

CONCLUSION: The most common and difficult to stop variant in the structure of pain syndrome in patients with spinal cord injury is neuropathic pain.

Keywords: epidemiology; neuropathic pain; pain; pain at the injury level; pain below the injury level; pain descriptors; spinal cord injury.

To cite this article:
Ivolgin AF, Mazur AS, Litvinenko IV, Tsygan NV, Avseitseva TYu, Yakovleva VA. Epidemiology of pain in spinal cord injury. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):369–375. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611165

Received: 23.10.2023 **Accepted**: 31.10.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Боль эволюционно представляет собой защитную реакцию, сигнализирующую об опасности. В 1979 г. на заседании экспертов Международной ассоциации по изучению боли (IASP) принято определение: «Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения», которое на протяжении более 30 лет оставалось основным.

В 2009 г. в Лондоне был собран Международный консенсус клиницистов и исследователей для создания единой классификации боли при позвоночно-спинномозговой травме (ПСМТ). После корректировки со стороны ведущих организаций, а именно Американской ассоциации травм позвоночника (ASIA), Американского общества боли, IASP, Международного общества спинного мозга (ISCoS) и Академии специалистов по травмам спинного мозга, был представлен окончательный вариант классификации-опросника боли при ПСМТ [1, 2]. Важной особенностью данной классификации является выделение двух подтипов нейропатической боли: боль на уровне травмы и боль ниже уровня травмы.

Фундаментальные исследования по изучению боли продолжались, и учитывая появление новых данных, альгологи по всему миру пришли к выводу о необходимости пересмотра определения боли. В январе 2020 г. коллективом экспертов IASP было принято решение об изменении формулировки на «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием» [3].

За последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости травм позвоночника и спинного мозга, распространенность которых во всем мире ежегодно варьирует от 238 000 до 332 000 [4–6]. Как в раннем, так и в отсроченном периоде ПСМТ пациент сталкивается с такими наиболее часто встречающимися вторичными осложнениями, как пролежни, инфекции мочевыводящих путей, боль и спастичность [7–9]. Хронический болевой синдром, являющийся по своей природе одним из самых тяжелых и изнурительных состояний, может привести к ухудшению качества жизни, депрессии, нарушениям сна и как результат снижению результатов реабилитационного лечения [10]. Учитывая актуальность данной проблемы, специалисты из разных стран создавали различные системы классификаций, направленных на систематизацию данных для дальнейшего подбора специфической терапии пациентам, перенесшим ПСМТ. Отсутствие единой структурированной классификации и диагностических критериев привело к широкому разбросу значений распространенности разных типов боли. Например, оценка общей распространенности боли после ПСМТ варьирует в диапазоне от 25 до 96 % [11], показатели распространенности висцеральной боли оцениваются в диапазоне от 5 до 34 % [12], в то время как распространенность невропатической боли ниже уровня травмы оценивается в диапазоне от 14 до 40 % [13].

Цель исследования: изучить структуру и особенности болевого синдрома у пациентов с ПСМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации (г. Красногорск) обследованы пациенты с ПСМТ (n = 75). Группа исследования была представлена пациентами мужского пола (100 %), средний возраст которых составил 36 лет. Всем участникам исследования были проведены: сбор жалоб и данных анамнеза, подробный клинический осмотр с исследованием неврологического статуса, психометрическое тестирование (госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)), диагностическая оценка невропатического компонента болевого синдрома (диагностические опросники DN4, Pain Detect), оценка выраженности боли (визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ)) и оценка показателей и результатов выполненных лабораторно-инструментальных методов исследования. Анализ распространенности и особенностей болевого синдрома проводился сразу по 8 показателям: неврологический уровень травмы, локализация боли (учитывая анатомическую область или по отношению к уровню травмы), интенсивность боли (по ВАШ), моторный неврологический дефицит, степень повреждения анатомической целостности спинного мозга при ПСМТ (по шкале ASIA), наличие невропатического компонента (по DN4 и Pain Detect), тип болевого синдрома и характерные дескрипторы боли.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам нашего исследования, учитывая классификацию боли при ПСМТ, предложенную Международным консенсусом клиницистов и исследователей, распространенность различных типов боли среди исследуемой группы составила: невропатическая — 64 % (ниже уровня травмы — 72 %, на уровне травмы — 19 %, другая (невропатическая) боль — 9 %); ноцицептивная — 32; дисфункциональная — 4 %. Наибольшая частота встречаемости боли отмечалась среди пациентов с травмой грудного и шейного отделов (учитывая высокую распространенность травм данных отделов позвоночника) с преимущественной локализацией в спине или нижних конечностях, а в неврологическом статусе наблюдался пара/тетрапарез. Анализируя болевой синдром у пациентов с ПСМТ, были зафиксированы определенные особенности: больше половины пациентов сообщили о выраженной боли (по шкале ВАШ более 7 баллов);

чаще всего боль имела волнообразный характер течения, который по шкале Pain Detect можно было описать как «приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними»; основные дескрипторы болевого синдрома: стреляющий, колющий, жгучий, режущий (табл.).

По данным различных зарубежных исследований, показатели распространенности боли после ПСМТ варьируют: 64 % в Швеции, 73 % в Дании, 77 % в Нидерландах и 80 % в Соединенных Штатах Америки [14–17]. Значительный разброс в данных, вероятнее всего, обусловлен различными диагностическими подходами с использованием отличающихся критериев и шкал определения боли.

Burke D. et al. (2017) в своем систематическом обзоре и метаанализе 12 исследований с участием 1401 пациента представили данные о распространенности невропатической боли после ПСМТ, которая без учета стадии травмы и уровня повреждения составила 53 % [18]. При ранжировании ПСМТ в зависимости от временной фазы повреждения спинного мозга (острая ⩽6 мес,

Таблица. Характеристика боли у пациентов с ПСМТ

Показатели	Значение	Примечание
Неврологический уровень травмы	грудной — 56 %; шейный — 29 %; пояснично-крестцовый — 15 %	–
Локализация боли (анатомические области)	ноги — 83 %; спина — 76 %; руки — 38 %	наиболее распространенные анатомические области, большинство пациентов отмечали несколько областей с болевыми ощущениями (2 и более)
Локализация боли (по отношению к уровню травмы)	на уровне травмы — 19 %; ниже уровня травмы — 72 %	–
Оценка боли по шкале ВАШ (среднее значение)	6,8 балла	больше половины пациентов сообщали о сильной боли (от 7 до 10 баллов по ВАШ)
Оценка боли (согласно диагностическому опроснику нейропатической боли DN4)	у большинства пациентов (64 %) были диагностированы признаки нейропатической боли или ее компонентов (при смешанных болевых синдромах)	ощущение жжения — 76 %; ощущение удара током — 67 %; ощущение ползания мурашек — 72 %; онемение — 88 %
Оценка боли (согласно диагностическому опроснику Pain Detect)	у большинства (64 %) был диагностирован нейропатический компонент боли	наиболее часто встречающийся характер боли: «приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними» — 57 %; «непрерывная боль с периодическими приступами» — 31 %
Моторный неврологический дефицит	тетрапарез (плегия) — 29 %; параплегия — 56 %; монопарез — 15 %	–
Степень повреждения анатомической целостности спинного мозга при ПСМТ (по шкале ASIA)	полное повреждение — 48 %; неполное повреждение — 52 %	–
Характер болевого синдрома (наиболее часто встречающиеся)	колющая — 53 %; стреляющая — 68 %; приступообразная — 49 %; жгучая — 26 %	–
Типы боли	нейропатическая — 64 %; ноцицептивная — 32 %; дисфункциональная — 4 %	–
Медикаментозное лечение (группы препаратов)	антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина); антиконвульсанты; нестероидные противовоспалительные препараты	–

хроническая >6 мес), а также невропатической боли на уровне травмы и ниже были получены следующие результаты:

- в трех исследованиях с участием 142 пациентов общая распространенность невропатической боли в острую фазу ПСМТ составила 52 %;
- в девяти исследованиях с участием 1259 пациентов общая распространенность невропатической боли в хроническую фазу ПСМТ составила 56 %;
- в девяти исследованиях с участием 1141 пациента общая распространенность невропатической боли на уровне травмы составила 19 %, ниже уровня травмы — 27 %;
- в трех исследованиях острой фазы ПСМТ с участием 188 пациентов общая распространенность невропатической боли на уровне травмы составила 27 %, ниже уровня травмы — 20 %;
- в шести из 953 исследований хронической фазы ПСМТ, объединенных на уровне травмы, распространенность невропатической боли составила 13 %, ниже уровня травмы — 27 %.

В трех исследованиях с участием 366 пациентов представлена общая распространенность невропатической боли в зависимости от моторного неврологического дефицита; так, при параплегии она составила 46 %. В тех же трех исследованиях с участием 221 пациента общая распространенность невропатической боли при тетраплегии составила 52 %.

Недавно завершенное исследование Hunt C. et al., в котором обобщены данные за период с 1980 по 2019 г., продемонстрировало следующие результаты. Общая распространенность хронической боли при ПСМТ составила 68 %. Распространенность невропатической боли доминировала над другими типами и подтипами боли и составила 58 %. Общая распространенность ноцицептивной боли, а именно двух самых частых подтипов (скелетно-мышечной и висцеральной боли), составила 56 и 20 % соответственно [19].

При анализе вопроса взаимосвязи уровня и вида травматического поражения спинного мозга с выраженностью болевого синдрома многочисленные исследования не продемонстрировали значимой взаимосвязи между выбранными параметрами. При этом у пациентов с ПСМТ на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника отмечался более выраженный болевой синдром с преобладанием невропатического компонента боли [20].

Bresnahan J.J. et al. (2022) выявили, что степень повреждения анатомической целостности спинного мозга при ПСМТ обратно пропорционально коррелирует со степенью невропатической боли — пациенты с полным повреждением по шкале ASIA имели более низкий средний балл выраженности боли по сравнению с теми пациентами, у которых диагностировалось неполное повреждение [21].

Таким образом, полученные нами данные коррелируют с результатами основных крупных международных исследований в области эпидемиологии боли среди пациентов с ПСМТ с учетом корректировки на численную выборку пациентов. Правильная интерпретация выявленной детерминанты боли играет решающую роль в подборе оптимального алгоритма эффективного фармакологического воздействия и способствует улучшению клинических исходов, что является приоритетной задачей у врачей, занимающихся лечением данной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структура болевого синдрома при ПСМТ неоднородна, наиболее распространенным вариантом является невропатическая боль, чаще «ниже уровня травмы», что необходимо учитывать врачам на разных этапах оказания медицинской помощи. Целью будущих исследований станет поиск оптимального медикаментозного подхода, направленного на различные подтипы боли, что ложится в основу персонализированной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bryce T.N., Biering-Sørensen F., Finnerup N.B., et al. International spinal cord injury pain classification: Part I. Background and description. March 6–7, 2009 // Spinal Cord. 2012. Vol. 50, No. 6. P. 413–417. DOI: 10.1038/sc.2011.156

2. Bryce T.N., Biering-Sørensen F., Finnerup N.B., et al. International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification: Part 2. Initial validation using vignettes // Spinal Cord. 2012. Vol. 50, No. 6. P. 404–412. DOI: 10.1038/sc.2012.2

3. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises // Pain. 2020. Vol. 161, No. 9. P. 1976–1982. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939

4. Traumatic Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance. Birmingham, AL, USA: National Spinal Cord Injury Statistical Center, 2022.

5. Андреева Г.О., Бисага Г.Н., Воробьев С.В. и др. Спинальная неврология: Учеб. пособие / Под ред. М. М. Одинака. СПб.: СпецЛит, 2017.

6. Морозов И.Н., Млявых С.Г. Эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (обзор) // Медицинский альманах. 2011. № 4 (17). С. 157–159.
7. Haisma J.A., van der Woude L.H., Stam H.J., et al. Complications following spinal cord injury: occurrence and risk factors in a longitudinal study during and after inpatient rehabilitation // J. Rehabil. Med. 2007. Vol. 39, No. 5. P. 393–398. DOI: 10.2340/16501977-0067
8. Лобзин С.В., Мирзаева Л.М., Цинзерлинг Н.В., и др. Острое травматическое повреждение спинного мозга в Санкт-Петербурге. Эпидемиологические данные: частота, гендерные и возрастные особенности // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2019. Т. 11, №. 2. С. 27–34. DOI: 10.17816/mechnikov201911227-34
9. Одинак М.М., Цыган Н.В. Механизмы повреждения и регенерации нейронов при травме спинного мозга (состояние проблемы) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2003. №. 2. С. 97–103.
10. Ataoğlu E., Tiftik T., Kara M., et al. Effects of chronic pain on quality of life and depression in patients with spinal cord injury // Spinal Cord. 2013. Vol. 51, No. 1. P. 23–26. DOI: 10.1038/sc.2012.51
11. Dijkers M., Bryce T., Zanca J. Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review // J. Rehabil. Res. Dev. 2009. Vol. 46, No. 1. P. 13–29.
12. Finnerup N.B., Faaborg P., Krogh K., et al. Abdominal pain in long-term spinal cord injury // Spinal Cord. 2008. Vol. 46, No. 3. P. 198–203. DOI: 10.1038/sj.sc.3102097
13. Cardenas D.D., Turner J.A., Warms C.A., et al. Classification of chronic pain associated with spinal cord injuries // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2002. Vol. 83, No. 12. P. 1708–1714. DOI: 10.1053/apmr.2002.35651
14. Norrbrink Budh C., Lund I., Ertzgaard P., et al. Pain in a Swedish spinal cord injury population // Clin. Rehabil. 2003. Vol. 17, No. 6. P. 685–690. DOI: 10.1191/0269215503cr664oa
15. Andresen S.R., Biering-Sørensen F., Hagen E.M., et al. Pain, spasticity and quality of life in individuals with traumatic spinal cord injury in Denmark // Spinal Cord. 2016. Vol. 54, No. 11. P. 973–979. DOI: 10.1038/sc.2016.46
16. Heutink M., Post M.W., Wollaars M.M., et al. Chronic spinal cord injury pain: pharmacological and non-pharmacological treatments and treatment effectiveness // Disabil. Rehabil. 2011. Vol. 33, No. 5. P. 433–440. DOI: 10.3109/09638288.2010.498557
17. Jensen M.P., Hoffman A.J., Cardenas D.D. Chronic pain in individuals with spinal cord injury: a survey and longitudinal study // Spinal Cord. 2005. Vol. 43, No. 12. P. 704–712. DOI: 10.1038/sj.sc.3101777
18. Burke D., Fullen B.M., Stokes D., et al. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Pain. 2017.Vol. 21, No. 1. P. 29–44. DOI: 10.1002/ejp.905
19. Hunt C., Moman R., Peterson A., et al. Prevalence of chronic pain after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis // Reg. Anesth. Pain. Med. 2021. Vol. 46, No. 4. P. 328–336. DOI: 10.1136/rapm-2020-101960
20. Nepomuceno C., Fine P.R., Richards J.S., et al. Pain in patients with spinal cord injury // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1979. Vol. 60, No. 12. P. 605–609.
21. Bresnahan J.J., Scoblionko B.R., Zorn D., et al. The demographics of pain after spinal cord injury: a survey of our model system // Spinal Cord. Ser. Cases. 2022. Vol. 8, No. 1. P. 14. DOI: 10.1038/s41394-022-00482-1

REFERENCES

1. Bryce TN, Biering-Sørensen F, Finnerup NB, et al. International spinal cord injury pain classification: Part I. Background and description. March 6–7, 2009. *Spinal Cord*. 2012;50(6):413–417. DOI: 10.1038/sc.2011.156
2. Bryce TN, Biering-Sørensen F, Finnerup NB, et al. International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification: Part 2. Initial validation using vignettes. *Spinal Cord*. 2012;50(6):404–412. DOI: 10.1038/sc.2012.2
3. Raja SN, Carr DB. Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939
4. *Traumatic Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance*. Birmingham, AL, USA: National Spinal Cord Injury Statistical Center; 2022.
5. Andreeva GO, Bisaga GN, Vorobyev SV, et al. *Spinal neurology: study guide*. Odinak M. M., ed. Saint Petersburg: SpetsLit Publ.; 2017. (In Russ.)
6. Morozov IN, Mlyavykh SG. The epidemiology of vertebral-cerebrospinal trauma (review). *Medical almanac*. 2011;4(17):157–159. (In Russ.)
7. Haisma JA, van der Woude LH, Stam HJ, et al. Complications following spinal cord injury: occurrence and risk factors in a longitudinal study during and after inpatient rehabilitation. *J Rehabil Med*. 2007;39(5):393–398. DOI: 10.2340/16501977-0067
8. Lobzin SV, Mirzaeva LM, Tcinzerling NV, et al. Acute traumatic spinal cord injury in Saint Petersburg. Epidemiological data: incidence rate, gender and age characteristics. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(2):27–34. (In Russ.) DOI: 10.17816/mechnikov201911227-34
9. Odinak MM, Tsygan NV. Mechanisms of damage and regeneration of neurons in spinal cord injury (state of the problem). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2003;(2):97–103. (In Russ.)
10. Ataoğlu E, Tiftik T, Kara M, et al. Effects of chronic pain on quality of life and depression in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013;51(1):23–26. DOI: 10.1038/sc.2012.51
11. Dijkers M, Bryce T, Zanca J. Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Rehabil Res Dev*. 2009;46(1):13–29.
12. Finnerup NB, Faaborg P, Krogh K, et al. Abdominal pain in long-term spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2008;46(3):198–203. DOI: 10.1038/sj.sc.3102097
13. Cardenas DD, Turner JA, Warms CA, et al. Classification of chronic pain associated with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(12):1708–1714. DOI: 10.1053/apmr.2002.35651
14. Norrbrink Budh C, Lund I, Ertzgaard P, et al. Pain in a Swedish spinal cord injury population. *Clin Rehabil*. 2003;17(6):685–690. DOI: 10.1191/0269215503cr664oa
15. Andresen SR, Biering-Sørensen F, Hagen EM, et al. Pain, spasticity and quality of life in individuals with traumatic spinal cord injury in Denmark. *Spinal Cord*. 2016;54(11):973–979. DOI: 10.1038/sc.2016.46

16. Heutink M, Post MW, Wollaars MM, et al. Chronic spinal cord injury pain: pharmacological and non-pharmacological treatments and treatment effectiveness. *Disabil Rehabil*. 2011;33(5):433–440. DOI: 10.3109/09638288.2010.498557
17. Jensen MP, Hoffman AJ, Cardenas DD. Chronic pain in individuals with spinal cord injury: a survey and longitudinal study. *Spinal Cord*. 2005;43(12):704–712. DOI: 10.1038/sj.sc.3101777
18. Burke D, Fullen BM, Stokes D, et al. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017;21(1):29–44. DOI: 10.1002/ejp.905
19. Hunt C, Moman R, Peterson A, et al. Prevalence of chronic pain after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(4):328–336. DOI: 10.1136/rapm-2020-101960
20. Nepomuceno C, Fine PR, Richards JS, et al. Pain in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1979;60(12): 605–609.
21. Bresnahan JJ, Scoblionko BR, Zorn D, et al. The demographics of pain after spinal cord injury: a survey of our model system. *Spinal Cord Ser Cases*. 2022;8(1):14. DOI: 10.1038/s41394-022-00482-1

ОБ АВТОРАХ

Aleksander F. Ivolgin, канд. мед. наук,
начальник неврологического центра, главный невролог;
ORCID: 0000-0002-8849-680X; eLibrary SPIN: 3853-0450,
Author ID: 725830; e-mail: aivolgin@mail.ru

***Андрей Сергеевич Мазур**, адрес: Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; ORCID: 0000-0001-8960-721X;
e-mail: A1699466@yandex.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор, заместитель начальника кафедры и клиники нервных болезней;
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-5881-2242;
eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711;
Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016;
Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Татьяна Юрьевна Авсейцева, врач-невролог
неврологического центра; ORCID: 0000-0001-7596-4072;
e-mail: tavsejceva@gmail.com

Виктория Алексеевна Яковлева, канд. мед. наук,
врач-невролог клиники нервных болезней;
ORCID: 0000-0002-9839-3169; Scopus Author ID: 210921-010693;
eLibrary SPIN: 6158-5505; Author ID: 963779;
Researcher Author ID: AAZ-6393-2021; e-mail: 24ro80@gmail.com

AUTHORS' INFO

Aleksander F. Ivolgin, M.D.,Ph.D. (Medicine);
Head of the Neurological Center, Chief Neurologist;
ORCID: 0000-0002-8849-680X; eLibrary SPIN: 3853-0450;
Author ID: 725830; e-mail: aivolgin@mail.ru

***Andrey S. Mazur**, address: 80, Volokolamskoye ave.,
Moscow, 125367, Russia; ORCID: 0000-0001-8960-721X;
e-mail: A1699466@yandex.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor the Head of the Department and Clinic of Nervous Diseases;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor,
Deputy Head of the Department and Clinic of Nervous Diseases;
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-5881-2242;
eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711;
Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016;
Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Tatyana Yu. Avseitseva, M.D.,
neurologist of Neurological Department;
e-mail: tavsejceva@gmail.com

Viktoriya A. Yakovleva, M.D., Ph.D. (Medicine),
neurologist of Neurological Diseases Department;
ORCID: 0000-0002-9839-3169; Scopus Author ID: 210921-010693;
eLibrary SPIN: 6158-5505; Author ID: 963779;
Researcher Author ID: AAZ-6393-2021; e-mail: 24ro80@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.831-008.6
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609540
Научная статья

Медицинские и социальные последствия синдрома спутанности сознания, развившегося в остром периоде ишемического инсульта

Ю.В. Хлыстов, Н.В. Цыган, С.В. Коломенцев, Е.С. Курасов, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ
Цель. Провести оценку динамики когнитивных функций у пациентов, у которых острый период ишемического инсульта сопровождался развитием синдрома спутанности сознания, в сравнении с пациентами, у которых тот же период не сопровождался развитием этого синдрома. Изучить влияние клинических особенностей синдрома спутанности сознания на развитие постинсультных когнитивных нарушений, смертность, нагрузку по уходу за пациентами.
Материалы и методы. В исследовании приняли участие 99 пациентов, у 55 из которых в остром периоде инсульта развилась выраженная спутанность сознания, а у 44 пациентов ишемический инсульт не осложнялся развитием этого синдрома. Группы были однородны по основным этиологическим показателям: полу, возрасту, степени доинсультных когнитивных нарушений. В ходе исследования проведена оценка влияния развития синдрома спутанности сознания на исход заболевания.
Результаты. Синдром спутанности сознания, развившийся в остром периоде ишемического инсульта, значимо повышает риск развития или усугубления имеющихся когнитивных нарушений, смертности, зависимость от ухода и нагрузку на лиц, ухаживающих за пациентом.
Заключение. Являясь серьезным осложнением, синдром спутанности сознания требует проведения мониторинга количественных и качественных показателей уровня сознания в остром периоде ишемического инсульта, профилактики и, при выявлении, незамедлительной коррекции этого синдрома.

Ключевые слова: делирий; деменция; ишемический инсульт; когнитивные нарушения; синдром спутанности сознания; смертность; уход.

Как цитировать:
Хлыстов Ю.В., Цыган Н.В., Коломенцев С.В., Курасов Е.С., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Медицинские и социальные последствия синдрома спутанности сознания, развившегося в остром периоде ишемического инсульта // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 377–382. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609540

Рукопись получена: 14.10.2023 **Рукопись одобрена:** 20.10.2023 **Опубликована:** 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609540
Research Article

Medical and social consequences of confusion syndrome that developed in the acute period of ischemic stroke

Yuriy V. Khlystov, Nikolay V. Tsygan, Sergey V. Kolomentsev, Evgeny S. Kurasov, Miroslav M. Odinak, Igor' V. Litvinenko
Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT
AIM: To assess the dynamics of cognitive functions in patients in whom the acute period of ischemic stroke was accompanied by the confusion syndrome, in comparison with patients in whom the acute period of stroke was not accompanied by the development of confusion. To assess the impact of clinical features of confusion syndrome on the development of post-stroke cognitive impairment, mortality, and patient care burden.
MATERIALS AND METHODS: The study involved 99 patients, 55 of whom developed severe confusion during the acute period of stroke, and 44 patients whose ischemic stroke was not complicated by the development of confusion syndrome. The groups were homogeneous in terms of the main etiological factors: age, degree of pre-stroke cognitive impairment. The study assessed the impact of the development of confusional syndrome on the outcome.
RESULTS: Confusion syndrome that develops in the acute period of ischemic stroke significantly increases the risk of developing or worsening existing cognitive impairment, mortality, dependence on care, and the burden on caregivers.
CONCLUSION: Being a serious complication, confusion syndrome requires monitoring of qualitative and quantitative indicators of consciousness in the acute period of ischemic stroke, prevention and, if detected, immediate correction of confusion syndrome.

Keywords: cognition disorders; confusion syndrome; delirium; dementia; ischemic stroke; mortality; nurse.

To cite this article:
Khlystov YuV, Tsygan NV, Kolomentsev SV, Kurasov ES, Odinak MM, Litvinenko IV. Medical and social consequences of confusion syndrome that developed in the acute period of ischemic stroke. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):377–382. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609540

Received: 14.10.2023 **Accepted**: 20.10.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром спутанности сознания, развившийся в остром периоде ишемического инсульта, является достаточно частым (по различным источникам возникает с частотой 10–48 %) и весьма серьезным осложнением, препятствующим началу реабилитации, а также приводящим к увеличению сроков пребывания в стационаре, дополнительной нагрузке на персонал, ухудшению функционального результата, увеличению частоты осложнений и смертности [1–6].

Методы диагностики спутанности (шкалы CAM, CAM-ICU, 4-AT) достаточно просты и надежны, могут применяться в рутинной практике врачами любых специальностей, а CAM и CAM-ICU доступны для использования подготовленным средним медицинским персоналом [7]. Опыт оценки актуален для неврологии не только при длительных бессознательных состояниях, но и при инсульте [8].

Исследования в данной области зачастую сфокусированы в основном на изучении этиологических факторов, вышеописанных последствий и мероприятиях медикаментозной коррекции, обходя стороной вопрос изучения нагрузки на лиц, осуществляющих уход после выписки из стационара [9, 10]. К тому же результаты их нередко противоречивы, а дизайн исследований имеет определенные пробелы. В частности, имеются данные о связи синдрома спутанности сознания, развившегося в остром периоде ишемического инсульта, с последующим снижением когнитивных функций, однако эта связь изучена недостаточно, поскольку в исследованиях не всегда учитываются возраст пациентов и вклад доинсультных когнитивных нарушений в исход заболевания [11, 12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 99 пациентов в возрасте от 67 до 78 лет с ишемическим инсультом (мужчин $n = 63$ (63,6 %), женщин $n = 36$ (36,4 %)), у 55 (мужчин $n = 33$, женщин $n = 22$) из которых в остром периоде инсульта развилась выраженная спутанность сознания (исследуемая группа), а у 44 (мужчин $n = 30$, женщин $n = 14$) ишемический инсульт не осложнялся развитием этого синдрома (контрольная группа).

Пациенты исследуемой и контрольной групп достоверно не различались по возрасту и степени предшествовавших когнитивных нарушений ($p > 0,05$).

Всем пациентам проводили клинико-неврологическое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, исследование неврологического статуса, качественную оценку сознания, оценку когнитивного статуса, психометрическое исследование. Оценку когнитивных функций проводили после острейшего периода инсульта при условии ясного сознания. Синдром спутанности сознания диагностировали с помощью метода оценки спутанности сознания, выраженность и динамику спутанности оценивали по Рейтинговой шкале делирия [13–15].

Критерий включения в исследуемую группу — развитие в остром периоде инсульта выраженной (12 и более баллов по Рейтинговой шкале делирия) спутанности сознания, продолжавшейся в течение более 24 ч.

С целью оценки когнитивных функций всем пациентам в процессе госпитализации, а также через 3, 6, 18 мес после выписки проводили нейропсихологическое тестирование, включавшее в себя краткую шкалу оценки психического статуса, батарею тестов для оценки лобной дисфункции, тест рисования часов и тест запоминания пяти слов [16–19].

Для оценки когнитивных нарушений, предшествовавших инсульту, применяли анкету состояния когнитивных функций у пожилого родственника для исключения тревожно-депрессивных расстройств — госпитальную шкалу тревоги и депрессии [20, 21]. Степень обременения родственников оценивалась с помощью шкалы нагрузки на помощника пациента [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке когнитивного статуса пациентов исследуемой и контрольной групп в ходе госпитализации получены следующие данные:

- по результатам краткой шкалы оценки психического статуса в исследуемой группе — 22 [21; 25] балла, в контрольной — 26 [25; 28] ($p < 0,001$);
- по результатам батареи тестов для оценки лобной дисфункции в исследуемой группе — 12 [12; 13] баллов, в контрольной — 16 [15; 17] ($p < 0,001$);
- по тесту рисования часов в исследуемой группе — 7 [6; 8] баллов, в контрольной — 7 [7; 7], по тесту запоминания пяти слов в исследуемой группе — 7 [6; 8] баллов, в контрольной — 8 [6; 9], статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

После выписки из стационара оценку когнитивных функций проводили через 3, 6 и 18 мес.

Результаты оценки по краткой шкале оценки психического статуса:

- через 3 мес в исследуемой группе — 22 [20; 24] балла, в контрольной — 26 [25; 28];
- через 6 мес в исследуемой группе — 21 [19; 23] балл, в контрольной — 25 [24; 27];
- через 18 мес в исследуемой группе — 21 [19; 23] балл, в контрольной — 25 [23; 26].

Результаты оценки по батарее тестов для оценки лобной дисфункции:

- через 3 мес в исследуемой группе — 12 [11; 13] баллов, в контрольной — 16 [15; 17];
- через 6 мес в исследуемой группе — 11 [11; 12] баллов, в контрольной — 15 [15; 16];
- через 18 мес в исследуемой группе — 10 [10; 11] баллов, в контрольной — 15 [14; 16].

Результаты оценки по тесту запоминания пяти слов:
- через 3 мес в исследуемой группе — 6 [5; 7] баллов, в контрольной — 7 [5; 8];
- через 6 мес в исследуемой группе — 6 [5; 7] баллов, в контрольной — 7 [5; 8];
- через 18 мес в исследуемой группе — 5 [4; 7] баллов, в контрольной — 6 [4; 7].

Результаты по тесту рисования часов:
- через 3 мес в исследуемой группе — 6 [6; 7] баллов, в контрольной — 7 [5; 8];
- через 6 мес в исследуемой группе — 6 [5; 7] баллов, в контрольной — 7 [5; 8];
- через 18 мес в исследуемой группе — 5 [5; 7] баллов, в контрольной — 6 [5; 7].

Таким образом, несмотря на отсутствие различий в степени доинсультных когнитивных нарушений, по результатам краткой шкалы оценки психического статуса и батареи тестов для оценки лобной дисфункции за весь период наблюдения когнитивный дефицит был более выражен у пациентов с развившейся в остром периоде инсульта спутанностью сознания ($p < 0,05$). Значимых отличий по результатам теста запоминания пяти слов и тесту рисования часов за весь период наблюдения не получено.

По шкале нагрузки на помощника пациента через 3 мес результаты составили: в исследуемой группе — 35 [30; 64] баллов, в контрольной — 33 [24; 38]. Через 6 мес в исследуемой группе — 41 [35; 67] балл, в контрольной — 35,5 [25; 43]. Через 18 мес в исследуемой группе — 39 [34; 70] баллов, в контрольной — 37,5 [27,5; 44]. При анализе результатов оценки шкалы нагрузки на помощника пациента выявлено, что нагрузка в группе пациентов со спутанностью сознания была значимо больше, чем в группе без нее, через 3, 6 ($p < 0,01$) и 18 мес ($p < 0,05$).

При анализе смертности за период наблюдения отмечено, что смертность в исследуемой группе была достоверно выше ($n = 25$; 45,5 %), чем в контрольной группе ($n = 12$; 27,3 %) ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность синдрома спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта свидетельствует о важности оценки его отсроченных последствий, которые снижают интеграцию в повседневную деятельность, социальную адаптацию самих пациентов, значимо увеличивают нагрузку по уходу за ними и показатели смертности. Все это непосредственно влияет на соматическое здоровье, эмоциональное состояние и материальное положение ухаживающих лиц.

Мониторинг количественных и качественных параметров сознания, своевременное выявление, исключение провоцирующих факторов и выполнение комплекса лечебно-профилактических мероприятий, включающего в себя адекватную седацию и анальгезию, коррекцию инфекционных и метаболических осложнений, раннюю мобилизацию, нормализацию цикла сон–бодрствование, ориентацию в пространстве и времени, расширение контактов с близкими, снижают частоту возникновения синдрома спутанности сознания, а в случае его развития позволяют повысить эффективность лечебных мероприятий и снижают бремя социальных последствий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирования данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (протокол № 94 от 07.07.2009 г.).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dahl M.H., Ronning O.M., Thommessen B. Delirium in acute stroke — prevalence and risk factors // Acta Neurol. Scand. Suppl. 2010. Vol. 122, No. 190. P. 39–43. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01374.x

2. Gustafson Y., Olsson T., Erikkson S., et. al. Acute confusional state (delirium) in stroke patients // Cerebrovasc. Dis. 1991. Vol. 1, No. 1. P. 257–264. DOI: 10.1159/000108852

3. Miu D.K., Yeung J.C. Incidence of post-stroke delirium and 1-year outcome // Geriatrics and Gerontology International. 2012. Vol. 13, No. 1. P. 123–129. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00871.x

4. Nydahl P., Margraf N.G., Ewers A. [Delirium in stroke patients: Critical analysis of statistical procedures for the identification of risk factors] // Med. Klin. Intensivmed. Notfmed. 2017. Vol. 112, No. 3. P. 258–264. DOI: 10.1007/s00063-016-0257-6

5. Qu J., Chen Y., Luo G., et al. Delirium in the acute phase of ischemic stroke: incidence, risk factors, and effects on functional outcome // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2018. Vol. 27, No. 10. P. 2641–2647. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.034

6. Pasińska P., Wilk A., Kowalska K., et al. The long-term prognosis of patients with delirium in the acute phase of stroke: PRospective Observational POLIsh Study (PROPOLIS) // J. Neurol. 2019. Vol. 266, No. 11. P. 2710–2717. DOI: 10.1007/s00415-019-09471-1

7. Barman A., Pradhan D., Bhattacharyya P., et al. Diagnostic accuracy of delirium assessment methods in critical care patients // J. Crit. Care. 2018. Vol. 44. P. 82–86. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.10.013

8. Вайншенкер Ю.И., Цинзерлинг В.А., Мелючева Л.А., и др. Центральные эффекты мультипаттерной ботулинотерапии при посткоматозных длительных бессознательных состояниях // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 2 (66). С. 78–87.

9. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Хлыстов Ю.В., и др. Эффективность и безопасность ривастигмина (экселона) при синдроме спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 11-2. С. 36–41.
10. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И., Емелин А.Ю. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) при деменции у пациентов с болезнью Паркинсона (открытое контролируемое исследование) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107, № 12. С. 25–34.
11. Ojagbemi A., Ffytche D.H. Are stroke survivors with delirium at higher risk of post-stroke dementia? Current evidence and future directions // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2016. Vol. 31, No. 7. P. 1289–1294. DOI: 10.1002/gps.4506
12. Droś J., Kowalska K., Pasińska P., et al. Delirium Post-Stroke-Influence on Post-Stroke Dementia (Research Study-Part of the PROPOLIS Study) // Clin. Med. 2020. Vol. 9, No. 7. P. 2165. DOI: 10.3390/jcm9072165
13. Inouye S.K., van Dyck C.H., Alessi C.A., et al. Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium // Ann. Intern. Med. 1990. Vol. 113, No. 12. P. 941–948. DOI: 10.7326/0003-4819-113-12-941
14. Trzepacz P.T., Baker R.W., Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium // Psychiatry Res. 1988. Vol. 23, No. 12. P. 89–97. DOI: 10.1007/springerreference_169912
15. Trzepacz P.T. The Delirium Rating Scale. Its use in consultation-liaison research // Psychosomatics. 1999. Vol. 40, No. 3. P. 193–204. DOI: 10.1016/s0033-3182(99)71235-1
16. Folstein M.F., McHugh P.R. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. 1975. Vol. 12, No. 3. P. 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
17. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., et al. The FAB: A frontal assessment battery at bedside // Neurology. 2000. Vol. 55, No. 11. P. 1621–1626. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621
18. Sunderland T. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity // J. Am. Geriatr. Soc. 1989. Vol. 37, No. 8. P. 725–729. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x
19. Dubois B., Touchon J., Portet F., et al. ["The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease] // Presse Med. 2002. Vol. 31, No. 36. P. 1696–1699.
20. Jorm A.F., Jacomb P.A. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms // Psychol. Med. 1989. Vol. 19, No. 4. P. 1015–1022. DOI: 10.1017/s0033291700005742
21. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // Acta Psychiatr. Scand. 1983. Vol. 67, No. 6. P. 361–370. DOI: 10.1037/t03589-000
22. Zarit S.H., Reever K.E., Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden // Gerontologist. 1980. Vol. 20, No. 6. P. 649–655. DOI: 10.1093/geront/20.6.649

REFERENCES

1. Dahl MH, Ronning OM, Thommessen B. Delirium in acute stroke — prevalence and risk factors. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2010;22(190):39–43. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01374.x
2. Gustafson Y, Olsson T, Erikkson S, et. al. Acute confusional state (delirium) in stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 1991;1(1):257–264. DOI: 10.1159/000108852
3. Miu DK, Yeung JC. Incidence of post-stroke delirium and 1-year outcome. *Geriatrics and Gerontology International*. 2012;13(1): 123–129. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00871.x
4. Nydahl P, Margraf NG, Ewers A. [Delirium in stroke patients: Critical analysis of statistical procedures for the identification of risk factors]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2017;112(3):258–264. (In German) DOI: 10.1007/s00063-016-0257-6
5. Qu J, Chen Y, Luo G, et al. Delirium in the acute phase of ischemic stroke: incidence, risk factors, and effects on functional outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(10):2641–2647. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.034
6. Pasińska P, Wilk A, Kowalska K, et al. The long-term prognosis of patients with delirium in the acute phase of stroke: PRospective Observational POLIsh Study (PROPOLIS). *J Neurol.* 2019;266(11): 2710–2717. DOI: 10.1007/s00415-019-09471-1
7. Barman A, Pradhan D, Bhattacharyya P, et al. Diagnostic accuracy of delirium assessment methods in critical care patients. *J Crit Care.* 2018;44:82–86. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.10.013
8. Vaynshenker YuI, Cinzerling VA, Melyucheva LA, et al. Multipattern botulinum toxin therapy of post-comatose long-term consciousness disorders: central effects. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019;(2(66)):78–87. (In Russ.)
9. Litvinenko IV, Odinak MM, Khlystov YuV, et al. Efficacy and safety of rivastigmine (exelon) in the confusion syndrome in the acute phase of ischemic stroke. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(11-2):36–41. (In Russ.)
10. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, Emelin AYu. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) in the treatment of dementia in patients with Parkinson's disease (open-lable controlled trial). *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007;107(12): 25–34. (In Russ.)
11. Ojagbemi A, Ffytche DH. Are stroke survivors with delirium at higher risk of post-stroke dementia? Current evidence and future directions. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31(7):1289–1294. DOI: 10.1002/gps.4506
12. Droś J, Kowalska K, Pasińska P, et al. Delirium Post-Stroke-Influence on Post-Stroke Dementia (Research Study-Part of the PROPOLIS Study). *Clin Med.* 2020;9(7):2165. DOI: 10.3390/jcm9072165
13. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):941–948. DOI: 10.7326/0003-4819-113-12-941
14. Trzepacz PT, Baker RW., Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res*. 1988;23(12):89–97. DOI: 10.1007/springerreference_169912
15. Trzepacz PT. The Delirium Rating Scale. Its use in consultation-liaison research. *Psychosomatics.* 1999;40(3):193–204. DOI: 10.1016/s0033-3182(99)71235-1
16. Folstein MF, McHugh PR. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
17. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55(11):1621–1626. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621

18. Sunderland T. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37(8):725–729. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x

19. Dubois B, Touchon J, Portet F, et al. [«The 5 words»: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Presse Med.* 2002;31(36):1696–1699. (In French)

20. Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med.* 1989;19(4): 1015–1022. DOI: 10.1017/s0033291700005742

21. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1037/t03589-000

22. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist.* 1980;20(6):649–655. DOI: 10.1093/geront/20.6.649

ОБ АВТОРАХ

***Юрий Владимирович Хлыстов,** помощник начальника клиники; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-5620-5986; eLibrary SPIN: 8208-5103; Author ID: 707476; Scopus Author ID: 53663593100; e-mail: khlysyura@yandex.ru

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Сергей Витальевич Коломенцев, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-3756-6214; eLibrary SPIN: 6439-6701; Author ID: 730688; e-mail: skolomencev@yandex.ru

Евгений Сергеевич Курасов, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-3616-6574, eLibrary SPIN: 4961-0342; Author ID: 361523; e-mail: doc4678@mail.ru

Мирослав Михайлович Одинак, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732; AuthorID: 579577; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

AUTHORS' INFO

***Yuriy V. Khlystov,** assistant to the Head of the Clinic; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5620-5986; eLibrary SPIN: 8208-5103; Author ID: 707476; Scopus Author ID: 53663593100; e-mail: khlysyura@yandex.ru

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Sergey V. Kolomentsev, M.D., PhD (Medicine); ORCID: 0000-0002-3756-6214; eLibrary SPIN: 6439-6701; Author ID: 730688; e-mail: skolomencev@yandex.ru

Evgeny S. Kurasov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-3616-6574, eLibrary SPIN: 4961-0342; Author ID: 361523; e-mail: doc4678@mail.ru

Miroslav M. Odinak, M.D., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732; AuthorID: 579577; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-009.3
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609537
Научная статья

Особенности изменения фракционной анизотропии различных отделов головного мозга при прогрессировании болезни Паркинсона

И.А. Власова[1, 2], А.Г. Труфанов[1], И.В. Литвиненко[1], М.М. Одинак[1]

[1] Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Болезнь Паркинсона — нейродегенеративное заболевание, по частоте встречаемости находящееся на втором месте в мире после болезни Альцгеймера. В настоящее время считается, что предсимптомные стадии болезни Паркинсона в основном связаны с дегенерацией подкорковой и вегетативной нервной систем, а поражения коры головного мозга появляются на более поздних стадиях заболевания. Однако представляет интерес более детальное изучение вовлечения проводящих путей головного мозга в патологический процесс при прогрессировании болезни.

Цель исследования. Изучить особенности изменения фракционной анизотропии различных отделов головного мозга при прогрессировании болезни Паркинсона по данным магнитно-резонансной трактографии.

Материалы и методы. Было обследовано 88 пациентов с болезнью Паркинсона (II стадия заболевания — 42 человека, III стадия — 46 человек по шкале Хен и Яра). Группу сравнения составили 35 человек, не отличавшихся по полу и возрасту. Всем включенным в исследование пациентам проводились неврологический осмотр и магнитно-резонансная томография головного мозга с выполнением диффузно-тензорной визуализации. Данные трактографии проецировались на стандартную маску головного мозга.

Результаты. С увеличением стадии болезни Паркинсона нами было обнаружено у пациентов достоверное увеличение фракционной анизотропии гиппокампа, коры островковых извилин, а также было отмечено достоверное уменьшение фракционной анизотропии скорлупы.

Заключение. Трактография является перспективным исследованием, позволяющим уточнить патогенез болезни Паркинсона, в том числе роль экстранигральной патологии для развития ряда немоторых нарушений.

Ключевые слова: белое вещество головного мозга; болезнь Паркинсона; кора головного мозга; магнитно-резонансная томография; прогрессирование; трактография; фракционная анизотропия.

Как цитировать:
Власова И.А., Труфанов А.Г., Литвиненко И.В., Одинак М.М. Особенности изменения фракционной анизотропии различных отделов головного мозга при прогрессировании болезни Паркинсона // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 383–389. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609537

Рукопись получена: 14.10.2023 **Рукопись одобрена**: 21.10.2023 **Опубликована**: 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609537
Research Article

Features of changes in fractional anisotropy of different brain parts during the progression of Parkinson's disease

Irina A. Vlasova[1, 2], Artem G. Trufanov[1], Igor' V. Litvinenko[1], Miroslav M. Odinak[1]

[1] Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[2] North-Western district scientific and clinical center named after L.G. Sokolov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Parkinson's disease is a neurodegenerative disease, in second place in terms of incidence in the world after Alzheimer's disease. It is currently believed that the presymptomatic stages of Parkinson's disease are mainly associated with degeneration of the subcortical and vegetetive nervous systems, and lesions of the cerebral cortex appear on later stages of the disease, however, it is of interest to study in more detail the involvement of the pathways of the brain in the pathological process in depending the disease progression.

OBJECTIVE: to study features of damage to the brain pathways during the progression of Parkinson's disease by magnetic resonance tractography.

MATERIAL AND METHODS: 88 patients with Parkinson's disease were examined (stage II disease — 42 people, stage III — 46 people according to the Hoehn and Yahr scale). The control group consisted of 35 people who did not differ in gender. All patients included in the study underwent a neurological examination, as well as magnetic resonance imaging of the brain with diffusion tensor imaging.

RESULTS: We found that with increasing stage of Parkinson's disease, there was a significant increase in fractional anisotropy in the hippocampus, insular cortex, and inferior and superior temporal sulcus cortex in patients with Parkinson's disease; we also noted a significant decrease in putamen fractional anisotropy.

CONCLUSION: the tractography study of the brain pathways during disease progression is a promising method that allows us to clarify in the pathogenesis of Parkinson's disease, including the role of extra-nigral pathology in the development of some non-motor disorders.

Keywords: cerebral cortex; cerebral white matter; fractional anisotropy; magnetic resonance imaging; Parkinson's disease; progression; tractography.

To cite this article:
Vlasova IA, Trufanov AG, Litvinenko IV, Odinak MM. Features of changes in fractional anisotropy of different brain parts during the progression of Parkinson's disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):383–389. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609537

Received: 14.10.2023 **Accepted**: 21.10.2023 **Published**: 14.11.2023

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, по частоте встречаемости находящееся на втором месте в мире после болезни Альцгеймера. Клинические проявления БП обусловлены в первую очередь гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции (ЧС), однако нейродегенеративные изменения по мере прогрессирования заболевания развиваются практически во всех структурах головного мозга [1].

В ряде исследований БП, помимо морфометрических показателей оценивалось состояние структурных взаимосвязей головного мозга методом диффузионно-тензорной МРТ (ДТ МРТ). Этот метод позволяет оценить микроструктурные нарушения головного мозга *in vivo* и основан на измерении величины и направленности диффузии молекул воды в каждом объемном элементе (вокселе) изображения. Диффузия воды происходит вдоль сохранного волокна аксона вследствие наличия у него изолирующей миелиновой оболочки, обозначая тем самым его направление и целостность, что легло в основу получения диффузионных тензорных изображений. ДТ МРТ позволяет визуализировать и количественно оценивать состояние проводящих путей головного мозга [2].

Количество исследований с использованием ДТ МРТ при БП ограничено. Однако полученные данные доказывают, что эта методика позволяет дополнить объем и качество получаемой диагностической информации.

Е.В. Мазуренко и др. [3] выявили взаимосвязь между профилем развивающихся когнитивных нарушений у пациентов с БП и особенностями трактографического паттерна головного мозга: снижение рабочей памяти сопровождалось снижением фракционной анизотропии (ФА) проводящих путей в левой височной области, головке и хвосте гиппокампа справа и головке гиппокампа слева, колене мозолистого тела и левой орбитофронтальной области. Обнаруженный симптом «обрыва восходящих волокон мозолистого тела», по мнению авторов, может являться нейровизуализационным биомаркером развивающейся при БП деменции.

В исследовании J. Langley et al. были проанализированы данные ДТ МРТ 20 пациентов с III ст. БП по шкале Хен и Яра и 17 здоровых добровольцев [4]. Авторы определяли регионарные изменения ФА в ЧС. У пациентов с БП обнаружено значимое снижение ФА ЧС по сравнению с группой контроля. При этом оно было более выражено в ростральных, чем в каудальных отделах. Отклонения от нормы наблюдались в ЧС полушария, контралатерального конечностям, с максимальными неврологическими проявлениями.

Роль экстранигральной патологии для развития немоторых нарушений и связь когнитивных расстройств и психотических симптомов отмечались в работах сотрудников кафедры нервных болезней академии [5, 6]. Однако как именно прогрессируют изменения проводящих путей от II к III ст. БП, изучено недостаточно.

Различие полученных результатов, вероятно, можно объяснять как малыми группами обследованных, так и различием в методологических подходах. Однако во всех проведенных исследованиях, за редким исключением, у пациентов с БП выявлены нарушения структурных взаимосвязей в первую очередь ЧС и стриопалидарного комплекса, в некоторых исследованиях и в мозжечке, а у пациентов с когнитивными нарушениями отмечено снижение ФА в левой височной области, гиппокампах, мозолистом теле, что может определять характер течения заболевания и требовать новых терапевтических подходов.

При подтверждении в последующих исследованиях полученных данных измерение ФА перечисленных трактов может использоваться для проведения дифференциальной диагностики различных синдромов паркинсонизма и способствовать более раннему назначению соответствующей терапии.

В настоящее время считается, что поражения коры головного мозга появляются на поздних стадиях заболевания, однако представляет интерес более детальное изучение вовлечения структур головного мозга в патологический процесс при прогрессировании болезни [7].

Цель исследования — изучить особенности поражения проводящих путей головного мозга при прогрессировании БП по данным МР-трактографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 88 пациентов с БП. Диагноз выставлен согласно критериям Британского банка мозга [8]. В зависимости от степени тяжести БП пациенты были поделены на группы согласно шкале Хен и Яра: со II ст. заболевания было 42 человека, с III — 46 человек. На момент включения в исследование все пациенты получали дофаминергическую терапию.

Группу сравнения составили 35 человек сходного возраста с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения.

Обследование пациентов включало неврологический осмотр с оценкой моторных функций. Степень двигательных расстройств (гипомимия, нарушения походки, поза, туловищная брадикинезия, ригидность, тремор, постуральная неустойчивость и др.) определялась по III разделу («Моторные функции») Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS, Fahn S., Elton S. et al.), посвященному двигательным нарушениям. Клиническая стадия заболевания оценивалась в соответствии со шкалой Хен и Яра.

Всем включенным в исследование пациентам и контрольной группе выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с выполнением диффузно-тензорной визуализации.

МРТ головного мозга проводилась на аппарате Philips Achieva с напряженностью магнитного поля 3.0 Т

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609537

с использованием 8-канальной головной катушки. Результаты проецировались на стандартную маску головного мозга.

Измерению подвергалась фракционная анизотропия, измеряемая в интегральных значениях от 0 до 1, где 0 — это свободная диффузия, а 1 — это направленное движение абсолютно всех молекул воды вдоль оси проводника. Целостность проводника белого вещества определяется значением ФА, которая прямо пропорциональна степени его функциональности.

Статистическому анализу подверглись 390 структур как серого, так и белого вещества. Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 10.0 компании StatSoft.

При описании данных при нормальном распределении использовали среднее (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были выявлены статистически значимые различия ФА в следующих зонах у пациентов с БП и группы контроля: левый гиппокамп, кора коротких извилин островка, кора нижней височной борозды, путамен, правый верхний височный тракт, левый средний височный тракт, левое и правое красное ядро (КЯ), субталамическое ядро (СТЯ) слева. Показатели фракционной анизитропии различных областей головного мозга исследуемых групп также достоверно различались между собой (табл.).

Нами было обнаружено достоверное увеличение ФА левого гиппокампа, коры островковых извилин, коры верхней и нижней височных борозд, правого и левого КЯ, СТЯ слева с увеличением стадии БП. С прогрессированием заболевания также отмечено достоверное уменьшение ФА скорлупы слева.

У пациентов с БП было выявлено достоверное уменьшение ФА руброспинального тракта справа, срединного продольного пучка справа, нижней ножки мозжечка справа (рис. 1–3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Количество исследований с использованием ДТ МРТ при БП ограничено, хотя имеются данные, что прогрессирующее ухудшение функции различных трактов может вызвать нарушение целостности проводящих путей между корковыми и подкорковыми областями, которые связаны с определенными когнитивными функциями [9].

Нами были обнаружены следующие структуры серого вещества головного мозга с достоверным увеличением ФА при БП: левый гиппокамп, кора островковых извилин, кора нижней и верхней височных борозд.

Так, N.K. Chen et al. в своем исследовании также выявили значения ФА выше у пациентов с БП, чем у здоровых людей, в области гиппокампа и височных извилин коры головного мозга [10]. Учитывая, что гиппокамп и височная кора отвечают за когнитивные функции, возможно повышение ФА в связи с задействованием компенсаторных функций.

Herz et al. в своем метаанализе исследований функциональной нейровизуализации, связанных с двигательными задачами, обнаружили постоянно сниженную ФА

Таблица. Показатели ФА исследуемых областей головного мозга пациентов с БП, достигшие достоверных различий

Структура	Группа сравнения, *M* ± *SD*	II ст. по шкале Хен и Яра, *M* ± *SD*	III ст. по шкале Хен и Яра, *M* ± *SD*	*p*
Левый гиппокамп	–	0,194 ± 0,004	0,216 ± 0,007	0,024
Кора коротких извилин островка	–	0,179 ± 0,004	0,197 ± 0,004	0,014
Кора нижней височной борозды	0,226 ± 0,127	0,236 ± 0,007	0,268 ± 0,005	<0,05
Кора верхней височной борозды	0,248 ± 0,006	0,249 ± 0,006	0,276 ± 0,005	<0,05
Скорлупа слева	–	0,340 ± 0,004	0,196 ± 0,007	0,046
КЯ слева	–	0,415 ± 0,017	0,489 ± 0,022	0,023
КЯ справа	–	0,474 ± 0,01	0,532 ± 0,02	0,026
СТЯ слева	0,358 ± 0,046	0,531 ± 0,03	0,512 ± 0,036	<0,05
Руброспинальный тракт справа	0,431 ± 0,422	0,402 ± 0,38	–	0,009
Срединный продольный пучок справа	0,46 ± 0,44;0	0,421 ± 0,4	–	0,037
Нижняя ножка мозжечка справа	0,4 ± 0,39;	0,37 ± 0,35	–	0,047

в задней части скорлупы у пациентов с БП во время выполнения двигательных задач [11]. В нашем исследовании было обнаружено почти двукратное снижение ФА в проекции левой скорлупы у пациентов с III ст. БП по шкале Хен и Яра, что подтверждает ранее полученные результаты.

Также отмечалось увеличение ФА в области левого и правого КЯ и СТЯ у пациентов с БП.

КЯ является подкорковым центром, который играет роль в координации движений, двусторонняя связь КЯ с мозжечком и корой головного мозга позволяет ему участвовать в моторном контроле. Вероятно, повышение ФА вызывает повышенную активность КЯ для компенсации дисфункционирующей таламо-стриато-кортикальной цепи.

СТЯ является важным компонентом базальных ганглии-таламокортикального контура. На сегодняшний день установлено, что СТЯ проявляет чрезмерную активность при БП и может быть ответственным за симптомы заболевания [12]. По данным Z. Wang et al. (2016), дисфункция базальных ганглиев и таламокортикальных связей может привести к брадикинезии и ригидности [12].

Пациенты с БП *de novo* и умеренной БП без лечения имеют повышенную функциональную связь между СТЯ и сенсомоторной корой, что позволяет предположить, что эти изменения происходят уже на ранних стадиях заболевания [13]. В нашем исследовании было продемонстрировано, что с увеличением стадии заболевания происходит увеличение ФА левого СТЯ.

Кроме серого вещества, изменения также коснулись и проводящих путей головного мозга. Было обнаружено снижение ФА в руброспинальном тракте справа, срединном продольном пучке справа, нижней ножке мозжечка справа у пациентов с II ст. БП.

В исследовании Mormina et al. проводился анализ показателей ФА проводящих путей основания ножек и полушарий мозжечка больных БП с продолжительностью заболевания более пяти лет в сравнении с здоровыми добровольцами [14]. Также было обнаружено снижение ФА и в полушариях мозжечка у пациентов с БП, что, вероятно, связано с включением в исследование пациентов с более длительным стажем заболевания.

В другом исследовании было выявлено, что более высокие стадии БП и более длительная продолжительность заболевания связаны с изменением белого вещества мозжечка и снижением ФА [15].

Срединный продольный пучок является частью глобальной координаторной и когнитивной системы [16]. Дисфункция этого тракта приводит не только к формированию координаторных и постуральных нарушений, наблюдаемых при БП, но также и к снижению когнитивных функций.

Также у пациентов с БП было выявлено снижение ФА в руброспинальном тракте, функция которого состоит в передаче информации о характере целенаправленных движений и возникновении тремора, что характерно для БП.

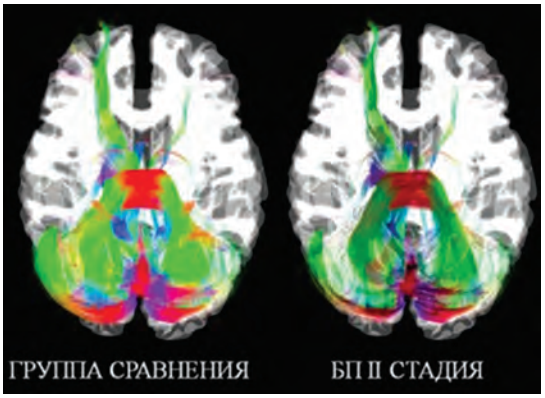


Рис. 1. Визуальное сравнение правой нижней ножки мозжечка между группой сравнения и пациентами с БП II ст. по шкале Хен и Яра

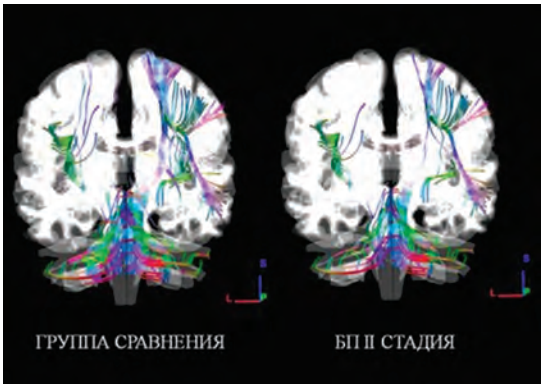


Рис. 2. Визуальное сравнение правого руброспинального тракта между группой сравнения и пациентами с БП II ст. по шкале Хен и Яра

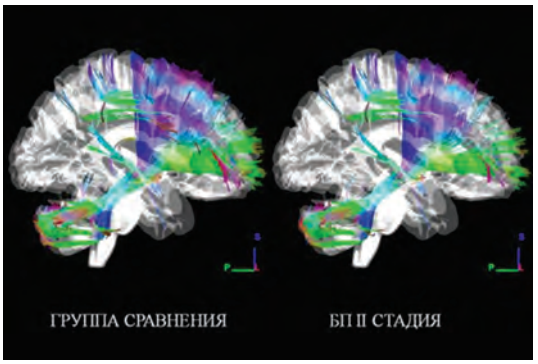


Рис. 3. Визуальное сравнение правого срединного продольного пучка между группой сравнения и пациентами с БП II ст. по шкале Хен и Яра

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о снижении ФА в проводящих путях и подкорковых образованиях головного мозга, что говорит об их дисфункции и, наоборот, увеличении ФА в различных областях коры больших полушарий. Последний установленный факт, по нашему мнению, является следствием компенсаторного ответа коры на поражение проводников и базальных ганглиев.

Таким образом, МР-трактография позволяет дополнить объем и качество получаемой диагностической информации у пациентов с БП и является инструментом для оценки прогрессирования заболевания. Кроме того, данная методика дополняет и расширяет представления о патогенезе БП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 243 от 20.10.2020).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 352 с.

2. Китаев С.В., Попова Т.А. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. Т. 6, № 1. С. 48–53.

3. Мазуренко Е.В., Пономарев В.В., Сакович Р.А. Диффузионно-тензорная МРТ в диагностике когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона // Медицинские новости. 2014. № 10. С. 69–75.

4. Langley J., Huddleston D.E., Merritt M., et al. Diffusion Tensor Imaging of the Substantia Nigra in Parkinson's disease Revisited // Hum. Brain Mapp. 2016. Vol. 37, No. 7. P. 2547–2556. DOI: 10.1002/hbm.23192

5. Литвиненко И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии // Успехи геронтологии. 2004. № 13. С. 94–101.

6. Труфанов А.Г., Литвиненко И.В., Юрин А.А. и др. Современные возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике синдрома паркинсонизма // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018. Т. 8, № 1. С. 52–65.

7. Atkinson-Clement C., Pinto S., Eusebio A., et al. Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: Review and meta-analysis // Neuroimage Clin. 2017. Vol. 16. P. 98–110. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.07.011

8. Lees A., Hardy J., Revesz T. Parkinson's disease // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 2055–2066. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60492-X

9. Saeed U., Lang A.E., Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes // Frontiers in Neurology. 2020. Vol. 11. P. 572976. DOI: 10.3389/fneur.2020.572976

10. Chen N.K., Chou Y.H., Sundman M., et al. Alteration of Diffusion-Tensor Magnetic Resonance Imaging Measures in Brain Regions Involved in Early Stages of Parkinson's Disease // Brain Connect. 2018. Vol. 8, No. 6. P. 343–349. DOI: 10.1089/brain.2017.0558

11. Herz D.M., Eickhoff S.B., Lokkegaard A., et al. Functional neuroimaging of motor control in Parkinson's disease: a meta-analysis // Hum. Brain Mapp. 2014. Vol. 35, No. 7. P. 3227–3237. DOI: 10.1002/hbm.22397

12. Wang Z., Chen H., Ma H., et al. Resting-state functional connectivity of subthalamic nucleus in different Parkinson's disease phenotypes // J. Neurol. Sci. 2016. Vol. 371. P. 137–147. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.035

13. Kurani A.S., Seidler R.D., Burciu R.G., et al. Subthalamic nucleus–sensorimotor cortex functional connectivity in *de novo* and moderate Parkinson's disease // Neurobiol. Aging. 2015. Vol. 36, No. 1. P. 462–469. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.004

14. Mormina E., Arrigo A., Calamuneri A., et al. Diffusion tensor imaging parameters' changes of cerebellar hemispheres in Parkinson's disease // Neuroradiology. 2015. Vol. 57, No. 3. P. 327–334. DOI: 10.1007/s00234-014-1473-5

15. Haghshomar M., Shobeiri P., Seyedi S.A., et al. Cerebellar Microstructural Abnormalities in Parkinson's Disease: a Systematic Review of Diffusion Tensor Imaging Studies // Cerebellum. 2022. Vol. 21, No. 4. P. 545–571. DOI: 10.1007/s12311-021-01355-3

16. Andica C., Kamagata K., Hatano T., et al. Neurite orientation dispersion and density imaging of the nigrostriatal pathway in Parkinson's disease: Retrograde degeneration observed by tract-profile analysis // Parkinsonism Rel. Disord. 2018. Vol. 51. P. 55–60. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.046

REFERENCES

1. Levin OS, Fedorova NV. *Parkinson's disease.* 3rd edition. Moscow: MEDpress-inform Publ.; 2012. 352 p. (In Russ.)

2. Kitaev SV, Popova TA. Principles of visualization of the diffusion tensor and its application in neurology. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2012;6(1):48–53. (In Russ.)

3. Mazurenko EB, Ponomarev BB, Sakovich RA. Diffusion-tensor MRI in the diagnosis of cognitive disorders in patients with Parkinson's disease. *Medical news.* 2014;(10):69–75.

4. Langley J, Huddleston DE, Merritt M, et al. Diffusion Tensor Imaging of the Substantia Nigra in Parkinson's disease Revisited. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(7):2547–2556. DOI: 10.1002/hbm.23192

5. Litvinenko IV. dementia and psychotic disorders in parkinsonism: common origin and new perspectives in therapy. *Uspekhi gerontologii.* 2004;(13):94–101. (In Russ.)

6. Trufanov AG, Litvinenko IV, Yurin AA, et al. Modern possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of parkinsonian syndrome. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018;8(1):52–65. (In Russ.)

7. Atkinson-Clement C, Pinto S, Eusebio A, et al. Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: Review and meta-analysis. *Neuroimage Clin.* 2017;16:98–110. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.07.011

8. Lees A, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet.* 2009;373:2055–2066. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60492-X

9. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Frontiers in Neurology.* 2020;11:572976. DOI: 10.3389/fneur.2020.572976
10. Chen NK, Chou YH, Sundman M, et al. Alteration of Diffusion-Tensor Magnetic Resonance Imaging Measures in Brain Regions Involved in Early Stages of Parkinson's Disease. *Brain Connect.* 2018;8(6):343–349. DOI: 10.1089/brain.2017.0558
11. Herz DM, Eickhoff SB, Lokkegaard A, et al. . Functional neuroimaging of motor control in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(7):3227–3237.
12. Wang Z, Chen H, Ma H, et al. Resting-state functional connectivity of subthalamic nucleus in different Parkinson's disease phenotypes. *J Neurol Sci.* 2016;371:137–147. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.035
13. Kurani AS, Seidler RD, Burciu RG, et al. Subthalamic nucleus–sensorimotor cortex functional connectivity in *de novo* and moderate Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2015;36(1):462–469. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.004
14. Mormina E, Arrigo A, Calamuneri A, et al. Diffusion tensor imaging parameters' changes of cerebellar hemispheres in Parkinson's disease. *Neuroradiology.* 2015;57(3):327–334. DOI: 10.1007/s00234-014-1473-5
15. Haghshomar M, Shobeiri P, Seyedi SA, et al. Cerebellar Microstructural Abnormalities in Parkinson's Disease: a Systematic Review of Diffusion Tensor Imaging Studies. *Cerebellum.* 2022;21(4):545–571. DOI: 10.1007/s12311-021-01355-3
16. Andica C, Kamagata K, Hatano T, et al. Neurite orientation dispersion and density imaging of the nigrostriatal pathway in Parkinson's disease: Retrograde degeneration observed by tract-profile analysis. *Parkinsonism Rel Disord.* 2018;51:55–60. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.046

ОБ АВТОРАХ

Ирина Александровна Власова, врач невролог;
ORCID: 0000-0001-5796-9814; e-mail: a629100@yandex.ru

***Артем Геннадьевич Труфанов,** докт. мед. наук,
доцент кафедры нервных болезней; адрес: Россия, 194044,
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: 0000-0003-2905-9287; eLibrary SPIN: 7335-6463;
Author ID: 696646; ResearcherId: e-mail: trufanovart@gmail.com

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук,
профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011;
eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687;
Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Мирослав Михайлович Одинак, член-корреспондент РАН,
докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-7314-7711;
eLibrary SPIN: 1155-9732; AuthorID: 579577;
Web of Science Researcher ID: I-6024-2016;
Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776;
e-mail: odinak@rambler.ru

AUTHORS' INFO

Irina A. Vlasova, M.D., Neurologist;
ORCID: 0000-0001-5796-9814; e-mail: a629100@yandex.ru

***Artem G. Trufanov,** M.D., D.Sc. (Medicine),
Associate Professor of the Nervous Diseases Department;
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,
Russia; ORCID: 0000-0003-2905-9287; eLibrary SPIN: 7335-6463;
Author ID: 696646; ResearcherId: e-mail: trufanovart@gmail.com

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000;
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Miroslav M. Odinak, M.D., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732;
AuthorID: 579577; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016;
Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776;
e-mail: odinak@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.8-07
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar501788
Научная статья

Сравнительная оценка перфузии и метаболизма головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными расстройствами

А.Ю. Емелин, И.В. Бойков, В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова, К.М. Наумов, П.С. Дынин, И.А. Лупанов

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Высокая медико-социальная значимость проблемы определяет необходимость максимально ранней нозологической диагностики когнитивных нарушений. Важную роль в ранней дифференциальной диагностике играют методы функциональной нейровизуализации — однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография, позволяющие оценить перфузию и метаболизм мозговой ткани.

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа перфузионных и метаболических нарушений в различных церебральных структурах пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными расстройствами при болезни малых сосудов головного мозга.

Материалы и методы. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография выполнена у 13 пациентов с болезнью Альцгеймера и у 21 с сосудистыми когнитивными расстройствами, позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F-ФДГ — у 17 пациентов с болезнью Альцгеймера и у 15 с сосудистыми когнитивными расстройствами.

Результаты. Паттерны перфузионных и метаболических нарушений различаются у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными расстройствами. У пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами, обусловленными патологией малых сосудов головного мозга, отличительным признаком было сочетание гипоперфузии в подкорковых структурах, особенно в хвостатом ядре и зрительном бугре, с гипоперфузией в глубоких отделах лобной доли. При болезни Альцгеймера наиболее характерными являлись двухсторонние выраженные нарушения перфузии в теменной и височной коре. Паттерны метаболических нарушений были аналогичны паттернам перфузионных нарушений при различных вариантах когнитивных нарушений, однако нарушения метаболизма носили более распространенный характер. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике пациентов с болезнью Альцгеймера обладала большей информативностью в сравнении с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией. Более выраженные нарушения перфузии и метаболизма наблюдаются у пациентов с более выраженными когнитивными расстройствами. Нарушения перфузии в области подкорковых структур можно рассматривать в качестве раннего маркера развития когнитивных нарушений у пациентов с болезнью малых сосудов.

Заключение. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография обладает достаточной чувствительностью и специфичностью при обследовании пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами, в то время как позитронно-эмиссионная томография более предпочтительна при обследовании пациентов с деменцией альцгеймеровского типа.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; болезнь малых сосудов; деменция; деменция альцгеймеровского типа; метаболизм; нейровизуализация; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; перфузия; позитронно-эмиссионная томография; сосудистая деменция; сосудистые когнитивные расстройства.

Как цитировать:
Емелин А.Ю., Бойков И.В., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Наумов К.М., Дынин П.С., Лупанов И.А. Сравнительная оценка перфузии и метаболизма головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными расстройствами // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 391–402. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar501788

Рукопись получена: 21.06.2023 **Рукопись одобрена**: 05.09.2023 **Опубликована**: 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar501788
Research Article

Comparative assessment of cerebral perfusion and metabolism in patients with Alzheimer's disease and vascular cognitive disorders

Andrey Yu. Emelin, Igor' V. Boykov, Vladimir Yu. Lobzin, Kristina A. Kolmakova, Konstantin M. Naumov, Pavel S. Dynin, Ivan A. Lupanov
Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT
BACKGROUND: The high medical and social significance of the problem determines the necessity of the earliest nosological diagnostics of the cognitive disorders. Functional neuroimaging methods such as single-photon emission computed tomography and positron emission tomography play an important role in the early differential diagnosis, allowing to estimate perfusion and metabolism of the cerebral tissue.
AIM: To perform a comparative analysis of perfusion and metabolic abnormalities in different cerebral structures of patients with Alzheimer's disease and vascular cognitive disorders in small cerebral vessels disease.
MATERIALS AND METHODS: Single-photon emission computed tomography was performed in 13 patients with Alzheimer's disease and in 21 patients with vascular cognitive disorders; positron emission tomography with 18F-FDG was performed in 17 patients with Alzheimer's disease and in 15 patients with vascular cognitive disorders.
RESULTS: Patterns of perfusion and metabolic abnormalities differ in patients with Alzheimer's disease and vascular cognitive disorders. In patients with vascular cognitive disorders due to cerebral small vessels disease, a distinctive feature was a combination of hypoperfusion in subcortical structures, especially in the caudate nucleus and thalamus, with hypoperfusion in the deep parts of the frontal lobe. In Alzheimer's disease, bilateral pronounced perfusion abnormalities in the parietal and temporal cortex were the most characteristic. Patterns of metabolic disturbances were similar to patterns of perfusion disturbances in different variants of cognitive disorders, but metabolic disturbances were more widespread. Positron emission tomography was more informative in diagnosing patients with Alzheimer's disease compared to single photon emission computed tomography. More pronounced perfusion and metabolic disorders were observed in patients with more severe cognitive disorders. Perfusion disturbances in the area of subcortical structures can be considered as an early marker of cognitive impairment development in patients with small vessel disease.
CONCLUSION: Single photon emission computed tomography has sufficient sensitivity and specificity when examining patients with vascular cognitive disorders, while positron emission tomography is more preferable when examining patients with Alzheimer-type dementia.

Keywords: Alzheimer's disease; small vessel disease; dementia; Alzheimer-type dementia; metabolism; neuroimaging; single photon emission computed tomography; perfusion; positron emission tomography; vascular cognitive disorders; vascular dementia.

To cite this article:
Emelin AYu, Boykov IV, Lobzin VYu, Kolmakova KA, Naumov KM, Dynin PS, Lupanov IA. Comparative assessment of cerebral perfusion and metabolism in patients with Alzheimer's disease and vascular cognitive disorders. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):391–402. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar501788

Received: 21.06.2023 **Accepted**: 05.09.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Когнитивные расстройства в современном мире представляют собой чрезвычайно значимую медицинскую, социальную и экономическую проблему. Согласно современным эпидемиологическим данным, в мире официально зарегистрировано более 50 млн человек с выраженными когнитивными нарушениями (деменцией). Более того, существует неблагоприятный прогноз, согласно которому число лиц с деменцией увеличится до 82 млн к 2030 г. и до 152 млн к 2050 г. [1]. В первую очередь это обусловлено старением населения Земли с неуклонным ростом числа лиц пожилого и старческого возраста. Учитывая, что возраст — это самый значимый некорригируемый фактор риска развития заболеваний, приводящих к когнитивным расстройствам, неизбежен рост количества пациентов с деменцией, утраченной дееспособностью и требующих опеки, систематического лечения и ухода. В некоторой степени «скрытой» в тени деменции остается проблема недементных когнитивных расстройств, а между тем количество пациентов старше 65 лет, находящихся на этой стадии, оценивается не менее чем в 20 % [2]. Значимость проблемы заключается в том, что эта стадия заболевания должна рассматриваться как главная мишень наших терапевтических воздействий, однако диагностика, тем более ранняя, требует совершенствования. В нашей стране, согласно предварительным расчетам с учетом показателей глобальных эпидемиологических исследований и данных переписи населения России, общее число лиц с любой этиологией деменцией в течение последних 20 лет должно было вырасти с 1 249 760 до 1 743 476 человек [3].

Наиболее распространенными этиологическими причинами когнитивных нарушений являются болезнь Альцгеймера (БА) и цереброваскулярные заболевания. По обобщенным данным, в общей структуре заболеваний деменция альцгеймеровского типа составляет 60–70 % всех деменций. В нашей стране статистические данные, наоборот, свидетельствуют о ведущей роли цереброваскулярной патологии, особенно у пациентов с недементными стадиями когнитивных расстройств [4]. По мнению большинства отечественных экспертов, существует проблема гипердиагностики сосудистых вариантов когнитивных расстройств, когда на основании одного исследования (чаще всего это заключение магнитно-резонансной томографии (МРТ)) устанавливается диагноз без должной оценки причинно-следственных взаимоотношений. С учетом того, что максимальный эффект от профилактических и лечебных мероприятий ожидается при вмешательстве именно на додементных стадиях, основная клиническая задача сегодня — это ранняя диагностика не только синдрома когнитивной дисфункции, но и определение его нозологической принадлежности [5].

К сожалению, в практическую клиническую деятельность до настоящего времени пока не внедрены разработанные лабораторные маркеры ряда заболеваний, в частности БА, позволяющие на самых ранних стадиях заболевания доказать наличие патологического амилоидоза и нейродегенерации. Выход один — это внедрение стандартного комплексного алгоритма, включающего тщательный сбор анамнеза, общесоматический и неврологический осмотр, нейропсихологические методики, лабораторно-инструментальные исследования, в том числе ультразвуковые, а также структурную и функциональную нейровизуализацию [6, 7].

Применение методик нейровизуализации при проведении дифференциальной диагностики наряду с нейропсихологической оценкой является ключевым и обязательным компонентом обследования. Несмотря на совершенствование аппаратуры, повышение профессионального уровня специалистов, интерпретация данных зачастую вызывает значительные трудности. Довольно часто в заключениях подробно и скрупулезно описываются малейшие изменения сосудистого характера, при этом признаки атрофических изменений могут быть проигнорированы. Далее в заключении появляется фраза о признаках цереброваскулярной патологии и клиницист «закономерно» связывает имеющиеся когнитивные расстройства с данными нейровизуализации без должных на то оснований.

Кроме возможностей структурной оценки изменений головного мозга все более широко используются методики функциональной нейровизуализации — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтор^{18}-дезоксиглюкозой (^{18}F-ФДГ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [8].

ПЭТ с ^{18}F-ФДГ является нейровизуализационной методикой, позволяющей осуществлять оценку метаболической активности различных структур головного мозга [9, 10]. Обобщенный анализ полученных результатов при выполнении позитронно-эмиссионной томографии у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа выявил достаточно типичный профиль метаболических нарушений в виде двухстороннего, чаще симметричного, снижения метаболизма в корковых структурах теменных и височных долей головного мозга. Наиболее значимыми признаками представляются выраженный гипометаболизм в медиобазальных отделах височных долей, особенно в гиппокампах [11–13].

При цереброваскулярных заболевания с развитием когнитивных нарушений метаболический профиль носит более гетерогенный характер. Чаще выявляются множественные, как правило несимметричные, мозаично расположенные ограниченные зоны гипометаболизма как в коре, преимущественно лобной, так и в глубинных отделах мозга, включая белое вещество и подкорковые образования. Довольно часто также описываются изменения в мозжечке и поясной извилине [14–16].

Существенная информация о состоянии регионарного кровообращения в различных структурах головного

мозга может быть получена с помощью другого метода функциональной нейровизуализации — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), которая в целом по сравнению с ПЭТ является менее дорогим и более распространенным методом в клинической практике. При БА регистрируется снижение перфузии мозговой ткани симметрично в височно-теменной коре головного мозга с относительной сохранностью перфузионных показателей в первичной двигательной и чувствительной проекционных зонах [8, 17]. Перфузионный паттерн при когнитивных расстройствах цереброваскулярного генеза отличается значимой гетерогенностью, и в первую очередь характер наблюдаемых изменений коррелирует с выраженностью и локализацией очаговых структурных повреждений головного мозга [18]. Более однородный профиль перфузионных нарушений может быть получен при включении в протокол исследования более однородных групп пациентов, например пациентов с болезнью малых сосудов головного мозга, связанной с развитием субкортикального варианта когнитивных расстройств.

Однако в нашей стране сколь-нибудь масштабных исследований, посвященных сравнительному изучению церебральных метаболических и перфузионных изменений при альцгеймеровской патологии и сосудистой деменции, не проводилось, дополнительной оценки требует чувствительность и специфичность ОФЭКТ и ПЭТ в ранней дифференциальной диагностике БА и сосудистых когнитивных расстройств (СКР), обусловленных болезнью малых сосудов.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа перфузионных и метаболических нарушений в различных церебральных структурах пациентов с болезнью Альцгеймера и СКР при болезни малых сосудов головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации цели проведено обследование 38 пациентов, из них 17 с БА, 21 с болезнью малых сосудов головного мозга. Средний возраст обследованных пациентов с БА составил 69,4 ± 8,1 лет, с СКР — 66,9 ± 10 лет. ОФЭКТ была выполнена у 34 пациентов, из них у 13 с БА и у 21 с СКР, обусловленными болезнью малых сосудов головного мозга. Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F-ФДГ была выполнена 32 пациентам, из них 17 с БА и 15 с СКР. Контрольную группу составили 8 человек (5 мужчин и 3 женщины), не имеющих значимых психических, неврологических и соматических заболеваний. Средний возраст лиц контрольной группы составил 64,2 ± 5,4 года.

Критерии соответствия. Синдром умеренных когнитивных расстройств диагностировался при соответствии когнитивного дефицита критериям, разработанных R. Petersen в 2001 г., модифицированных в 2004 г. Синдром деменции устанавливался при соответствии выраженности когнитивного дефицита критериям МКБ-10. Для диагностики деменции альцгеймеровского типа применялись критерии NINCDS-ADRDA, для подтверждения сосудистого генеза когнитивных расстройств применялись критерии NINCDS-AIREN [19, 20].

ОФЭКТ проводилась в Военно-медицинской академии, кафедра рентгенологии и радиологии, с использованием гамма-камеры E-CAM Variable Angle. Применялся радиофармпрепарат ^{99m}Tc-гексаметилпропиленаминоксим. Сканирование выполнялось в режиме матрицы 128 × 128 в течение 32 мин с радиусом вращения детекторов 12–14 см с последующей трехплоскостной реконструкцией изображений и последующим расчетом перфузии в определенных зонах интереса по методу Patlak с коррекцией по методу Lassen. Полученные данные анализировались как качественно, так и количественно. Изучены следующие церебральные перфузионные показатели: среднее значение общего церебрального кровотока в обоих полушариях (мл/100г/мин), коэффициент мозговой перфузии (мл/100г/мин), после чего оценивалась перфузия в различных областях головного мозга. Областями интереса были: лобная кора, мозжечок, глубинные отделы лобных долей, медиобазальные отделы височных долей, гиппокампы, теменная кора, затылочная кора, базальные ганглии, хвостатое ядро, зрительный бугор. Для каждого пациента в качестве референсной зоны значений мозговой перфузии был мозжечок. Итоговые конечные результаты перфузии в мл/100г/мин в оцениваемых регионах головного мозга были сопоставлены с референсными значениями и с контрольными показателями, после чего кодировались в баллах от 1 до 10 следующим образом: показатель гипоперфузии снижен до 10 % — 1 балл, на 11–20 % — 2 балла, на 21–30 % — 3 балла, на 31–40 % — 4 балла, на 41–50 % — 5 баллов, на 51–60 % — 6 баллов, на 61–70 % — 7 баллов, на 71–80 % — 8 баллов, на 81–90 % — 9 баллов, на 91–100 % — 10 баллов.

Позитронная эмиссионная томография также выполнялась в Военно-медицинской академии на совмещенном томографе (ПЭТ/КТ)»Biograph» фирмы «Siemens» (Германия) и в ЦНИИРИ МЗ РФ на томографах Ecat Exact 47 и Ecat Exact HR+ (фирма «Siemens»). Применялся радиофармпрепарат — ^{18}F-ФДГ.

Данные обрабатывались с помощью стандартной реконструкции и выполнения послойных срезов толщиной 0,5 см в трех проекциях (коронарной, трансаксиальной, сагиттальной). Использовался количественный показатель метаболической активности ткани — стандартизованный уровень захвата РФП «Standard Uptake Value (SUV)». Вычислялись отношения показателей метаболической активности в различных областях мозга к аналогичным показателям в контралатеральной области и к усредненному значению метаболизма во всей коре головного мозга по стандартной методике.

Результаты полученных отношений были выражены в процентах с последующим применением специально разработанной рейтинговой полуколичественной шкалы. Снижение показателя метаболической активности мозговой ткани на 11–20 % оценивали в 1 балл; на 21–30 % — в 2 балла; на 31–40 % — в 3 балла; более чем на 40 % — в 4 балла.

Статистический анализ. Математико-статистическая обработка данных, полученных в исследовании, проводилась с использованием программного обеспечения Statistica for Windows 6.0. (StatSoft, Inc, 2001). Стандартный анализ включал в себя методы параметрической и непараметрической статистики, регрессионного анализа с использованием непараметрического критерия Уилкоксона (*W*), Манна–Уитни (*U*), стандартного отклонения по выборке, доверительных интервалов и оценку значимости различия показателей с использованием *t*-критерия Стьюдента. При вероятности $p < 0,05$ нулевую гипотезу исследования отвергали.

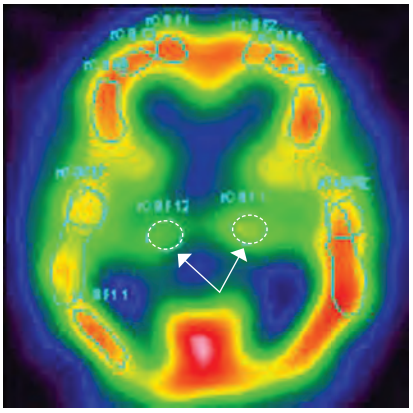


Рис. 1. ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ГМПАО. Болезнь малых сосудов головного мозга. Субкортикальная сосудистая деменция умеренной степени тяжести. Множественные двусторонние зоны резко выраженного снижения мозговой перфузии в проекции таламусов, базальных ганглиев (показано стрелками)

Основные результаты исследования

Результаты применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с БА и СКР

Основным характерным паттерном перфузионных нарушений мозговой ткани у пациентов с СКР, обусловленными поражением малых сосудов головного мозга, была гипоперфузия в проекции базальных ганглиев. Дополнительно в ряде случаев выявлялась гипоперфузия корковых отделов лобной и теменной коры, при этом снижение перфузии в проекции базальных ганглиев оставалось доминирующим и облигатным признаком (рис. 1).

Средние показатели нарушений перфузии мозговой ткани, оцененные с помощью рейтинговой полуколичественной шкалы у пациентов с болезнью малых сосудов головного мозга и БА, представлены в табл. 1.

Самые значимые нарушения мозговой перфузии у пациентов с болезнью малых сосудов наблюдались в субкортикальных отделах лобных долей головного мозга (4,2 ± 0,7), проекции базальных ганглиев (2,5 ± 0,6) и проекции зрительных бугров (3,7 ± 0,5), что достоверно отличалось от аналогичных показателей у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа (соответственно 2,4 ± 0,5 ($p < 0,05$), 1,8 ± 0,4 ($p < 0,05$) и 0,9 ± 0,4 ($p < 0,01$) баллов).

В целом, характеризуя перфузионный паттерн у пациентов с БА, можно сказать, что нарушения церебральной перфузии являлись более однородными и были представлены в подавляющем большинстве случаев двусторонней симметричной гипоперфузией в корковых отделах теменных и височных долей головного мозга (рис. 2). В ряде случаев выявлялось асимметричное распределение гипоперфузии. У пациентов с более выраженным когнитивным дефицитом нарушения перфузии носили более распространенный, диффузный характер с вовлечением всей коры.

В результате проведенного исследования установлена взаимосвязь выраженности когнитивных расстройств и паттерна перфузионных нарушений. У пациентов с выраженными когнитивными расстройствами отмечено более диффузное снижение церебральной перфузии с вовлечением всех отделов коры, однако доминирующей оставалась гипоперфузия в височной и теменной коре.

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей перфузии мозговой ткани в различных церебральных регионах у пациентов с СКР вследствие болезни малых сосудов и у пациентов с БА (баллы ($M \pm \sigma$))

Области интереса	СКР	БА
Лобные доли, кора	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,3
Лобные доли, субкортикально	4,2 ± 0,7*	2,4 ± 0,5
Теменные доли, кора	1,9 ± 0,3	5,2 ± 0,7***
Височные доли, медиобазальные отделы	2,1 ± 0,4	5,7 ± 0,7***
Затылочные доли, кора	2,8 ± 0,4	2,2 ± 0,5
Базальные ганглии	2,5 ± 0,6*	0,9 ± 0,4
Хвостатое ядро	3,0 ± 0,6	1,8 ± 0,4
Зрительный бугор	3,7 ± 0,5**	1,8 ± 0,4

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

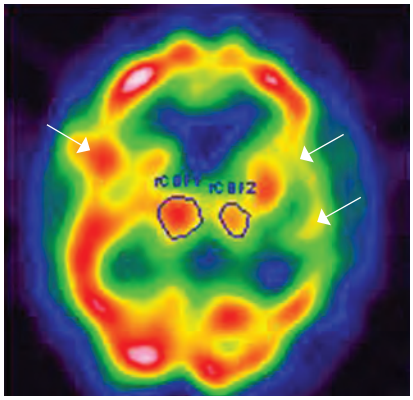


Рис. 2. ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ГМПАО. Деменция альцгеймеровского типа легкой степени тяжести. Двусторонняя гипоперфузия височной коры (показано стрелками)

В среднем показатели церебральной гипоперфузии в медиобазальных отделах височных долей и теменной коре составили соответственно 5,7 ± 0,7 и 5,2 ± 0,7 баллов, что значительно отличалось от показателей гипоперфузии в других отделах мозга и достоверно отличалось от показателей пациентов с СКР (1,9 ± 0,3 и 2,1 ± 0,4, $p < 0,001$).

Также установлено, что выраженность перфузионных нарушений коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита, однако статистически достоверные различия установлены только в группе с болезнью малых сосудов. Показано, что у пациентов с СКР выраженные нарушения церебральной перфузии закономерно чаще регистрировались у пациентов с более значимым когнитивным дефицитом. При этом более отчетливая динамика наблюдалась при сравнительной оценки перфузии в проекции подкорковых образований и в субкортикальных отделах лобных долей. Так, у пациентов с умеренными додементными когнитивными расстройствами (УКР) показатель гипоперфузии в субкортикальных отделах лобных долей составил в среднем 2,0 ± 0,6 балла, у пациентов с деменцией легкой степени тяжести (ЛД) соответственно 4,5 ± 0,7 баллов (различия достоверны, $p < 0,05$), у пациентов с деменцией умеренной степени тяжести (УД) — 9,3 ± 0,7 баллов (различия достоверны, $p < 0,001$). Такие же различия были установлены для состояния перфузии в проекции базальных ганглиев — соответственно 1,4 ± 0,6, 2,3 ± 0,8 и 6,3 ± 0,9 (различия достоверны, $p < 0,01$), в проекции хвостатых ядер — соответственно 1,5 ± 0,5, 3,2 ± 0,8 и 6,7 ± 0,7 баллов (различия достоверны, $p < 0,05$), в проекции зрительных бугров — 2,3 ± 0,6, 4,0 ± 0,5 и 6,7 ± 0,7 баллов (различия достоверны, $p < 0,05$) (табл. 2).

У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа также наблюдалось увеличение выраженности гипоперфузии при увеличении тяжести когнитивных расстройств, однако выявленные различия не были статистически достоверны, возможны в связи с более выраженным когнитивным расстройством (табл. 3).

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей перфузии мозговой ткани в разных областях головного мозга у лиц с СКР вследствие болезни малых сосудов в зависимости от выраженности когнитивного дефицита (баллы ($M \pm \sigma$))

Области интереса	УКР	ЛД	УД
Лобные доли, кора	0,8 ± 0,3	1,6 ± 0,4**	3,7 ± 0,3
Лобные доли, субкортикально	2,0 ± 0,6	4,5 ± 0,7*	9,3 ± 0,7***
Теменные доли, кора	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,3	4,3 ± 0,3*
Височные доли, медиобазальные отделы	0,5 ± 0,4	2,8 ± 0,3***	4,0 ± 0,1
Затылочные доли, кора	2,9 ± 0,9	2,3 ± 0,5	4,0 ± 0,1
Базальные ганглии	1,4 ± 0,6	2,3± 0,8	6,3 ± 0,9**
Хвостатое ядро	1,5 ± 0,5	3,2 ± 0,8	6,7 ± 0,7*
Зрительный бугор	2,3 ± 0,6	4,0 ± 0,5*	6,7 ± 0,7*

Примечание. Различия между УКР и ЛД, ЛД и УД: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей перфузии мозговой ткани в различных областях головного мозга у лиц с деменцией альцгеймеровского типа в зависимости от выраженности когнитивного дефицита (баллы ($M \pm \sigma$))

Области интереса	ЛД	УД	ТД
Лобные доли, кора	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,4	1,4 ± 0,5
Лобные доли, субкортикально	2,0 ± 1,4	2,3 ± 0,8	2,8 ± 0,4
Теменные доли, кора	4,5 ± 1,0	5,0 ± 1,7	5,8 ± 1,1
Височные доли, медиобазальные отделы	4,0 ± 1,6	6,3 ± 1,0	6,6 ± 0,9
Затылочные доли, кора	1,0 ± 0,6	2,8 ± 1,1	2,8 ± 0,7
Базальные ганглии	0	1,0 ± 0,6	1,6 ± 0,5
Хвостатое ядро	1,5 ± 1,0	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,5
Зрительный бугор	2,0 ± 1,1	1,5 ± 0,5	1,8 ± 0,6

Результаты позитронной эмиссионной томографии при БА и СКР

После оценки данных метаболической активности различных церебральных структур при деменции альцгеймеровского типа и СКР нами были определены разные профили церебрального метаболизма. Локализация и выраженность региональных и диффузных нарушений церебрального метаболизма в целом соответствовали ранее описанным паттернам нарушений мозговой перфузии, выявленных с помощью ОФЭКТ, хотя ПЭТ для оценки функционального состояния головного мозга большинством экспертов считается более чувствительной и специфичной методикой. По нашим данным, нарушения метаболической активности носили, как правило, более выраженный и диффузный характер по сравнению с перфузионными нарушениями.

Метаболический профиль пациентов с болезнью малых сосудов головного мозга характеризовался множественными мелкоочаговыми асимметричными участками гипометаболизма в проекции субкортикальных структур (хвостатые ядра, таламус, базальные ганглии). При более выраженной тяжести когнитивных расстройств дополнительно выявлялся корковый гипометаболизм, преимущественно префронтальной коры и коры теменных долей. С помощью ПЭТ также удалось дополнительно оценить состояние метаболизма в проекции поясной извилины, который также был значимо снижен у многих пациентов.

Таким образом, пациенты с СКР вследствие патологии малых сосудов характеризовались многоочаговостью поражения, «пятнистым» или «мозаичным» рисунком метаболических нарушений, преимущественно локализованных в подкорковых структурах головного мозга (рис. 3).

Снижение метаболической активности головного мозга у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа носило более однородный характер. Основным паттерном нарушений метаболизма было двухстороннее симметричное снижение показателей метаболизма различной степени выраженности в височной и теменной коре головного мозга. Применение ПЭТ также позволило более прицельно провести оценку метаболической активности структур головного мозга, значимых для обеспечения когнитивной деятельности. Наряду с гипометаболизмом височной и теменной коры очень наглядным оказалось снижение показателей метаболической активности в медиобазальных отделах височной доли, особенно в гиппокампах. Данные изменения наиболее четко позволяли дифференцировать нейродегенеративную и сосудистую этиологию когнитивной дисфункции (рис. 4).

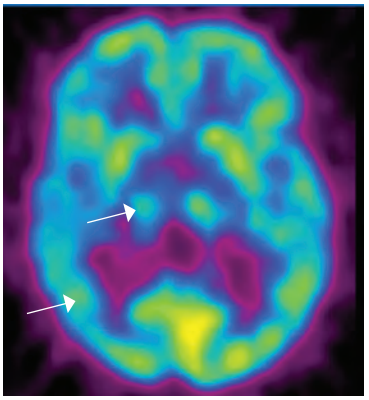


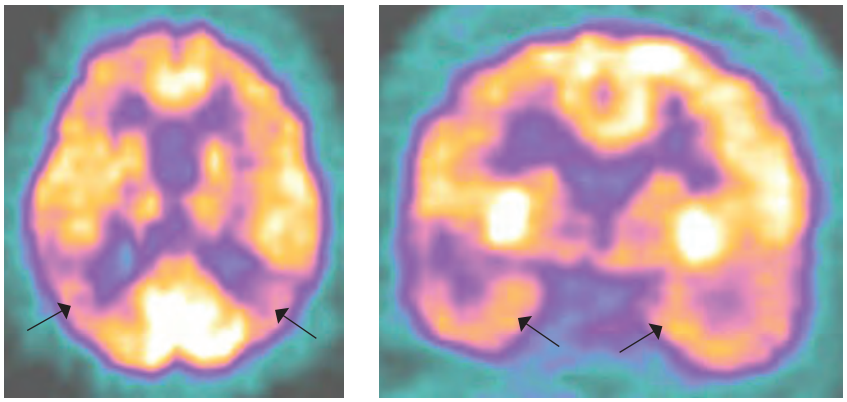
Рис. 3. ПЭТ с ^{18}F-ФДГ. Болезнь малых сосудов головного мозга. Субкортикальная сосудистая деменция умеренной степени тяжести. Множественные «мозаичные зоны» нарушения накопления радиофармпрепарата в проекции базальных ганглиев с неравномерным гипометаболизмом коры лобных, височных и теменных долей (показано стрелками)

Сравнительная характеристика нарушений метаболизма в различных церебральных структурах у пациентов с СКР и у пациентов с БА представлена в табл. 4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей метаболической активности мозговой ткани в различных областях головного мозга у пациентов с СКР вследствие болезни малых сосудов и у пациентов с БА (баллы ($M \pm \sigma$))

Области интереса	СКР	БА
Кора орбитофронтальных зон	3,5 ± 0,4**	1,4 ± 0,5
Кора префронтальных зон	2,0 ± 0,3	1,1 ± 0,5
Кора теменных долей	1,6 ± 0,3	5,5 ± 0,5**
Кора височных долей	1,2 ± 0,3	6,5 ± 0,5**
Кора затылочных долей	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,3
Гиппокампы	1,1 ± 0,4	7,9 ± 0,8**
Базальные ганглии	3,3 ± 0,5**	0,7 ± 0,4
Зрительные бугры	2,7 ± 0,4**	0,4 ± 0,3
Задняя часть поясной извилины	1,0 ± 0,2	2,7 ± 0,3**
Средняя часть поясной извилины	0,7 ± 0,2	1,4 ± 0,2*
Передняя часть поясной извилины	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,3

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.



А *Б*

Рис. 4. ПЭТ с ^{18}F-ФДГ. Деменция альцгеймеровского типа умеренной степени тяжести. *А* — аксиальный срез, Б — коронарный срез. Двусторонний гипометаболизм коры теменных и височных долей (показано стрелками)

Таблица 5. Сравнительная характеристика показателей метаболической активности мозговой ткани в различных областях головного мозга у пациентов с СКР вследствие болезни малых сосудов в зависимости от выраженности когнитивного дефицита (баллы ($M \pm \sigma$))

Области интереса	УКР	ЛД	УД
Кора орбитофронтальных зон	2,3 ± 0,7	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,7
Кора префронтальных зон	0,8 ± 0,5	2,1 ± 0,5	3,0 ± 0,4
Кора теменных долей	0,8 ± 0,5	1,7 ± 0,5	2,3 ± 0,5
Кора височных долей	0,5 ± 0,3	1,6 ± 0,7	1,3 ± 0,3
Кора затылочных долей	1,0 ± 1,0	0,7 ± 0,2	0
Гиппокампы	1,3 ± 0,3	3,9 ± 0,5*	4,5 ± 1,0
Базальные ганглии	1,5 ± 1,5	0,7 ± 0,3	1,3 ± 0,6
Зрительные бугры	0,8± 0,5	3,0 ± 0,2**	4,0 ± 0,4
Задняя часть поясной извилины	0	1,4 ± 0,3*	1,3 ± 0,5
Средняя часть поясной извилины	0,3 ± 0,3	0,6 ± 0,2	1,3 ± 0,5
Передняя часть поясной извилины	0,8 ± 0,5	2,3 ± 0,5	2,5 ± 0,3

Примечание. * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$.

У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа средний показатель метаболической активности в коре теменных долей составил 5,5 ± 0,5 баллов, в коре височных долей — 6,5 ± 0,5 баллов, что значительно превышало аналогичный показатель у пациентов с болезнью малых сосудов (соответственно 1,6 ± 0,3 и 1,2 ± 0,3 баллов, $p < 0,001$). Еще более выраженные различия установлены при оценке метаболической активности в гиппокампах. У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа показатель снижения метаболизма составил 7,9 ± 0,8 балла, при сосудистых когнитивных расстройствах — 1,1 ± 0,4 балла, $p < 0,001$. Еще одной зоной с выраженными различиями метаболической активности была задняя часть поясной извилины (2,7 ± 0,3 баллов при альцгеймеровской патологии и 1,0 ± 0,2 баллов при СКР, $p < 0,001$).

При этом более выраженное снижение метаболической активности у пациентов с СКР установлено в орбитофронтальной коре, проекции базальных ганглиев и зрительных бугров (соответственно 3,5 ± 0,4, 3,3 ± 0,5 и 2,7 ± 0,4 баллов, различия достоверны, $p < 0,001$).

Дополнительно проанализированы показатели метаболической активности в зависимости от тяжести когнитивных нарушений, которые для некоторых областей достоверно отличались у пациентов с СКР (табл. 5).

На основе анализа динамики изменений показателей метаболической активности можно сделать вывод, что при патологии малых сосудов выраженность гипометаболизма, вероятно, связана с выраженностью когнитивного дефицита. Необходимо указать, что в первую очередь отмечается значительное прогрессирование метаболических нарушений в префронтальной и орбитофронтальной коре, передней части поясной извилины, базальных ганглиях, зрительных буграх. При умеренных когнитивных расстройствах показатель гипометаболизма в орбитофронтальной коре составил 2,3 ± 0,7 балла, у больных с легкой деменцией — 3,9 ± 0,4 балла, у больных с умеренной деменцией — 4,0 ± 0,7 балла. В этих же группах снижение метаболизма в проекции базальных ганглиев составило соответственно 1,3 ± 0,3, 3,9 ± 0,5

и 4,5 ± 1,0 баллов, в проекции таламусов — 0,8 ± 0,5, 3,0 ± 0,2 и 4,0 ± 0,4 баллов.

Установленная взаимосвязь корковых и подкорковых нарушений церебрального метаболизма, вероятно, связана с усугублением феномена разобщения подкорково-корковых связей, что обусловлено прогрессированием цереброваскулярного заболевания. Сравнительный анализ выраженности и динамики метаболических и перфузионных нарушений также позволяет сделать вывод, что гипометаболизм по времени несколько опережает гипоперфузионные нарушения, по крайней мере, в подкорковых структурах головного мозга при СКР.

При деменции альцгеймеровского типа не удалось выявить статистически достоверных различий показателей метаболической активности в зависимости от стадии заболевания, возможно, в связи с тем, что отчетливые нарушения метаболизма появляются уже на ранних этапах формирования когнитивного дефицита и в дальнейшем прогрессируют не так быстро. В этой связи целесообразно рассматривать ПЭТ в качестве метода ранней диагностики когнитивных нарушений альцгеймеровского типа.

Обсуждение основных результатов исследования

Включение в диагностический алгоритм ОФЭКТ и ПЭТ дает возможность прижизненной оценки состояния церебральной перфузии и метаболической активности различных церебральных структур у пациентов с когнитивными расстройствами различной этиологии. Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что и для нейродегенеративной, и для сосудистой этиологии когнитивных расстройств характерными являются определенные паттерны перфузионных и метаболических нарушений, установление которых может помочь в решении сложных дифференциально-диагностических задач. У пациентов с СКР, обусловленными патологией малых сосудов головного мозга, отличительным признаком было сочетание гипоперфузии в глубоких отделах лобной доли с нарушением перфузии в субкортикальных структурах, особенно в хвостатых ядрах и зрительных буграх, что в целом согласуется с литературными данными [15, 21–23].

Результаты проведенных исследований позволили выделить возможные маркеры возникновения и предикторы прогрессирования когнитивного дефицита при церебральной болезни малых сосудов. У пациентов с УКР перфузионные нарушения в проекции базальных ганглиев, включая зрительные бугры, хвостатые ядра, оказались значительно более выраженными, чем в проекции корковых зон. Прогрессирование УКР до стадии легкой деменции было сопряжено с отчетливым ухудшением показателей церебральной перфузии в медиобазальных отделах височных долей и коре лобных долей с последующим формированием гипоперфузионных изменений в глубоких отделах лобных долей коры и в проекции базальных ганглиев. По нашему мнению, нарушения метаболизма в орбитофронтальной коре при патологии малых сосудов являются вторичными, что отражает явление «диашиза», т. е. деафферентации коры вследствие деструкции подкорково-корковых связей.

Можно сделать вывод, что нарушения перфузии в области подкорковых структур целесообразно рассматривать в качестве раннего маркера развития умеренных когнитивных расстройств при патологии мелких артерий, в то время как маркером высокого риска развития деменции может быть присоединение кортикальных нарушений перфузии в зонах, наиболее значимых в функциональном отношении для обеспечения регуляторных функций и общего когнитивного состояния. Возможность применять оценку перфузии в проекции подкорковых структур как прогностический маркер развития сосудистой деменции при субкортикальной энцефалопатии рассматривается и в других исследованиях [23].

При деменции альцгеймеровского типа своеобразной «визитной перфузионной карточкой» заболевания были билатеральные выраженные нарушения перфузии в коре теменных и височных долей на фоне диффузной гипоперфузии всей коры полушарий головного мозга, что соответствует литературным данным [15, 16, 24].

Позитронная эмиссионная томография в дифференциальной диагностике БА обладала большей информативностью по сравнению с ОФЭКТ, хотя в целом профили изменений церебральной метаболической активности были аналогичны паттернам перфузионных нарушений при нейродегенеративной и сосудистой этиологии когнитивных расстройств.

У пациентов с церебральной болезнью малых сосудов снижение метаболической активности в субкортикальных структурах было наиболее выраженным и сочеталось с гипометаболизмом коры лобных долей, что наряду с данными о перфузионных нарушениях подтверждает феномен подкорково-коркового разобщения. Такие характеристики функциональной активности различных церебральных структур при сосудистой деменции были получены и в других исследованиях [14–16]. Помимо этого, было выявлено снижение метаболизма в проекции передней части поясной извилины, что может характеризовать нарушение межполушарных взаимодействий.

Для всех пациентов с деменцией альцгеймеровского типа общим признаком было наличие симметричного двустороннего гипометаболизма в коре теменных и височных долей разной выраженности и, кроме того, значительное снижение метаболизма в гиппокампах, что ранее описывалось другими исследователями [11–13]. Таким образом, позитронную эмиссионную томографию можно считать методом как ранней, так и дифференциальной диагностики когнитивных расстройств альцгеймеровского типа, где в качестве метаболических показателей маркеров служит двухстороннее снижение метаболизма в коре теменных долей, в медиобазальных отделах височных долей и в задних отделах поясной извилины [12, 13, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение методов функциональной нейровизуализации, таких как ОФЭКТ и ПЭТ, позволяет повысить частоту обнаружения патологических изменений в головном мозге на ранних стадиях заболеваний и улучшить дифференциальную диагностику когнитивных расстройств нейродегенеративной и сосудистой этиологии. Метод ОФЭКТ обладает достаточной чувствительностью и специфичностью при обследовании пациентов с СКР, в то время как ПЭТ более информативен при обследовании пациентов с БА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенные вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dementia // WHO. 2021. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia (accessed 21.06.23.)

2. 2021 Alzheimer's Disease facts and figures // Alzheimer's Dement. 2021. Vol. 17, No. 3. P. 327–406. DOI: 10.1002/alz.12328

3. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017. Т. 117, № 6–2. С. 87–95. DOI: 10.17116/jnevro20171176287-95

4. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. Т. 4, № 2. С. 30–35. DOI: 10.14412/2074-2711-2012-378

5. Емелин А.Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Т. 12, № 5. С. 78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83

6. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М., 2019. 416 с.

7. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 256 с.

8. Staffaroni A.M., Fanny M.F., McDermott D., et al. Neuroimaging in Dementia // Semin. Neurol. 2017. Vol. 37, No. 5. P. 510–537. DOI: 10.1055/s-0037-1608808

9. Del Sole A., Malaspina S., Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias // Funct. Neurol. 2016. Vol. 31, No. 4. P. 205–215. DOI: 10.11138/fneur/2016.31.4.205

10. Herholz K., Westwood S., Haense C., Dunn G. Evaluation of a calibrated (18)F-FDG PET score as a biomarker for progression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment // J. Nucl. Med. 2011. Vol. 52, No. 8. P. 1218–1226. DOI: 10.2967/jnumed.111.090902

11. Herholz K., Carter S.F., Jones M. Positron emission tomography imaging in dementia // Br. J. Radiol. 2007. Vol. 80, No. 2. P. 160–167. DOI: 10.1259/bjr/97295129

12. Kerrouche N., Herholz K., Mielke R. 18FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2006. Vol. 26, No. 9. P. 1213–1221. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600296

13. Silverman D.H. Brain 18F-FDG PET in the Diagnosis of neurodegenerative dementias: Comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging // J. Nucl. Med. 2004. Vol. 45, No. 4. P. 594–607.

14. Nagata K., Maruya H., Yuya H. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? // Ann. NY Acad. Sci. 2000. Vol. 903. P. 252–261. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06375.x

15. O'Brien J.T. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia // Br. J. Radiol. 2007. Vol. 80, No. 2. P. 71–77. DOI: 10.1259/bjr/33117326

16. Pakrasi S., O'Brien J.T. Emission tomography in dementia // Nucl. Med. Commun. 2005. Vol. 26, No. 3. P. 189–196. DOI: 10.1097/00006231-200503000-00003

17. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11, № 3S. С. 18–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25

18. Емелин, А.Ю., Одинак М.М., Труфанов Г.Е., и др. Возможности позитронной эмиссионной компьютерной томографии в дифференциальной диагностике деменций // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010. № 4 (32). С. 46–51.

19. McKhann G., Drachman D., Folstein M., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease // Neurology. 1984. Vol. 34, No. 7. P. 939–944. DOI: 10.1212/wnl.34.7.939

20. Roman G.C., Tatemichi T., Erkinjuntti T., et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // Neurology. 1993. Vol. 43, No. 2. P. 250–260. DOI: 10.1212/wnl.43.2.250

21. Starkstein S.E., Sabe L., Vozquez S., et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's Disease // Stroke. 1996. Vol. 27, No. 3. P. 408–414. DOI: 10.1161/01.str.27.3.408

22. Shim Y.S., Yang D.W., Kim B.S., et al. Comparison of regional cerebral blood flow in two subsets of subcortical ischemic vascular dementia: statistical parametric mapping analysis of SPECT // J. Neurol. Sci. 2006. Vol. 250, No. 1–2. P. 85–91. DOI: 10.1016/j.jns.2006.07.008

23. Kato H., Yoshikawa T., Oku N., et al. Statistical parametric analysis of cerebral blood flow in vascular dementia with small-vessel disease using Tc-HMPAO SPECT // Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 26, No. 5. P. 556–562. DOI: 10.1159/000160213

24. Dougall N.J., Bruggink S., Ebmeier K. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia // Amer. J. Geriatr. Psychiatry. 2004. Vol. 12, No. 6. P. 554–570. DOI: 10.1176/appi.ajgp.12.6.554

25. Petrella J.R., Coleman R.E., Doraiswamy P.M. Neuroimaging and early diagnosis of alzheimer disease: A look to the future // Radiology. 2003. Vol. 226, No. 2. P. 315–336. DOI: 10.1148/radiol.2262011600

REFERENCES

1. Dementia // WHO. 2021. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia (accessed 21.06.23.)

2. 2021 Alzheimer's Disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2021;17(3):327–406. DOI: 10.1002/alz.12328

3. Vasenina EE, Levin OS, Sonin AG. Modern trends in epidemiology of dementia and management of patients with cognitive impairment. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(6, Pt 2): 87–95. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20171176287-95

4. Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(2):30–35. (In Russ.) DOI: 110.14412/2074-2711-2012-378

5. Emelin AYu. The possibilities of diagnosing and treating cognitive impairment at non-dementia stages. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):78–83. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83

6. Emelin AYu, Lobzin VYu, Vorobyov SV. *Kognitivnyye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachey* [Cognitive impairment: a guide for physicians]. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)

7. Levin OS. *Diagnosis and Treatment of Dementia in Clinical Practice*. Moscow: MEDpress-Inform Publ.; 2009. 256 p.

8. Staffaroni AM, Fanny MF, McDermott D, et al. Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol.* 2017;37(5):510–537. DOI: 10.1055/s-0037-1608808

9. Del Sole A, Malaspina S, Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct Neurol.* 2016;31(4):205–215. DOI: 10.11138/fneur/2016.31.4.205

10. Herholz K, Westwood S, Haense C, Dunn G. Evaluation of a calibrated (18)F-FDG PET score as a biomarker for progression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Nucl Med.* 2011;52(8):1218–1226. DOI: 10.2967/jnumed.111.090902

11. Herholz K, Carter SF, Jones M. Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol.* 2007;80(2):160–167. DOI: 10.1259/bjr/97295129

12. Kerrouche N, Herholz K, Mielke R. 18FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(9):1213–1221. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600296

13. Silverman DH. Brain 18F-FDG PET in the Diagnosis of neurodegenerative dementias: Comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med.* 2004;45(4):594–607.

14. Nagata K, Maruya H, Yuya H. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? *Ann NY Acad Sci.* 2000;903:252–261. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06375.x

15. O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol.* 2007;80(2):71–77. DOI: 10.1259/bjr/33117326

16. Pakrasi S, O'Brien JT. Emission tomography in dementia. *Nucl Med Commun.* 2005;26(3):189–196. DOI: 10.1097/00006231-200503000-00003

17. Litvinenko IV, Emelin AYu, Lobzin VYu, Kolmakova KA. Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):18–25. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25

18. Emelin AYu, Odinak MM, Trufanov GE, et al. Positron emission computed tomography Capabilities in differential diagnosis of dementia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2010;(4(32)):46–51. (In Russ.)

19. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939–944. DOI: 10.1212/wnl.34.7.939

20. Roman GC, Tatemichi T, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43(2):250–260. DOI: 10.1212/wnl.43.2.250

21. Starkstein SE, Sabe L, Vozquez S, et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's Disease. *Stroke.* 1996;27(3):408–414. DOI: 10.1161/01.str.27.3.408

22. Shim YS, Yang DW, Kim BS, et al. Comparison of regional cerebral blood flow in two subsets of subcortical ischemic vascular dementia: statistical parametric mapping analysis of SPECT. *J Neurol Sci.* 2006;250(1–2):85–91. DOI: 10.1016/j.jns.2006.07.008

23. Kato H, Yoshikawa T, Oku N, et al. Statistical parametric analysis of cerebral blood flow in vascular dementia with small-vessel disease using Tc-HMPAO SPECT. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(5):556–562. DOI: 10.1159/000160213

24. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier K. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Amer J Geriatr Psychiatry.* 2004;12(6):554–570. DOI: 10.1176/appi.ajgp.12.6.554

25. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of alzheimer disease: A look to the future. *Radiology.* 2003;226(2):315–336. DOI: 10.1148/radiol.2262011600

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Юрьевич Емелин,** докт. мед. наук, профессор;
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-4723-802X;
Scopus Author ID: 35773115100; eLibrary SPIN: 9650-1368;
Author ID: 318279; Researcher Author ID: 1-8241-2016;
e-mail: emelinand@rambler.ru

AUTHORS' INFO

***Andrey Yu. Emelin,** M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-4723-802X;
Scopus Author ID: 35773115100; eLibrary SPIN: 9650-1368;
Author ID: 318279; Researcher Author ID: 1-8241-2016;
e-mail: emelinand@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Игорь Валерьевич Бойков, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9594-9822; eLibrary SPIN: 1453-8437;
Author ID: 277286; e-mail: qwertycooolt@mail.ru

Владимир Юрьевич Лобзин, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632;
eLibrary SPIN: 7779-3569; Author ID: 579578;
Researcher ID: I-4819-2016; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Кристина Андреевна Колмакова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8657-1901; Scopus Author ID: 35773115100;
eLibrary SPIN: 3058-8088; Author ID: 968427;
Researcher Author ID: 1-8241-2016;
e-mail: kris_kolmakova@mail.ru

Константин Михайлович Наумов, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7039-2423; eLibrary SPIN: 3996-2007;
Web of Science Researcher ID: I-8567-2016;
Scopus Author ID: 8390739200; naumov_k@list.ru

Павел Сергеевич Дынин, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951;
Author ID: 733914; Web of Sciences Researcher ID: I-3470-2016;
Scopus Author ID: 57194607735; e-mail: pavdynin@yandex.ru

Иван Александрович Лупанов, канд. мед. наук;
ORCID: 0009-0008-7918-9227; eLibrary SPIN: 2986-6679;
Author ID: 687125; Web of Science Researcher ID: HOA-9697-2023;
e-mail: lupanov_ia@mail.ru

AUTHORS' INFO

Igor' V. Boykov, M.D., D.Sc. (Medicine); Professor;
ORCID: 0000-0001-9594-9822; eLibrary SPIN: 1453-8437;
Author ID: 277286; e-mail: qwertycooolt@mail.ru

Vladimir Yu. Lobzin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632;
eLibrary SPIN: 7779-3569; Author ID: 579578;
Researcher ID: I-4819-2016; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Kristina A. Kolmakova, M.D., Ph.D. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8657-1901; Scopus Author ID: 35773115100;
eLibrary SPIN: 3058-8088; Author ID: 968427;
Researcher Author ID: 1-8241-2016;
e-mail: kris_kolmakova@mail.ru

Konstantin M. Naumov, M. D., Ph. D. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7039-2423; eLibrary SPIN: 3996-2007;
Web of Science Researcher ID: I-8567-2016;
Scopus Author ID: 8390739200; naumov_k@list.ru

Pavel S. Dynin, M. D., Ph. D. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951;
Author ID: 733914; Web of Sciences Researcher ID: I-3470-2016;
Scopus Author ID: 57194607735; e-mail: pavdynin@yandex.ru

Ivan A. Lupanov, M.D., Ph.D. (Medicine);
ORCID: 0009-0008-7918-9227; eLibrary SPIN: 2986-6679;
Author ID: 687125; Web of Science Researcher ID: HOA-9697-2023;
e-mail: lupanov_ia@mail.ru

УДК 616.8-07
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar492301
Научная статья

Оптическая когерентная томография с ангиографией в диагностике болезни Альцгеймера

Е.С. Струментова[1], В.Ю. Лобзин[1–3], Д.С. Мальцев[2], М.А. Бурнашева[2], М.М. Мосина[1], А.А. Хасанова[1], А.Н. Доронина[1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Болезнь Альцгеймера становится все более распространенной, и количество пациентов с деменцией неуклонно растет. Существующие методы диагностики (нейропсихологическое тестирование, исследование цереброспинальной жидкости, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография) либо субъективны, либо малодоступны, либо являются инвазивными и дорогостоящими, в связи с чем необходим поиск новых методов диагностики болезни Альцгеймера. Сетчатка и головной мозг человека имеют общее эмбриональное происхождение. Применение оптической когерентной томографии с ангиографией может помочь в диагностике заболевания, особенно на ранней стадии.

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа сосудистой плотности перипапиллярной области сетчатки человека с выраженностью когнитивных нарушений и атрофических изменений по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов: 20 с болезнью Альцгеймера и 10 в контрольной группе. У всех пациентов произведен сбор жалоб и анамнеза, общий неврологический и офтальмологический осмотры для оценки критериев включения и невключения. В дальнейшем выполнено нейропсихологическое тестирование, магнитно-резонансная томография головного мозга с оценкой по стандартизованным нейровизуализационным шкалам и оптическая когерентная томографии с ангиографией по стандартному протоколу. Обработка полученных результатов произведена с применением программного пакета Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты. При оценке состояния микрососудистого русла сетчатки глаза у пациентов с болезнью Альцгеймера было выявлено на достоверном уровне снижение относительной сосудистой плотности в верхней половине радиального перипапиллярного сплетения сетчатки за счет снижения плотности мелких сосудов (p = 0,02). Выявлена прямая взаимосвязь между выраженностью снижения суммарного балла по шкале FCSRT и изменения сосудистой плотности в носовом секторе сетчатки (r = 0,52). Получена достоверная обратная зависимость между сосудистой плотностью в височном секторе и итоговым баллом по шкале GCA для пациентов с болезнью Альцгеймера (r = 0,57). При оценке по шкале Fazekas выявлена обратная корреляция между ее результатом и сосудистой плотностью в верхней половине сетчатки и ее верхнем секторе (r = 0,53).

Заключение. Оптическая когерентная томографии с ангиографией — высокоинформативный и перспективный метод в ранней, в том числе донозологической, диагностике болезни Альцгеймера, являющийся в значительной степени более доступным и точным, чем другие методики исследования.

Ключевые слова: бета-амилоидный белок; болезнь Альцгеймера; глаз; диагностика; когнитивные нарушения; оптическая когерентная томография с ангиографией; сетчатка.

Как цитировать:
Струментова Е.С., Лобзин В.Ю., Мальцев Д.С., Бурнашева М.А., Мосина М.М., Хасанова А.А., Доронина А.Н. Оптическая когерентная томография с ангиографией в диагностике болезни Альцгеймера // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 403–411. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar492301

Рукопись получена: 14.06.2023 **Рукопись одобрена**: 23.09.2023 **Опубликована**: 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar492301
Research Article

Optical coherence tomography with angiography in the diagnosis of Alzheimer's disease

Elena S. Strumentova[1], Vladimir Yu. Lobzin[1–3], Dmitriy S. Mal'tsev[2], Maria A. Burnasheva[2], Maria M. Mosina[1], Anna A. Khasanova[1], Al'mira N. Doronina[1]

[1] North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[2] Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[3] Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Alzheimer's disease is becoming increasingly common and the number of patients with dementia is steadily increasing. Existing diagnostic methods (neuropsychological testing, cerebrospinal fluid examination, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography) are either subjective, inaccessible or invasive and expensive, therefore the search for new methods of Alzheimer's disease diagnosis is necessary. The retina and the human brain share a common embryonic origin. The use of optical coherence tomography with angiography can help in the diagnosis of the disease, especially at an early stage.

AIM: To perform a comparative analysis of the vascular density of the peripapillary region of the human retina with the severity of cognitive impairment and atrophic changes according to MRI in patients with Alzheimer's disease.

MATERIALS AND METHODS: Thirty patients participated in the study: 20 with Alzheimer's disease and 10 in the control group. All patients underwent collection of complaints and history, general neurological and ophthalmological examination to evaluate inclusion and noninclusion criteria. Subsequently, neuropsychological testing, magnetic resonance imaging of the brain with assessment according to standardized neuroimaging scales, and optical coherence tomography with angiography according to a standard protocol were performed. The results were processed using the Statistica 10 software package (StatSoft, USA).

RESULTS: Assessment of retinal microvascular bed condition in Alzheimer's disease patients revealed a significant level of relative vascular density reduction in the upper half of radial peripapillary plexus of the retina due to reduction of small vessel density ($p = 0.02$). There was a direct correlation between the severity of the decrease in the FCSRT total score and changes in vascular density in the nasal sector of the retina ($r = 0.52$). There was a significant inverse relationship between vascular density in the temporal sector and the final GCA score for patients with Alzheimer's disease ($r = 0.57$). The Fazekas scale score revealed an inverse correlation between its score and the vascular density in the upper retinal half and its upper sector ($r = 0.53$).

CONCLUSION: Optical coherence tomography with angiography is a highly informative and promising method for early, including pre-diagnosis of Alzheimer's disease, which is considerably more accessible and accurate than other techniques.

Keywords: Alzheimer's disease; beta-amyloid; cognitive impairment; diagnostics; eye; optical coherence tomography with angiography; retina.

To cite this article:
Strumentova ES, Lobzin VYu, Mal'tsev DS, Burnasheva MA, Mosina MM, Khasanova AA, Doronina AN. Optical coherence tomography with angiography in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):403–411. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar492301

Received: 14.06.2023 **Accepted**: 23.09.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Число пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и другими формами деменции неуклонно растет, что создает трудности для ухаживающих лиц и членов их семей. Это ведет к повышению финансовых затрат на уход и организацию психологической помощи родственникам, а также приводит к повышению нагрузки на систему здравоохранения и социально-экономическое развитие в целом [1]. Считается, что патологический процесс в центральной нервной системе (ЦНС), приводящий к деменции, начинается за несколько десятков лет до появления когнитивных нарушений [2]. В частности, при БА происходит образование внеклеточных бляшек бета-амилоида (Aβ) и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков гиперфосфорилированного тау-белка примерно за 20 лет до проявления первой симптоматики. Также при БА развиваются изменения в сосудистой системе головного мозга, такие как церебральная амилоидная ангиопатия и атеросклероз, снижение плотности и изменение морфологии капилляров [3, 4]. Было показано, что отложение Aβ почти достигает своего пика к моменту проявления когнитивных нарушений, тогда как ускорение накопления клубков тау может характеризовать переходный период от доклинической стадии к первым клиническим проявлениям. Однако до умеренной и тяжелой стадий влияние отложения Aβ и тау-белка на синаптическую дисфункцию и выживаемость нейронов не достигает своего максимума [5]. Таким образом, своевременная диагностика имеет огромное значение для разработки и применения ранних методов лечения БА, оказывающих влияние на сохранение когнитивных способностей или замедление их снижения [6]. Самым распространенным и общедоступным методом диагностики БА на сегодня остается нейропсихологическое тестирование, при выполнении которого у пациентов с альцгеймеровской деменцией в классическом варианте устанавливается прогрессирующее ухудшение памяти амнестического типа. Тем не менее тестирование требует больших затрат времени, имеет черты некоторого субъективизма, не позволяет с полной точностью поставить диагноз и скорее является дополнением к клиническому интервьюированию пациента и его родственника. Также для установления диагноза необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ), по результатам которой выявляется атрофия: как общая кортикальная, так и селективная (медиобазальных отделов височной доли с развитием атрофии гиппокампов). В 2018 г. группой экспертов американского Национального института старения и Альцгеймеровской ассоциацией (NIA-AA) были выпущены обновленные рекомендации по диагностическому тестированию, формирующие биологическое определение БА на основе биомаркеров в рамках системы классификации ATN, установленной Jack C.R. et al. в 2016 г. [7]. Помимо МРТ головного мозга она включает дополнительные методы диагностики, однако они малодоступны, являются инвазивными (люмбальная пункция для выявления уровня амилоида в цереброспинальной жидкости) или дорогостоящими (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с «питтсбургской субстанцией» и фтордезоксиглюкозой (ФДГ)) и практически не используются в практике стационаров. Таким образом, разработка неинвазивных биомаркеров, которые могут быть объективно измерены, просты и общедоступны, поможет повысить эффективность скрининга и диагностики деменции, в частности альцгеймеровского типа.

У сетчатки глаза и головного мозга общее эмбриогенетическое происхождение и, как следствие, схожая картина строения сосудистой сети. Сходство в строении микрососудов и механизмах регуляции позволяет предположить, что в обеих сосудистых системах могут присутствовать общие патологические маркеры дегенерации [4, 8]. Некоторые заболевания ЦНС, такие как церебральная болезнь мелких сосудов и БА, сопровождаются изменениями микроциркуляции сетчатки, схожими с патологическими процессами в головном мозге [9, 10]. Например, расширение венул наблюдается при болезни мелких сосудов, а их узкий калибр и повышенная извилистость вен наблюдаются у пациентов с БА [11, 12]. Изменения количественных показателей, оценивающих состояние микрососудистой сети, такие как снижение скорости венозного кровотока, могут наблюдаться даже на более ранних стадиях заболевания [13]. Это справедливо также для сахарного диабета и гипертонии, при которых в сетчатке выявляются микрососудистые повреждения, включая кровоизлияния, микроаневризмы, зоны потери перфузии, сужение артериол, а в головном мозге — субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества и микрокровоизлияния [14–16].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является неинвазивным методом визуализации сетчатки с микронным разрешением, а наиболее перспективным для поиска маркеров альцгеймеровской дегенерации являются изменения показателей комплекса ганглиозных клеток (КГК, GCC) в который входят: слой нервных волокон (СНВС, RNFL), ганглиозные клетки и внутренний плексиформный слой, содержащие, соответственно, аксоны, клеточные тела и дендриты глюкокортикостероидов (ГКС). Ряд исследователей выявили значительное снижение толщины СНВС при проведении ОКТ у пациентов с БА в сравнении с контрольной группой. Описано истончение слоя как диффузного характера, так и локально в височном, верхнем и нижнем квадрантах [17–19]. Однако сообщения об изменении микроциркуляции в данной области малочисленны, а их результаты имеют спорный характер. Поэтому целью данной работы стала оценка состояния микрососудистого бассейна сетчатки, в частности в перипапиллярной области (ПО). Оптическая когерентная томографическая ангиография (ОКТА) — это относительно новый метод визуализации, который определяет движение клеток крови в капиллярах сетчатки без использования красителя [20, 21]. Основное преимущество ОКТА — возможность визуализации

сосудов на разной глубине по аналогии со структурной ОКТ. По сравнению с контрастными ангиографическими методами качество детализации ОКТА не зависит от просачивания красителя, а более глубокие сосуды не теряют контрастности из-за экранирования поверхностными. Исследования с применением ОКТА у пациентов с БА немногочисленны и спорны. В 2021 г. группой авторов был опубликован метаанализ с включением 14 статей, в которых выполнялась ОКТА у пациентов с БА. В исследованиях сообщалось либо об измерениях, основанных на площади (т. е. общая площадь сосудистой сети на единицу площади сетчатки), либо об измерениях, основанных на длине (т. е. общая длина сосудистой сети на единицу площади сетчатки), либо о том и другом. Метаанализ выявил значительное увеличение площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ, FAZ), значительное снижение плотности (СП, Vessel density, VD) поверхностных парафовеальных сосудов и в целом обеднение капиллярной сети при БА, хотя между исследованиями наблюдалась значительная гетерогенность в методиках получения и обработки данных [22]. В рамках исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) продемонстрировано, что некоторые редкие аномалии сетчатки глаза могут предсказать снижение когнитивных способностей и возникновение деменции [23, 24]. В недавнем исследовании было показано, что количественный анализ ОКТ может помочь дифференцировать БА от других видов деменции, а ОКТА — выявить микрососудистые изменения у пациентов с БА, представляющие собой новые потенциальные критерии дифференциальной диагностики [25].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В этом проспективном исследовании приняли участие 20 пациентов, имеющих вероятный диагноз БА, и 10 здоровых добровольцев в возрасте от 54 до 80 лет без когнитивных нарушений, достигающих уровня умеренных когнитивных нарушений и более по данным нейропсихологического тестирования.

Критериями исключения были: психические заболевания, нарушения сознания или поведения у пациентов, которые не позволяют провести запланированные исследования в полном объеме; наличие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или его последствий в стратегически важной для когнитивных функций зоне; грубые двигательные и/или сенсорные нарушения; наличие клинически значимых других неврологических заболеваний (рассеянный склероз, опухоли головного мозга, нейроинфекции; наличие других нейродегенеративных и дисметаболических нарушений и др.); наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации; наличие любой патологии сетчатки в макуле, глаукома; любая патология, приводящая к нарушению прозрачности оптических сред (включая катаракту сильнее степени 1 по Lens Opacity Classification System scale III); качество сканирования ОКТА Q6 и ниже.

Всем пациентам выполнялось нейропсихологическое тестирование, включающее краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT), тест рисования часов (ТРЧ), оценку клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR). Для подтверждения диагноза, а также для выявления пациентов с наличием критериев исключения всем участникам выполнялась МРТ головного мозга с последующей оценкой по шкалам атрофии: Fazekas, Koedam, глобальной (диффузной) кортикальной атрофии (шкала Pasquier, GCA), атрофии медиальных отделов височной доли (МТА).

Для оценки состояния микрососудистого русла сетчатки ОКТА была выполнена на томографе RTVue-XR Avanti (Optovue Inc., США), основанного на алгоритме устранения проекционных артефактов 3D PAR и обеспечивающего аналитическое определение плотности капиллярной сети. В исследовании применялись протоколы сканирования «Angio Retina 3 mm» и «Angio Disc 4.5 mm». Для оценки сосудистой плотности использовали протокол Angio Retina 3 mm, центрированный по центру макулы. Аналитические показатели ОКТА были автоматически сгенерированы программным обеспечением томографа в виде тепловой карты сосудистой плотности. Сосудистая плотность считалась сниженной в случае выявления на тепловой карте участков холоднее зеленого цветовой шкалы сосудистой плотности. Скан HD Angio Disc размером 4,5 × 4,5 мм с разрешением 400 × 400 пикселей был получен в ПО и зоне диска зрительного нерва (ДЗН). В режиме EnFace был выделен СНВС и оценивались расположенные в нем радиальное перипапиллярное сосудистое сплетение (RPC, РПСС). ПО условно разделяли для анализа на верхнюю и нижнюю половины и 4 сектора (рис.). Проводилось измерение относительной плотности сосудов (СП %) в зоне ДЗН, в указанной перипапиллярной зоне по секторам, рассчитывалось среднее по ПО и по обеим этим зонам (общая площадь). Анализ при помощи программного обеспечения Angio Analitics продемонстрировал сосудистую плотность всей сети (все сосуды) ПО и области ДЗН, так и отдельно — относительную плотность капилляров без учета крупных сосудов (малые сосуды). Для анализа результатов использовались методы непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок), корреляционные взаимозависимости оценивались с применением ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании приняли участие 30 пациентов (58 глаз). Среди участников двух групп не выявлено достоверных различий по полу и возрасту. У пациентов с БА по результатам нейропсихологического тестирования выявлены более низкие баллы при тестировании в сравнении с контрольной группой (КГ), что было ожидаемо (табл. 1). По данным МРТ головного мозга выявлены признаки

Таблица 1. Сопоставление результатов различных нейропсихологических методик у пациентов с БА и КГ

Группы	FCSRT	MMSE	ТРЧ	CDR
Пациенты с БА	27,95 ± 12,51	21,95 ± 5,15	4,21 ± 2,64	1,20 ± 0,41
Контрольная	47,50 ± 0,76	29,38 ± 1,19	10,00 ± 0	0
Достоверность различий ($p < 0,05$)	0,001	0,001	0,001	0,001

Таблица 2. Сравнение результатов оценки МРТ при помощи нейровизуализационных шкал у исследуемых групп

Группы	Fazekas	Koedam	MTA	GCA
Пациенты с БА	1,33 ± 0,49	1,07 ± 0,88	2,20 ± 1,15	17,53 ± 8,73
Контрольная	0,67 ± 0,82	0,67 ± 0,82	0,20 ± 0,45	9,33 ± 3,21
Достоверность различий ($p < 0,05$)	0,079	0,381	0,001	0,250

Таблица 3. Оценка сосудистой плотности в проекции ДЗН и ПО

Область исследования сосудистой плотности		БА	КГ	Достоверность различий ($p < 0,05$)
Малые сосуды	Вся площадь	48,76 ± 1,58	49,91 ± 1,48	0,07
	ДЗН	49,31 ± 6,06	52,58 ± 6,73	0,20
	ПО	51,04 ± 2,05	52,24 ± 1,66	0,24
	Верхняя половина	50,78 ± 2,05	52,76 ± 1,50	0,02
	Нижняя половина	53,67 ± 11,37	51,63 ± 2,09	0,75
	Височный сектор	53,05 ± 2,82	53,38 ± 1,77	0,47
	Верхний сектор	50,25 ± 3,16	53,25 ± 2,31	0,03
	Носовой сектор	47,55 ± 3,33	47,63 ± 3,42	0,90
	Нижний сектор	53,95 ± 3,07	56,00 ± 4,04	0,17
Все сосуды	Вся площадь	55,11 ± 1,83	56,20 ± 1,10	0,15
	ДЗН	58,94 ± 5,19	60,94 ± 5,39	0,33
	ПО	57,08 ± 1,90	58,44 ± 1,08	0,11
	Верхняя половина	57,06 ± 1,90	58,98 ± 1,08	0,01
	Нижняя половина	57,10 ± 2,09	57,88 ± 1,27	0,44

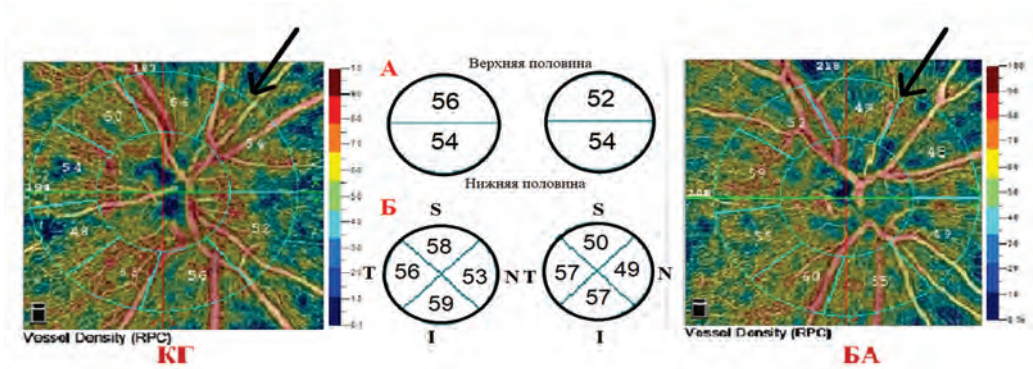


Рисунок. Стрелками на тепловой карте отмечено снижение сосудистой плотности в верхней области радиального перипапиллярного сплетения у пациентов с БА в сравнении с пациентами из КГ. Схематическое разделение сетчатки с автоматическим расчетом сосудистой плотности: А — на верхнюю и нижнюю; Б — на секторы (S — верхний, I — нижний, T — височный, N — носовой). Продемонстрировано снижение сосудистой плотности у пациента с БА в верхней области и верхнем секторе сетчатки в сравнении со здоровым добровольцем

атрофии височной коры (средней, базальной и латеральной) и теменной коры (медиальной и латеральной) у пациентов основной группы. Полученные данные в ходе оценки МРТ по нейровизуализационным шкалам отображены в табл. 2. Результаты выполненной ОКТА у пациентов двух групп, их сравнение и поиск зависимости с данными нейропсихологического тестирования и оценки нейровизуализационных шкал представлены в табл. 3–5.

Таблица 4. Корреляционный анализ между результатами нейропсихологического тестирования и сосудистой плотностью в проекции диска зрительного нерва и ПО для пациентов с БА (значения коэффициента корреляции Спирмена (*r*); корреляции значимы на уровне $p < 0,5$)

Область исследования сосудистой плотности		FCSRT	MMSE	ТРЧ	CDR
Малые сосуды	Вся площадь	0,30	–0,20	–0,07	–0,11
	ДЗН	0,29	0,27	–0,18	–0,04
	ПО	0,16	–0,23	0,18	–0,25
	Верхняя половина	0,09	–0,45	0,15	–0,08
	Нижняя половина	0,25	–0,03	0,31	–0,35
	Височный сектор	–0,05	–0,28	0,05	–0,27
	Верхний сектор	–0,02	–0,59	0,24	–0,09
	Носовой сектор	0,52	–0,13	0,39	–0,13
	Нижний сектор	–0,06	–0,08	0,09	–0,14
Все сосуды	Вся площадь	0,37	–0,19	0,06	–0,11
	ДЗН	0,20	0,26	–0,20	0,00
	ПО	0,21	–0,21	0,35	–0,20
	Верхняя половина	0,15	–0,42	0,15	–0,08
	Нижняя половина	0,14	–0,22	0,37	–0,18

Таблица 5. Корреляционный анализ между данными, полученными при оценке МРТ, и сосудистой плотностью в проекции диска зрительного нерва и ПО для пациентов с БА (значения коэффициента корреляции Спирмена (*r*); корреляции значимы на уровне $p < 0,5$)

Область исследования сосудистой плотности		Fazekas	Koedam	MTA	GCA
Малые сосуды	Вся площадь	–0,13	–0,04	–0,32	–0,07
	ДЗН	–0,03	0,04	–0,05	0,34
	ПО	–0,39	–0,36	–0,39	–0,32
	Верхняя половина	–0,20	–0,31	–0,31	–0,35
	Нижняя половина	–0,53	–0,38	–0,35	–0,34
	Височный сектор	–0,18	0,03	–0,43	–0,57
	Верхний сектор	–0,17	–0,36	–0,03	–0,24
	Носовой сектор	–0,22	0,01	–0,21	–0,22
	Нижний сектор	–0,48	–0,47	–0,39	–0,16
Все сосуды	Вся площадь	–0,10	–0,02	–0,39	–0,28
	ДЗН	0,03	0,04	–0,07	0,26
	ПО	–0,30	–0,36	–0,31	–0,44
	Верхняя половина	–0,16	–0,33	–0,30	–0,44
	Нижняя половина	–0,31	–0,34	–0,28	–0,43

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

При выполнении нейропсихологического тестирования установлено, что в исследовании приняли участие 19 пациентов с типичной формой БА и одна пациентка с атипичной формой, а именно логопеническим вариантом первичной прогрессирующей афазии. Участники основной группы — пациенты с сенильным типом БА, большая часть из которых имели легкую деменцию по шкале CDR. С учетом развития атрофии медиобазальных отделов коры головного мозга с преимущественным вовлечением гиппокампа у пациентов с БА, у всех пациентов этой группы отмечено наличие атрофии медиальных отделов височной доли ($p = 0,001$). При оценке состояния микрососудистого русла сетчатки у пациентов с БА выявлено на достоверном уровне снижение относительной сосудистой плотности в верхней половине радиального перипапиллярного сплетения сетчатки за счет снижения плотности мелких сосудов в сравнении с КГ, хотя сами цифры находились в пределах возрастной нормы. Как было изложено ранее,

у пациентов с БА снижается толщина слоя нервных волокон сетчатки, который и соответствует топографически перепапиллярной области. Наиболее вероятно, дегенерация СНВС при БА вызвана гибелью аксонов ганглиозных клеток в дополнение к ретроградной дегенерации в результате потери корковых нейронов [17]. Вопрос времени возникновения нарушения микроциркуляции в данной области требует дополнительного изучения. Вероятнее всего, гибель ганглиозных клеток и нарушение кровотока в капиллярной сети имеют параллельный характер. Нами произведен корреляционный анализ между степенью изменения сосудистой плотности капилляров в проекции ДЗН и ПО с результатами нейропсихологических тестов у пациентов с БА, по результатам которого выявлена на достоверном уровне обратная связь снижения балла по шкале MMSE и изменением сосудистой плотности в верхнем секторе РПСС сетчатки. Возможно, для интерпретации полученного результата необходим дополнительный анализ ответов на отдельные пункты теста с оценкой «амнестической» его составляющей. Тест свободного и ассоциированного селективного распознавания с непосредственным воспроизведением является наиболее чувствительным в диагностике БА. Нами была выявлена прямая зависимость снижения балла по тесту FCSRT от изменения сосудистой плотности в носовом секторе сетчатки ($r = 0,52$; $p < 0,05$). Нами также произведен поиск связи между баллами по шкалам нейродегенерации и данными, полученными в ходе ОКТА. Шкала глобальной кортикальной атрофии — это система количественной оценки церебральной атрофии, оценивающая ее в 13 различных областях головного мозга отдельно в каждом полушарии с суммацией итогового балла. Выявлена достоверная обратная зависимость между сосудистой плотностью в височном секторе и итоговым баллом по шкале GCA для пациентов с БА ($r = –0,57$, $p < 0,05$), что дополнительно подчеркивает перспективность использования данных ОКТА. При оценке по шкале Fazekas выявлена обратная корреляция между ее результатом и сосудистой плотностью в нижней половине сетчатки и ее нижнем секторе ($r = –0,53$, $p < 0,05$). Текущее исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, хотя мы установили диагноз на основе результатов нейропсихологического тестирования и МРТ головного мозга, но при этом мы не исследовали биомаркеры в цереброспинальной жидкости и тем более не проводили ПЭТ, а это могло ограничить уровень точности нашего диагноза. Во-вторых, между двумя группами не было существенной разницы в возрасте, но все же участники КГ были моложе ($p = 0,08$). В-третьих, хотя мы исключили из нашего исследования лиц с глаукомой, мы не можем полностью исключить глаукому с псевдонормальным давлением, как и пациентов со скрытым сахарным диабетом. Кроме того, в настоящее время не существует стандартизированных протоколов для получения изображений ОКТА; отсутствие определенных протоколов может привести к несоответствию в клинической практике. Вероятно, для повышения достоверности результатов необходимо увеличить выборку пациентов, а также провести дополнительный анализ сосудистой плотности в ФАЗ, произвести корреляционный анализ между толщиной СНВС, глюкокортикостероидами и сосудистой плотностью. И все же мы считаем применение ОКТА для диагностики БА перспективным методом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Емелин А.Ю. Лобзин В.Ю. Комплексная дифференциальная диагностика когнитивных нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017. Т. 117, № 6–2. С. 33–40. DOI: 10.17116/jnevro20171176233-40

2. Holtzman D.M., Morris J.C., Goate A.M. Alzheimer's disease: the challenge of the second century // Sci. Transl. Med. 2011. Vol. 3, No. 77. P. 77sr1. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002369

3. Arvanitakis Z., Capuano A.W., Leurgans S.E., et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study // Lancet Neurol. 2016. Vol. 15, No. 9. P. 934–943. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1

4. Smith E.E., Greenberg S.M. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function // Stroke. 2009. Vol. 40, No. 7. P. 2601–2606. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.536839

5. Jack C.R. Jr., Knopman D.S., Jagust W.J., et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9, No. 1. P. 119–128. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6

6. Емелин А.Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Т. 12, № 5. P. 78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83

7. McGrory S., Cameron J.R., Pellegrini E., et al. The application of retinal fundus camera imaging in dementia: A systematic review // Alzheimers Dement. (Amst). 2017. Vol. 6. No. 91–107. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.11.001

8. Brown W.R., Thore C.R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2011. Vol. 37, No. 1. P. 56–74. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x

9. Yoon S.P., Thompson A.C., Polascik B.W., et al. Correlation of OCTA and Volumetric MRI in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina. 2019. Vol. 50, No. 11. P. 709–718. DOI: 10.3928/23258160-20191031-06
10. Den Haan J., Janssen S.F., Van de Kreeke J.A., et al. Retinal thickness correlates with parietal cortical atrophy in early-onset Alzheimer's disease and controls // Alzheimers Dement (Amst). 2018. Vol. 10. P. 49–55. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.10.005
11. Ikram M.K., De Jong F.J., Van Dijk E.J., et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study // Brain. 2006. Vol. 129, Pt 1. P. 182–188. DOI: 10.1093/brain/awh688
12. Cheung C.Y., Ong Y.T., Ikram M.K., et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. 2014. Vol. 10, No. 2. P. 135–142. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.06.009
13. Feke G.T., Hyman B.T., Stern R.A., Pasquale L.R. Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // Alzheimers Dement (Amst). 2015. Vol. 1, No. 2. P. 144–151. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.01.004
14. Tam J., Dhamdhere K.P., Tiruveedhula P., et al. Subclinical capillary changes in non-proliferative diabetic retinopathy // Optom. Vis. Sci. 2012. Vol. 89, No. 5. P. E692–E703. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182548b07
15. Kutschbach P., Wolf S., Sieveking M., et al. Retinal capillary density in patients with arterial hypertension: 2-year follow-up // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1998. Vol. 236, No. 6. P. 410–414. DOI: 10.1007/s004170050098
16. Smith E.E., Biessels G.J. Cerebral microinfarcts: enumerating the innumerable // Neurology. 2013. Vol. 80, No. 15. P. 1358–1359. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fec
17. Гулиева Р.Н. Перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки и комплекс ганглиозных клеток у пациентов с болезнью Альцгеймера // Клиническая офтальмология. 2020. № 20 (2). С. 63–66. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-63-66
18. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера // Глаукома. 2013. № 1. С. 5–10. DOI: 10.17116/jnevro201711791112-117
19. Ascaso F.J., Cruz N., Modrego P.J., et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study // J. Neurol. 2014. Vol. 261. P. 1522–1530. DOI: 10.1007/s00415-014-7374-z
20. Tsokolas G., Tsaousis K.T., Diakonis V.F., et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative diseases: a review // Eye Brain. 2020. Vol. 12. P. 73–87. DOI: 10.2147/EB.S193026
21. Alber J., Goldfarb D., Thompson L.I., et al. Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward // Alzheimers Dement. 2020. Vol. 16, No. 1. P. 229–243. DOI: 10.1002/alz.12006
22. Rifai O.M., McGrory S., Robbins C.B., et al. The application of optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: A systematic review // Alzheimers Dement (Amst). 2021. Vol. 13, No. 1. P. e12149. DOI: 10.1002/dad2.12149
23. Deal J.A., Sharrett A.R., Rawlings A.M., et al. Retinal signs and 20-year cognitive decline in the atherosclerosis risk in communities study // Neurology. 2018. Vol. 90, No. 13. P. e1158–e1166. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005205
24. Deal J.A., Sharrett A.R., Albert M., et al. Retinal signs and risk of incident dementia in the atherosclerosis risk in communities study // Alzheimers Dement. 2019. Vol. 15, No. 3. P. 477–486. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.10.002
25. Moussa M., Falfoul Y., Nasri A., et al. Optical coherence tomography and angiography in Alzheimer's disease and other cognitive disorders // Eur. J. Ophthalmol. 2023. Vol. 33, No. 4. P. 1706–1717. DOI: 10.1177/11206721221148952

REFERENCES

1. Emelin AY, Lobzin VY. Complex differential diagnosis of cognitive impairment. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(6–2):33–40. DOI: 10.17116/jnevro20171176233-40
2. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. Sci Transl Med. 2011;3(77):77sr1. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002369
3. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):934–943. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30029–1
4. Smith EE, Greenberg SM. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. *Stroke.* 2009;40(7):2601–2606. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.536839
5. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):119–128. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6
6. Emelin AYu. Diagnostic and treatment options for cognitive impirement in the non-demending stages. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):78–83. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83
7. McGrory S, Cameron JR, Pellegrini E, et al. The application of retinal fundus camera imaging in dementia: A systematic review. *Alzheimers Dement* (*Amst*). 2017;6:91–107. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.11.001
8. Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37(1):56–74. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x
9. Yoon SP, Thompson AC, Polascik BW, et al. Correlation of OCTA and Volumetric MRI in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2019;50(11):709–718. DOI: 10.3928/23258160-20191031-06
10. Den Haan J, Janssen SF, Van de Kreeke JA, et al. Retinal thickness correlates with parietal cortical atrophy in early-onset Alzheimer's disease and controls. *Alzheimers Dement* (*Amst*). 2018;10:49–55. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.10.005
11. Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain.* 2006;129(Pt 1):182–188. DOI: 10.1093/brain/awh688
12. Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10(2):135–142. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.06.009
13. Feke GT, Hyman BT, Stern RA, Pasquale LR. Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* (*Amst*). 2015;1(2):144–151. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.01.004

14. Tam J, Dhamdhere KP, Tiruveedhula P, et al. Subclinical capillary changes in non-proliferative diabetic retinopathy. *Optom Vis Sci.* 2012;89(5):E692–E703. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182548b07
15. Kutschbach P, Wolf S, Sieveking M, et al. Retinal capillary density in patients with arterial hypertension: 2-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236(6):410–414. DOI: 10.1007/s004170050098
16. Smith EE, Biessels GJ. Cerebral microinfarcts: enumerating the innumerable. *Neurology.* 2013;80(15):1358–1359. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fec
17. Gulieva RN. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Ophthalmology.* 2020;20(2):63–66. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-63-66
18. Erchiev VP, Panyushkina LA, Fomin AV. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Glaucoma.* 2013;(1):5–10. DOI: 10.17116/jnevro201711791112-117
19. Ascaso F.J., Cruz N., Modrego P.J., et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol.* 2014;261:1522–1530. DOI: 10.1007/s00415-014-7374-z
20. Tsokolas G, Tsaousis KT, Diakonis VF, et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative diseases: a review. *Eye Brain.* 2020;12:73–87. DOI: 10.2147/EB.S193026
21. Alber J, Goldfarb D, Thompson LI, et al. Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward. *Alzheimers Dement.* 2020;16(1):229–243. DOI: 10.1002/alz.12006
22. Rifai OM, McGrory S, Robbins CB, et al. The application of optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimers Dement* (*Amst*). 2021.13(1):e12149. DOI: 10.1002/dad2.12149
23. Deal JA, Sharrett AR, Rawlings AM, et al. Retinal signs and 20-year cognitive decline in the atherosclerosis risk in communities study. *Neurology.* 2018;90(13):e1158–e1166. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005205
24. Deal JA, Sharrett AR, Albert M, et al. Retinal signs and risk of incident dementia in the atherosclerosis risk in communities study. *Alzheimers Dement.* 2019;15(3):477–486. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.10.002
25. Moussa M, Falfoul Y, Nasri A, et al. Optical coherence tomography and angiography in Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Eur J Ophthalmol.* 2023;33(4):1706–1717. DOI: 10.1177/11206721221148952

ОБ АВТОРАХ

***Елена Сергеевна Струментова**, аспирантка II года кафедры неврологии; адрес: 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; ORCID: 0000-0002-2867-1223; eLibrary SPIN: 7343-2012; Author ID: 966734; e-mail: lenavmeda@mail.ru

Владимир Юрьевич Лобзин, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632; eLibrary SPIN: 7779-3569; Author ID: 579578; Researcher ID: I-4819-2016; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Дмитрий Сергеевич Мальцев, докт. мед. наук, заведующий отделением лазерной хирургии клиники офтальмологии; ORCID: 0000-0001-6598-3982; eLibrary SPIN: 4903-2333; Author ID: 580240; e-mail: glaz.med@yandex.ru

Мария Андреевна Бурнашева, врач-офтальмолог; ORCID: 0000-0001-7384-2223; eLibrary SPIN: 5574-3595; Author ID: 969428; e-mail: maria.andreevna1@gmail.com

Мария Михайловна Мосина, врач-рентгенолог; ORCID: 0009-0001-7254-212X; Web of Science Reserch ID ISS-3634-2023; eLibrary SPIN: 7089-7083; Author ID: 1203129; e-mail: mariiamosina@szgmu.ru

Альмира Артуровна Хасанова, студентка 5-го курса Лечебного факультета; ORCID: 0009-0007-4432-7362; email: almi.kh12082000@mail.ru

Анна Николаевна Доронина, студентка 5-го курса Лечебного факультета ; ORCID: 0009-0007-5152-0646, e-mail: doroninaanna414@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Elena S. Strumentova**, M.D., 2nd year postgraduate student of the Neurology Department; address: 47, Piskaryovskiy ave., Saint Petersburg, Russia, 195067; ORCID: 0000-0002-2867-1223; eLibrary SPIN: 7343-2012; Author ID: 966734; e-mail: lenavmeda@mail.ru

Vladimir Yu. Lobzin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632; eLibrary SPIN: 7779-3569; Author ID: 579578; Researcher ID: I-4819-2016; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Dmitriy S. Mal'tsev, M.D., D.Sc. (Medicine), the Head of the Laser Surgery Department of the Clinics of Ophthalmology; ORCID: 0000-0001-6598-3982; eLibrary SPIN: 4903-2333; Author ID: 580240; e-mail: glaz.med@yandex.ru

Maria A. Burnasheva, M.D., ophthalmologist; ORCID: 0000-0001-7384-2223; eLibrary SPIN: 5574-3595; Author ID: 969428; e-mail: maria.andreevna1@gmail.com

Maria M. Mosina, M.D., radiologist; ORCID: 0009-0001-7254-212X; Web of Science Reserch ID ISS-3634-2023; eLibrary SPIN: 7089-7083; Author ID: 1203129; e-mail: mariiamosina@szgmu.ru

Al'mira A. Khasanova, 5th year student of the Faculty of Medicine; ORCID: 0009-0007-4432-7362; e-mail: almi.kh12082000@mail.ru

Anna N. Doronina, 5th year student of the Faculty of Medicine; ORCID: 0009-0007-5152-0646; e-mail: doroninaanna414@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.833-009.11
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar615774
Научная статья

Проблемы диагностики и лечения хронического болевого синдрома у пациентов с вариантами строения периферических нервов. Серия клинических случаев

А.Р. Булатов, Т.А. Колесник, А.А. Бойкова, И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить наличие вариантов строения периферических нервов как возможных факторов риска хронизации болевого синдрома на примере серии клинических случаев.

Метод исследования. Проведены систематизация и анализ данных отечественной и зарубежной литературы по патофизиологии, клинике, диагностике и терапии комплексного регионарного болевого синдрома.

Результаты. Представлена серия клинических случаев. Перечислены основные факторы риска хронизации болевого синдрома. Систематизированы состояния и заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику при подозрении на наличие комплексного регионарного болевого синдрома: туннельные синдромы (карпальный туннельный синдром), диабетическая полиневропатия, ВИЧ полиневропатия, постгерпетическая невралгия, нейрогенная хромота/люмбальный стеноз, центральная постинсультная боль, синдром верхней грудной апертуры.

Заключение. На сегодняшний день практические врачи и нейрофизиологи недостаточно осведомлены о существовании межневральных анастомозов и особенностей, типичных электронейромиографических признаков, вследствие чего в большинстве случаев полученные данные электронейромиографии интерпретируются ошибочно. Варианты строения нервов могут давать неверную клиническую картину состояния периферических нервов и приводить к несвоевременным диагностике и лечению хронического болевого синдрома, комплексного регионарного болевого синдрома. Совершенствование методов диагностики, а также широко внедряемые высокотехнологичные методы обследований, в частности электронейромиография, магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование, способствуют повышению частоты выявления аномалий строения периферических нервов. В представленных клинических случаях у пациентов имелись варианты строения, которые давали неверную клиническую картину состояния периферических нервов и приводили к несвоевременной диагностике и лечению — развитию хронического болевого синдрома.

Ключевые слова: варианты строения нервов; КРБС; межневральные анастомозы; травматическая невропатия; УЗИ; хроническая боль; ЭНМГ.

Как цитировать:
Булатов А.Р., Колесник Т.А., Бойкова А.А., Литвиненко И.В., Цыган Н.В. Проблемы диагностики и лечения хронического болевого синдрома у пациентов с вариантами строения периферических нервов. Серия клинических случаев // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 413–420. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar615774

Рукопись получена: 30.10.2023 **Рукопись одобрена**: 31.10.2023 **Опубликована**: 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar615774
Research Article

Problems of diagnosis and treatment of chronic pain syndrome in patients with variants of the structure of peripheral nerves. A series of clinical cases

Al'bert R. Bulatov, Tatyana A. Kolesnik, Aleksandra A. Boykova, Igor' V. Litvinenko, Nikolay V. Tsygan
Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

AIM: To assess the presence of variants of the structure of peripheral nerves as possible risk factors for chronic pain syndrome on the example of a series of clinical cases.

MATERIALS AND METHODS: The systematization and analysis of data from domestic and foreign literature on pathophysiology, clinic, diagnosis and treatment of complex regional pain syndrome has been carried out. Research method: system analysis, presentation of a series of clinical cases.

RESULTS: A series of clinical cases is presented. The main risk factors for chronic pain syndrome are presented. The conditions and diseases that need to be differentially diagnosed if complex regional pain syndrome is suspected are systematized: tunnel syndromes (carpal tunnel syndrome), diabetic polyneuropathy, HIV polyneuropathy, postherpetic neuralgia, neurogenic claudication/lumbar stenosis, central post-stroke pain, upper thoracic syndrome apertures.

CONCLUSION: Today, practitioners and neurophysiologists are not sufficiently aware of the existence of interneural anastomoses and features, typical electroneuromyographic signs, as a result of which in most cases the obtained electroneuromyographic data are interpreted erroneously. Variants of the structure of nerves can give an incorrect clinical picture of the condition of peripheral nerves and lead to untimely diagnosis and treatment of chronic pain syndrome, complex regional pain syndrome. Improvements in diagnostic methods, as well as widely introduced high-tech examination methods, in particular electroneuromyography, magnetic resonance imaging and ultrasound, are helping to increase the frequency of detection of abnormalities in the structure of peripheral nerves. In the presented clinical cases, patients had structural variants that gave an incorrect clinical picture of the condition of the peripheral nerves and led to untimely diagnosis and treatment — the development of chronic pain syndrome.

Keywords: chronic pain; CRPS; ENMG; interneural anastomoses; traumatic neuropathy; ultrasound; variants of nerve structure.

To cite this article:
Bulatov AR, Kolesnik TA, Boykova AA, Litvinenko IV, Tsygan NV. Problems of diagnosis and treatment of chronic pain syndrome in patients with variants of the structure of peripheral nerves. A series of clinical cases. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):413–420. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar615774

Received: 30.10.2023 **Accepted**: 31.10.2023 **Published**: 14.11.2023

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Количество пациентов с хронической формой боли постоянно растет, это может быть связано с урбанизацией, увеличением темпа жизни в мегаполисах, физическим бездействием и распространением сопутствующих психических расстройств. Лечение таких пациентов — очень сложная задача. Отсутствуют четкие протоколы лечения пациентов с хронической болью. Одним из наименее изученных и клинически тяжелых вариантов хронической боли является комплексный регионарный болевой синдром (КРБС).

Заболеваемость в европейских странах КРБС I типа составляет 21 на 100 000, КРБС II типа 4 на 100 000 населения, в США — 20,57 на 100 000 населения. Средний возраст пациентов составляет от 40 до 60 лет [1]. Женский пол подвержен развитию КРБС до 4 раз чаще, чем мужской [2].

Переломы или оперативные вмешательства в анамнезе у пациентов с КРБС встречаются в 80–85 % случаев; легкие травмы — в 10 %; спонтанное возникновение болевого синдрома — в 5–10 % случаев [3].

КРБС — хронический болевой синдром, развивающийся после воздействия повреждающего фактора, не ограничивающийся зоной иннервации одного периферического нерва и клинически проявляющийся непропорционально тяжелее воздействующего фактора. Его клинический симптомокомплекс складывается из чувствительных, двигательных и вегетативно-трофических нарушений.

Цель — оценить наличие вариантов строения периферических нервов как возможных факторов риска хронизации болевого синдрома на примере серии клинических случаев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены систематизация и анализ данных отечественной и зарубежной литературы по патофизиологии, клинике, диагностике и терапии КРБС. Методы исследования: системный анализ, представление серии клинических случаев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По мнению современных исследователей, развитие КРБС связано с нейрогенным воспалительным процессом, вызванным высоким уровнем брадикинина в плазме, повышенным уровнем нейропептидов, высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF-α IL-6) [4].

Модель активации тканевых дендритных клеток пятью основными инициирующими факторами [4]:

1) молекулярные структуры, связанные с повреждением (DAMP), и молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP);
2) тканевая гипоксия;
3) вегетативная дисфункция;
4) реакция на стресс;
5) иммобилизация конечностей

и основными вторичными эффектами, связанными с развитием КРБС:

1) эндотелиальная дисфункция;
2) активация микроглии;
3) центральная сенсибилизация;
4) аутоиммунные реакции;
5) дисфункция базальных ганглиев.

КРБС до сих пор не имеет единого четкого патологического объяснения. Неудивительно, что методы терапии этого состояния ограничены по количеству и эффективности. Хотя было выполнено немало исследований по изучению данной патологии, точная этиология ее остается неясной. Предложена новая гипотеза, объясняющая состояние, вызванное четырьмя динамически изменчивыми и взаимодействующими компонентами: повреждение ткани, патологическая обработка боли, вегетативная дисфункция (как периферическая, так и центральная) и иммунная дисфункция, которая в первую очередь включает чрезмерную и патологическую активацию дендритных клеток после повреждения или атрофию [4]. Умеренная пресинаптическая дофаминергическая дисфункция в полосатом теле может быть вовлечена в патогенез КРБС, что может объяснить эффективность агонистов дофаминовых рецепторов, которые, вероятно, обладают нейропротекторным эффектом не только в отношении дофаминовых нейронов.

Кроме того, некоторые авторы отметили роль митохондриальной дисфункции (МД) в хронизации болевого синдрома [5–7].

Примечательно, что потенциально возможным маркером в диагностике и биологической характеристике МД при невропатической боли может стать система инсулиноподобных факторов роста [6–8].

Факторами риска развития КРБС могут быть: травма (независимо от ее степени и тяжести); раневая инфекция; отсутствие подвижности суставов и длительная иммобилизация; наследственная (генетическая) предрасположенность; повреждение нервной системы (инсульт, опухоли, травмы головного мозга) [9].

Факторами риска хронизации первичной боли могут служить анатомические особенности (варианты строения нервно-мышечного и опорно-связочного аппарата), которые препятствуют применению методов диагностики и лечения в полном объеме.

Диагностика КРБС в основном основана на клинической картине. Современные диагностические клинические критерии диагностики КРБС включают наличие 3 из 4 будапештских критериев [10].

Выделяют 2 типа КРБС: КРБС I типа развивается при поражении любой этиологии, о КРБС II типа обычно говорят при развитии синдрома только после повреждения

Таблица. Дифференциальная диагностика КРБС

Заболевание	Отличие от КРБС
Синдром компрессии нерва (карпальный туннельный синдром)	Как правило, при определенном анатомическом строении нерва Обычно аномальные результаты ЭНМГ Увеличена площадь поперечного сечения нерва по данным ультразвукового исследования (УЗИ)
Диабетическая полиневропатия	В анамнезе сахарный диабет обычно с более длительным патологическим процессом и плохим гликемическим контролем Распределение боли (нарушение чувствительности) по типу «перчаток и чулок (носков)» Симметричное распределение симптомов
ВИЧ полиневропатия	У пациентов с установленным диагнозом ВИЧ Нарушение чувствительности по типу «перчаток и чулок (носков)» Симметричное распределение симптомов Вариант воспалительной демиелинизирующей полиневропатии Лимфоцитарный плеоцитоз Прогрессирующая полирадикулопатия и вариант мононеврита будут свидетельствовать о ЦМВ-инфекции Вариант вегетативной невропатии не включает двигательную и сенсорную дисфункцию и будет связан с нарушением обмена веществ или началом приема новых лекарств Не связано с травмирующим событием
Постгерпетическая невралгия	Ассоциируется с предшествующей болезненной сыпью, изолированной в определенном дерматоме Редко сочетается с отеком, трофическими изменениями, вазомоторная или моторная дисфункция Положительный результат ПЦР на вирус герпеса, в т. ч. Зостера Не связано с травмирующим событием
Нейрогенная хромота/люмбальный стеноз	Боль усиливается при разгибании спины Визуализирующие исследования выявляют спинальный стеноз Отсутствие судомоторной и вазомоторной дисфункции
Центральная постинсультная боль	Как правило, отсутствие вегетативной или вазомоторной дисфункции без трофических изменений
Синдром верхней грудной апертуры	Обычно минимальная аллодиния, гиперестезия, гиперпатия или трофические изменения Рентгенологическое исследование может показать признаки синдрома верхней грудной апертуры — обструкцию или компрессию Провокационные результаты физического осмотра могут усилить боль (тесты Циракса, обратного военного захвата, Райта, Руса, Адсон)
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия	Жгучая боль с мышечной слабостью Ассоциируется с симметричной арефлексией Можно увидеть в нескольких конечностях Электронейромиография и люмбальная пункция могут помочь в дифференциальной диагностике

периферического нерва (подтвержденного по данным электронейромиографии или нейровизуализации). Однако варианты строения, особенно нервов верхних конечностей, могут давать неверную картину состояния периферических нервов и приводить к несвоевременной диагностике и лечению (таблица).

Дифференциальный диагноз также проводится с сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая хромота, лимфедема, тромбоз глубоких вен, эритромелалгия; с воспалительными и инфекционными заболеваниями: ревматоидный артрит, целлюлит, подагра, растяжения/деформации/тендинопатии, фибромиалгия; с психологическими синдромами: соматоформное расстройство, синдром Мюнхаузена.

Главные принципы лечения КРБС основаны на: фармакотерапии, эрготерапии, интервенционных методах лечения и психотерапии. А также на индивидуализированном интегрированном междисциплинарном подходе, состоящем в первую очередь из обучения пациентов, реабилитации, психологической и медикаментозной коррекции [12, 13] (рис. 1).

При выраженном болевом синдроме показана локальная инъекционная терапия. Эффективность локальных инъекций значительно повышается при введении стероидных препаратов. Применение медикаментозной терапии направлено на облегчение состояния пациента, купирование его боли или уменьшение ее выраженности, что в конечном итоге позволяет получить пациенту полный курс реабилитации.

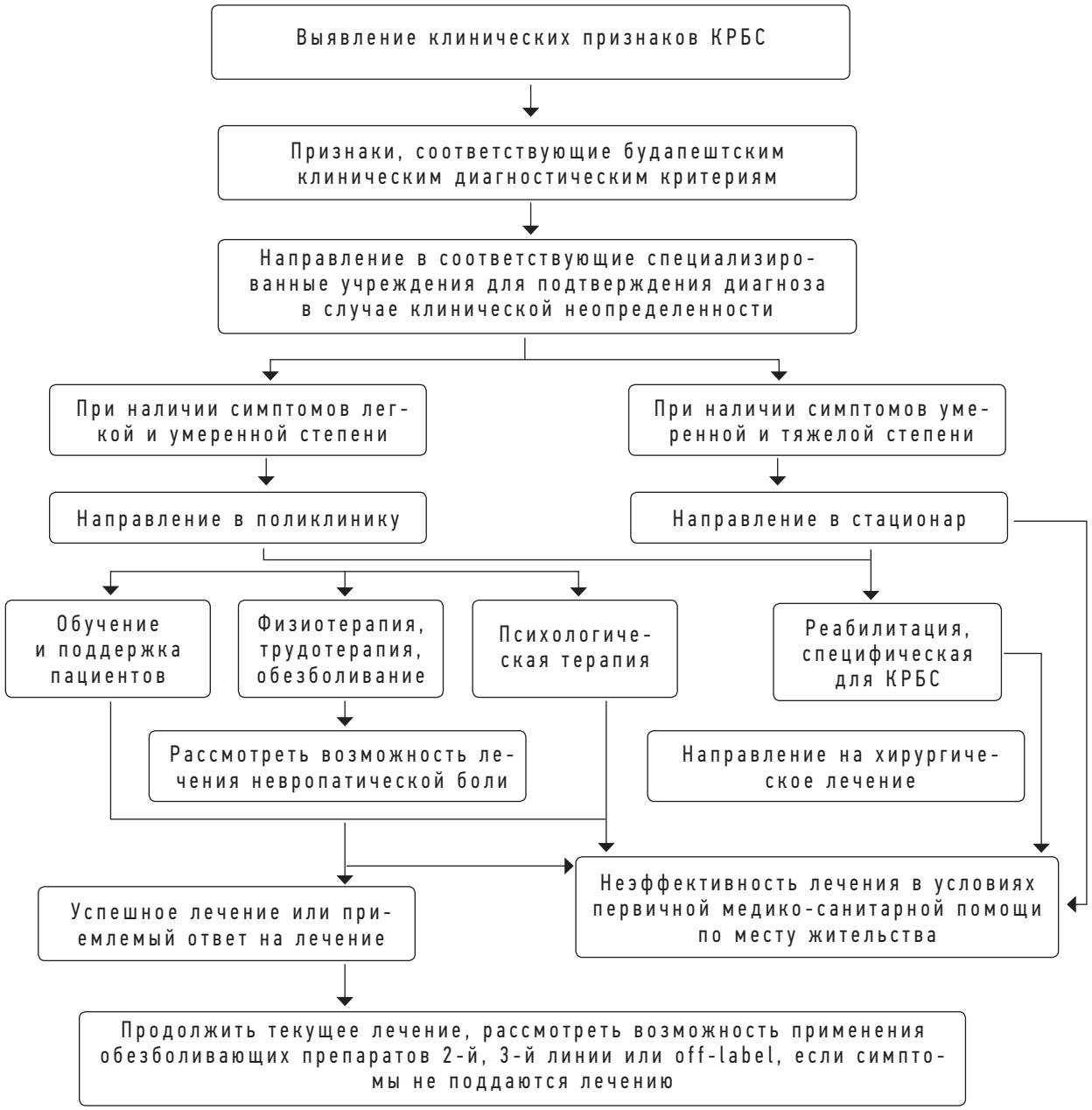
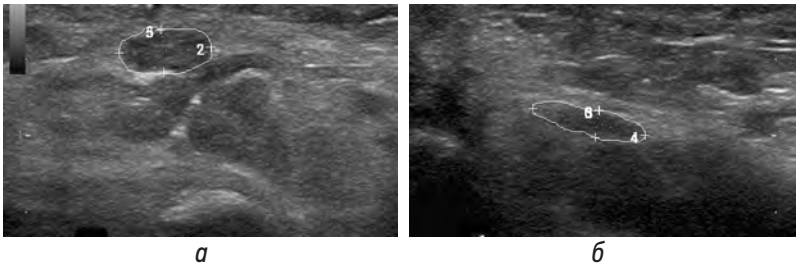


Рис. 1. Тактика лечения КРБС с изменениями [11]

Клинические примеры, демонстрирующие варианты строения периферических нервов как фактор хронизации болевого синдрома вследствие несвоевременных диагностики и лечения

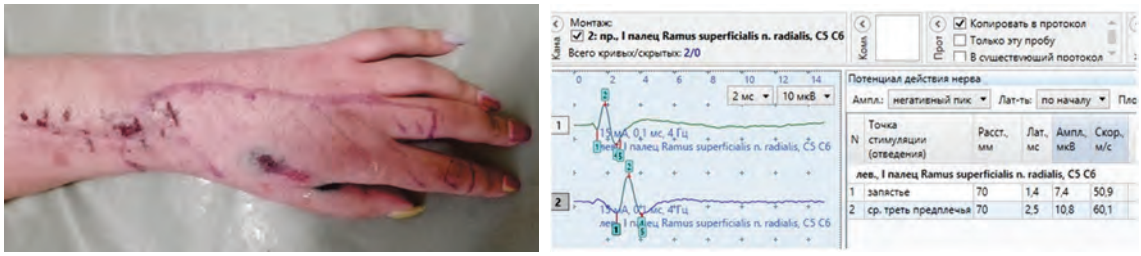
№ 1. Пациентка А., 30 лет. Диагноз: «мультиневропатия правого локтевого и срединного нервов с уровня лучезапястного сустава в виде стойких чувствительных расстройств, расстройств трофики, КРБС II типа».

Со слов пациентки, жалобы на выраженную боль в правой кисти отметила после полученной травмы правого лучезапястного сустава в результате резкого рывка при опоре на поручень во время резкого торможения маршрутного такси на светофоре. Она неоднократно проходила стационарное и амбулаторное лечение с незначительным положительным эффектом. Через 4 мес после травмы выполнялась операция: пластика полулунно-ладьевидной связки аутотрансплантантом из сухожилия лучевого сгибателя правой кисти. Болевой синдром отмечался на протяжении около года. При выполнении ЭНМГ данных за поражение моторных и сенсорных волокон срединного и локтевого нервов выявлено не было. ЭНМГ признаки наличия анастомоза Мартина–Грубера 3-го типа. Однако при выполнении УЗИ правого запястного канала на уровне лучезапястного сустава определялась зона посттравматических рубцово-спаечных изменений мягких тканей, через которую проходил правый срединный нерв. В карпальном канале диаметр нервного ствола был неравномерный — в проксимальных отделах размеры нерва 2,8 × 6,0 мм,



а *б*

Рис. 2. *а* — УЗИ срединного нерва на уровне входа в запястный канал (поперечное сканирование); *б* — УЗИ правого срединного нерва при поперечном сканировании срединного нерва в карпальном канале



а *б*

Рис. 3. *а* — Внешний вид левой кисти; *б* — ЭНМГ-параметры проведения электрического импульса по поверхностному лучевому нерву (в пределах возрастной нормы)

площадь поперечного сечения 16 мм^2, в дистальной части — 17 × 75 мм, площадь поперечного сечения 11 мм^2, внутренняя дифференцированная структура гипоэхогенная, контур эпиневрия четкий, непрерывный (рис. 2).

Особенностью данного клинического случая является диссоциация между полученными результатами ЭНМГ и УЗИ срединного нерва, которая могла свидетельствовать о наличии других вариантов строения нервного ствола и иннервации целевых мышц тенера кисти [14].

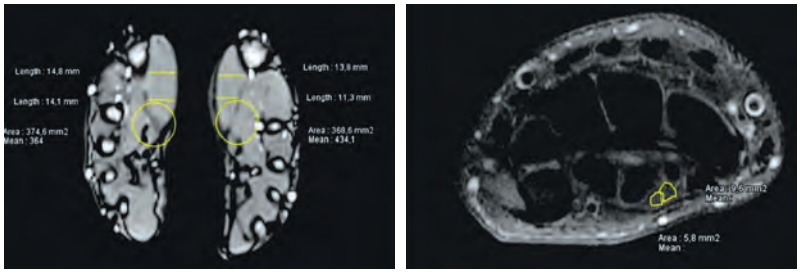
№ 2. Пациентка Т., 32 года. Диагноз: «травматическая мультиневропатия срединного и лучевого нервов с уровня нижней трети левого предплечья 16.02.2017 г. КРБС II типа. Состояние после невролиза левого срединного и поверхностной ветви левого лучевого нервов 11.06.2017 г.».

Со слов пациентки, получила травму во время катания с горки на ватрушке, во время падения ощутила резкую боль в левом запястье. Проходила лечение с диагнозом: «закрытый перелом дистального отрезка левой лучевой кости со смещением отломков». Проводилась попытка закрытой ручной репозиции перелома. На контрольной рентгенограмме положение отломков неудовлетворительное. Выполнена операция: закрытая репозиция, фиксация левой лучевой кости аппаратом Илизарова (рис. 3). В послеоперационном периоде болевой синдром сохранялся. Через 2 мес выполнена операция: открытая репозиция, остеосинтез левой лучевой кости пластиной. В послеоперационном периоде — невропатия лучевого нерва слева. Длительность болевого синдрома 7 мес.

В неврологическом статусе пациентки отмечалось нарушение чувствительности по лучевой тыльной поверхности левой кисти в виде гипестезии, однако при проведении ЭНМГ и УЗИ левого лучевого и срединного нервов, а также поверхностного лучевого нерва патологии выявлено не было (рис. 3).

№ 3. Пациент Б. 26 лет. Компрессионно-ишемическая невропатия левого срединного нерва на уровне запястного канала с развитием КРБС II типа. С его слов и согласно медицинской документации, при сдаче нормативов по физической подготовке получил травму левой кисти и левого лучезапястного сустава (краевой перелом левой III пястной кости). Через 3 мес выполнялась операция — удаление костно-хрящевого экзостоза левой кисти. Позднее тенолиз разгибателей левой кисти. Через 2 года после операций на фоне физических нагрузок появилась острая боль высокой интенсивности до 8–9 баллов по ВАШ с последующим сохранением болевого синдрома до 3–4 баллов, не купирующегося приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, периодически возникающее чувство онемения 1-го и 2-го пальцев левой кисти. Со слов пациента, принимал трамадол до 1500 мг/сут, прегабалин до 1200 мг/сут, затем габапентин до 3600 мг/сут, выполнялась локальная инъекционная терапия дипроспаном в область левого карпального канала без значимого положительного эффекта. При выполнении ЭНМГ — показатели легкого очагового демиелинизирующего поражения сенсорных волокон левого срединного нерва на уровне лучезапястного сустава. Длительность болевого синдрома 9 мес (рис. 4).

При выполнении МРТ кистей данных за патологию периферических нервов выявлено не было. Имелась незначительная гипотрофия мышц тенера левой кисти. При повторном анализе МРТ также было выявлено двуствольное строение срединного нерва (рис. 4).



а *б*

Рис. 4. Пациент Б; *а* — магнитно-резонансная томография (МРТ) кистей; *б* — МРТ левой кисти: желтым цветом выделены две порции срединного нерва

При выполнении пациенту УЗИ левого срединного нерва: на всем протяжении был нормальной эхоструктуры, за исключением уровня линии лучезапястного сустава, где отмечался участок нерва с умеренно выраженной гипоэхогенной эхоструктурой с неравномерным диаметром нервного ствола, увеличением S сечения нерва до 21 мм^2 (N — до 11 мм^2). В дистальной части карпального канала срединный нерв раздваивается на 2 ствола: медиальную ветвь (S сечения нерва 14 мм^2) и латеральную ветвь (S сечения нерва 10 мм^2).

У пациента Б. была отмечена диссоциация между данными ЭНМГ (поражение сенсорных волокон левого срединного нерва), данными МРТ (гипотрофия мышц тенера левой кисти), а также результатами УЗИ (двуствольное строение левого срединного нерва), которая привела к несвоевременной диагностике заболевания и хронизации болевого синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование методов диагностики, а также широко внедряемые высокотехнологичные методы обследований, в частности ЭНМГ, МРТ и УЗИ, способствуют повышению частоты выявления аномалий строения периферических нервов. В представленных клинических случаях у пациентов имелись варианты строения, которые давали неверную клиническую картину состояния периферических нервов и приводили к несвоевременной диагностике и лечению — развитию хронического болевого синдрома.

На сегодняшний день практические врачи и нейрофизиологи недостаточно осведомлены о существовании межневральных анастомозов и особенностей, типичных ЭНМГ-признаков, вследствие чего в большинстве случаев полученные данные ЭНМГ интерпретируются ошибочно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза не проводилась.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследований и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mos M., Bruijn A.G.J., Huygen F.J.P.M., et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study // Pain. 2007. Vol. 129, No. 1–2. P. 12–20. DOI: 10.1016/j.pain.2006.09.008

2. Taha R., Blaise G.A. Update on the pathogenesis of complex regional pain syndrome: role of oxidative stress // Can. J. Anaesth. 2012. Vol. 59, No. 9. P. 875–881. DOI: 10.1007/s12630-012-9748-y

3. Ott S., Maihöfner C. Signs and symptoms in 1,043 patients with complex regional pain syndrome // J. Pain. 2018. Vol. 19, No. 6. P. 599–611. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.01.004

4. Russo M., Georgius P., Santarelli D.M. A new hypothesis for the pathophysiology of complex regional pain syndrome // Med. Hypotheses. 2018. Vol. 119. P. 41–53. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.07.026

5. Kostopoulos V.K., Davis C.L., Terzis J.K. Effects of acetylo-L-carnitine in end-to-side neurorrhaphy: a pilot study // Microsurgery. 2009. Vol. 29, No. 6. P. 456–463. DOI: 10.1002/micr.20639

6. Sádaba M.C., Martín-Estal I., Puche J.E., Castilla-Cortázar I. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) therapy: Mitochondrial dysfunction and diseases // Biochim. Biophys. Acta. 2016. Vol. 1862, No. 7. P. 1267–1278. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.03.010

7. Tomassoni D., Di Cesare Mannelli L., Bramanti V., et al. Treatment with acetyl-L-carnitine exerts a neuroprotective effect in the sciatic nerve following loose ligation: a functional and microanatomical study // Neural. Regen. Res. 2018. Vol. 13, No. 4. P. 692–698. DOI: 10.4103/1673-5374.230297

8. Tang Z., Cao F., Zhang H., et al. Peripheral pain is enhanced by insulin-like growth factor 1 and its receptors in a mouse model of type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes. 2019. Vol. 11, No. 4. P. 309–315. DOI: 10.1111/1753-0407.12841

9. Корячкин В.А. Комплексный регионарный болевой синдром // Травматология и ортопедия России. 2014. № 3. С. 147–156.

10. Harden R.N., Bruehl S., Perez R.S., et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the «Budapest Criteria») for complex regional pain syndrome // Pain. 2010. Vol. 150, No. 2. P. 268–274. DOI: 10.1016/j.pain.2010.04.030

11. Lawson E.F., Castellanos J.P., eds. Complex Regional Pain Syndrome: A Clinical Guide. Springer Cham Publisher, 2021. 348 p. eBook ISBN: 978-3-030-75373-3; DOI: 1007/978-3-030-75373-3
12. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Комплексный регионарный болевой синдром — клиника, диагностика, лечение // Клиницист. 2013. № 1. С. 41–46.
13. Chang M.C., Park D. Algorithm for multimodal medication therapy in patients with complex regional pain syndrome // J. Yeungnam Med. Sci. 2023 Jul 12. Online ahead of print. DOI: 10.12701/jyms.2023.00360
14. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Павлов Э.В., Савицкая Н.Г. Аномалии иннервации: варианты и типичные электронейромиографические признаки // Нервно-мышечные болезни. 2016. Т. 6, № 2. С. 10–19.

REFERENCES

1. Mos M, Bruijn AGJ, Huygen FJPM., et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain.* 2007;129(1–2): 12–20. DOI: 10.1016/j.pain.2006.09.008
2. Taha R, Blaise GA. Update on the pathogenesis of complex regional pain syndrome: role of oxidative stress. *Can J Anaesth.* 2012;59(9):875–881. DOI: 10.1007/s12630-012-9748-y
3. Ott S, Maihöfner C. Signs and symptoms in 1,043 patients with complex regional pain syndrome. *J Pain.* 2018;19(6):599–611. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.01.004
4. Russo M, Georgius P, Santarelli DM. A new hypothesis for the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Med Hypotheses*. 2018;119:41–53. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.07.026
5. Kostopoulos VK, Davis CL, Terzis JK. Effects of acetylo-L-carnitine in end-to-side neurorrhaphy: a pilot study. *Microsurgery*. 2009;29(6):456–463. DOI: 10.1002/micr.20639
6. Sádaba MC, Martín-Estal I, Puche JE, Castilla-Cortázar I. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) therapy: Mitochondrial dysfunction and diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(7):1267–1278. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.03.010
7. Tomassoni D, Di Cesare Mannelli L, Bramanti V, et al. Treatment with acetyl-L-carnitine exerts a neuroprotective effect in the sciatic nerve following loose ligation: a functional and microanatomical study. *Neural Regen Res.* 2018;13(4):692–698. DOI: 10.4103/1673-5374.230297
8. Tang Z, Cao F, Zhang H, et al. Peripheral pain is enhanced by insulin-like growth factor 1 and its receptors in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2019;11(4):309–315. DOI: 10.1111/1753-0407.12841
9. Koryachkin VA. Complex regional pain syndrome. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2014(3):147–156. (In Russ.)
10. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for complex regional pain syndrome. *Pain.* 2010;150(2):268–274. DOI: 10.1016/j.pain.2010.04.030
11. Lawson EF, Castellanos JP, eds. *Complex Regional Pain Syndrome: A Clinical Guide*. Springer Cham Publisher; 2021. 348 p. eBook ISBN: 978-3-030-75373-3; DOI: 1007/978-3-030-75373-3
12. Shostak NA, Pravdyuk NG, Klimenko AA. Complex regional pain syndrome — clinic, diagnosis, treatment. *Clinician*. 2013;(1):41–46. (In Russ.)
13. Chang MC, Park D. Algorithm for multimodal medication therapy in patients with complex regional pain syndrome. *J Yeungnam Med Sci*. 2023 Jul 12. Online ahead of print. DOI: 10.12701/jyms.2023.00360
14. Grishina DA, Suponeva NA, Pavlov EV, Savitskaya NG. Innervation anomalies: variants and typical electroneuromyographic signs. *Neuromuscular diseases*. 2016;6(2):10–19. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Альберт Ренатович Булатов,** канд. мед. наук, преподаватель кафедры нервных болезней; адрес: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7180-4389; eLibrary SPIN: 1626-8400; Author ID: 908454; e-mail: albert_br@mail.ru

Татьяна Андреевна Колесник, студентка 4 факультета, 5 курс; e-mail: taniakolesnik061@mail.ru

Александра Андреевна Бойкова, студентка 4 факультета, 5 курс eLibrary SPIN: 3191-4308; Author ID: 1192206; e-mail: saboykova@yandex.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор, заместитель начальника кафедры и клиники нервных болезней; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711; Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Al'bert R. Bulatov,** Lecturer of the Nervous Diseases Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7180-4389; eLibrary SPIN: 1626-8400; Author ID: 908454; e-mail: albert_br@mail.ru

Tatyana A. Kolesnik, student of the 4th faculty, 5th year; e-mail: taniakolesnik061@mail.ru

Aleksandra A. Boykova, student of the 4th faculty, 5th year; eLibrary SPIN: 3191-4308; Author ID: 1192206; e-mail: saboykova@yandex.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor the Head of the Department and Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Head of the Department and Clinic of Nervous Diseases; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Author ID: 644711; Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.8-085.2/.3
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar595878
Научная статья

Использование гибких интервалов введения ботулотоксина типа А у пациента с генерализованной дистонией DYT-THAP1 (DYT6) на фоне отмены глубокой электростимуляции головного мозга в связи с инфицированием места расположения генератора импульсов

И.В. Красаков, И.В. Литвиненко, Д.Е. Дыскин
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ
Глубокая электростимуляция внутреннего сегмента бледного шара является безопасным и эффективным методом лечения изолированной генерализованной дистонии. Прекращение электростимуляции может привести к резкому нарастанию тяжести состояния со значительным увеличением риска развития дистонического статуса. Коррекции состояния путем подбора консервативной терапии зачастую бывает недостаточно. На основании описания клинического наблюдения продемонстрирована возможность эффективного применения гибких интервалов введения ботулотоксина типа А у пациента с генерализованной дистонией DYT-THAP1 (DYT6) на фоне отмены глубокой электростимуляции головного мозга в связи с инфицированием места расположения генератора импульсов. В связи с высоким риском формирования антител к ботулотоксину типа А при использовании коротких промежутков, а также при применении высоких доз, предпочтение было отдано препарату с доказанной низкой иммуногенностью — инкоботулотоксину А. Инкоботулотоксин А вводился 1 раз в мес в суммарной дозе 400 ед. в различные группы мышц (головы, шеи, туловища, конечностей). На момент публикации длительность наблюдения составила 6 мес, выполнено 6 процедур, суммарно введено 2400 ед. инкоботулотоксина А. Развития значимых побочных эффектов отмечено не было. Оценку эффективности проведенной терапии осуществляли путем подсчета баллов рейтинговой шкалы для дистонии Бурке–Фана–Марсдена. Произошло снижение с 34 баллов (показатель на момент прекращения нейростимуляции) до 13,5 баллов (спустя 6 мес терапии). Проведенная терапия позволила пациенту сохранить двигательную активность в период ожидания выполнения повторной глубокой электростимуляции головного мозга.

Ключевые слова: ботулотоксин типа А; генерализованная дистония; гибкие интервалы введения; глубокая электростимуляция головного мозга; дистонический статус; отмена электростимуляции; прекращение электростимуляции.

Как цитировать:
Красаков И.В., Литвиненко И.В., Дыскин Д.Е. Использование гибких интервалов введения ботулотоксина типа А у пациента с генерализованной дистонией DYT-THAP1 (DYT6) на фоне отмены глубокой электростимуляции головного мозга в связи с инфицированием места расположения генератора импульсов // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 421–426. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar595878

Рукопись получена: 26.09.2023 **Рукопись одобрена**: 21.10.2023 **Опубликована**: 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar595878
Research Article

The use of flexible botulinum toxin type A inter-injection intervals after removal of deep brain stimulation due to infection in patient with DYT-THAP1 (DYT6)

Igor' V. Krasakov, Igor' V. Litvinenko, Dmitriy E. Dyskin
Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT
Deep brain stimulation of globus pallidus internus is a safe and effective method of treatment of isolated generalized dystonia. Abrupt discontinuation of stimulation can lead to a sharp increase in the severity of the condition with a significant increase in the risk of dystonic status. Correction of the condition by selecting conservative therapy is often insufficient. Based on the description of a clinical observation, we demonstrated the possibility of effective use of flexible botulinum toxin type A inter-injection intervals after removal of deep brain stimulation due to infection in patient with DYT-THAP1 (DYT6). Due to the high risk of formation of antibodies to botulinum toxin type A when using short intervals, as well as when using high doses, preference was given to a drug with proven low immunogenicity — incobotulotoxin A. Incobotulotoxin A was administered once a month in a total dose of 400 units to various muscle groups (head, neck, trunk, limbs). At the time of publication, the duration of follow-up was six months, six procedures were performed, a total of 2,400 units of incobotulotoxin A. No significant side effects were noted. Evaluation of the effectiveness of the therapy was carried out by calculating the points of the Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale. There was a decrease from 34 points (the indicator at the time of termination of neurostimulation) to 13.5 points (after six months of therapy). The therapy allowed the patient to maintain motor activity during the waiting period for repeated deep brain stimulation.

Keywords: botulinum toxin type A; cancellation of electrical stimulation; deep brain stimulation; discontinuation of stimulation; dystonic status; flexible inter-injection intervals; generalized dystonia.

To cite this article:
Krasakov IV, Litvinenko IV, Dyskin DE. The use of flexible botulinum toxin type A inter-injection intervals after removal of deep brain stimulation due to infection in patient with DYT-THAP1 (DYT6). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):421–426. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar595878

Received: 26.09.2023 **Accepted**: 21.10.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Глубокая электростимуляция внутреннего сегмента бледного шара является безопасным и эффективным методом лечения изолированной генерализованной дистонии, особенно форм DYT-TOR1A (DYT1) и DYT-THAP1 (DYT6) [1]. Улучшение двигательных функций, оцениваемое различными методами, составляет от 50 до 75 %.

Прекращение стимуляции возможно в случае развития следующих ситуаций: разрядка генератора импульсов, повреждение или инфицирование системы стимуляции. В настоящее время предложен термин «синдром отмены глубокой электростимуляции головного мозга», который используется для описания состояния, развивающегося после отмены стимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона [2]. Мы считаем, что данный термин в полной мере применим в том числе и к пациентам с генерализованной дистонией.

Разброс распространенности инфекционных осложнений после глубокой электростимуляции, по данным литературы, широко варьируется. Наиболее правдоподобным признано считать пятипроцентную встречаемость [3]. Традиционным лечением инфекций при глубокой электростимуляции является системная антибиотикотерапия с дебридментом раны и удалением имплантированной аппаратуры. Удаление системы глубокой электростимуляции у пациентов с генерализованной дистонией может приводить к декомпенсации состояния и увеличивает риск развития жизнеугрожающего состояния — дистонического статуса (дистонического шторма).

Дистонический статус — осложнение генерализованной (первичной, вторичной) дистонии, проявляющееся учащением и утяжелением (по сравнению с фоновой дистонией) дистонического гиперкинеза или переходом в непрерывный приступ и развитием бульбарных и дыхательных расстройств, требующее срочного стационарного лечения [4]. Основная задача врача в случае прекращения стимуляции — подбор консервативной терапии и оптимизация ботулинотерапии с целью недопущения данного осложнения. В качестве коррекции консервативной терапии может быть рассмотрено добавление тригексифенидила или биперидена, габапентина, клоназепама, тетрабеназина. Протоколы ботулинотерапии у таких пациентов должны быть также пересмотрены в сторону увеличения дозы препарата и частоты инъекций — формирования гибких интервалов [5].

К сожалению, риск формирования антител к ботулотоксину типа А увеличивается на фоне использования коротких промежутков, а также при применении высоких доз [6]. Нейтрализующие антитела, направленные против нейротоксина, могут влиять на фармакологическую активность препаратов и приводить к потере их клинической эффективности, т е. к частичной или полной утрате их терапевтического эффекта. Исходя из вышесказанного, в случае необходимости использования гибких интервалов и высоких доз приоритет отдается препарату ботулотоксина с низкой иммуногенностью — инкоботулотоксину А. Низкая иммуногенность препарата обусловлена отсутствием в его составе комплексообразующих белков, которые в основном и являются причиной развития данного процесса.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 31 год, в течение 10 лет страдает DYT-THAP1, 6 лет назад выполнена глубокая электростимуляция внутреннего сегмента бледного шара в связи с недостаточным эффектом от проводимой консервативной терапии и ботулинотерапии. Генератор импульсов был размещен в левой подключичной области. После проведения глубокой электростимуляции отмечалась выраженная положительная динамика, дополнительно продолжал получать клоназепам 1 мг в сутки и ботулинотерапию мышц лица и шеи 3 раза в год (инкоботулотоксин А 300 ед. на одну процедуру). После операции суммарный балл рейтинговой шкалы для дистонии Бурке–Фана–Марсдена (Burke–Fahn–Marsden dystonia rating scale, BFMDRS) составлял 10 баллов (табл. 1).

Таблица 1. BFMDRS после операции

Распределение	Провоцирующий фактор	Тяжесть фактора	Значимость	Баллы
Глаза	2	2	0,5	2
Рот	2	1	0,5	1
Речь, глотание	1	2	1	2
Шея	2	2	0,5	2
Правая рука	1	1	1	1
Левая рука	0	0	1	0
Туловище	1	1	1	1
Правая нога	1	1	1	1
Левая нога	0	0	1	0
Сумма				10

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar595878

Таблица 2. BFMDRS после прекращения стимуляции

Распределение	Провоцирующий фактор	Тяжесть фактора	Значимость	Баллы
Глаза	2	3	0,5	3
Рот	2	1	0,5	1,5
Речь, глотание	3	3	1	9
Шея	3	3	0,5	4,5
Правая рука	2	2	1	4
Левая рука	0	0	1	0
Туловище	2	3	1	6
Правая нога	2	3	1	6
Левая нога	0	0	1	0
Сумма				34

Таблица 3. Протокол введения инкоботулотоксина А

Мышцы	Доза препарата, ед.
Головы, шеи:	400
m. sternocleidomastoideus dex.	50
m. trapezius pars descendens dex.	20
m. splenius capitis dex.	100
m. semispinalis capitis dex.	100
m. levator scapulae dex.	60
m orbicularis oculi dex. et. sin	40
m. thyroarytenoideus	30
Туловища, конечностей:	400
m. longissimus dorsi thoracis dex.	50
m. iliocostalis lumborum dex.	75
m. internal abdominal oblique dex.	50
m. flexor digitorum superficialis dex.	25
m. flexor carpi radialis dex.	25
m. flexor carpi ulnaris dex.	25
m tibialis posterior dex.	100
m. gastrocnemius medialis dex.	50

Спустя 6 лет после операции у пациента развилось инфицирование места расположения генератора импульсов (левая подключичная область) с формированием свища, система стимуляции была удалена. Спустя сутки после прекращения стимуляции у пациента было отмечено ухудшение состояния в виде нарастания тяжести дистонии. Суммарный балл по шкале BFMDRS составил 34 (табл. 2).

Проведена коррекция консервативной терапии, добавлен бипериден в дозе 8 мг/сут, увеличить дозу клоназепама не удалось в связи с развитием дневной сонливости. Предпринятые меры не дали положительного эффекта, в связи с чем было принято решение об интенсификации ботулинотерапии. Первая процедура ботулинотерапии выполнена в мышцы головы и шеи как область, приносящую наибольшую инвалидизацию. Вторая процедура выполнена спустя 1 мес в мышцы туловища и правых конечностей. Протокол распределения инкоботулотоксина А в мышцах представлен в табл. 3. Использовалась УЗИ-навигация инъекций.

Длительность эффекта от проведенной ботулинотерапии составляла 2 мес для каждой области, в связи с чем было принято решение о ежемесячном введении ботулотоксина в представленные группы мышц с их чередованием и повторением циклов до момента восстановления глубокой электростимуляции головного мозга.

На момент публикации длительность наблюдения составила 6 мес, выполнено 6 процедур (по 3 процедуры в две области), суммарно введено 2400 ед. инкоботулотоксина А. На фоне терапии удалось достичь положительной динамики, балл по шкале BFMDRS составил 13,5 (табл. 4). Пациент ожидает проведения повторной глубокой электростимуляции головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прекращение глубокой электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара у пациентов с генерализованной формой дистонии приводит к резкому нарастанию тяжести состояния со значительным увеличением риска развития потенциально жизнеугрожающей ситуации — дистонического статуса. В отличие от разрядки генератора, в случае отмены электростимуляции по причине инфекционных осложнений ее возобновление может быть отложено на длительный срок. Коррекции состояния путем подбора консервативной терапии зачастую бывает недостаточно. Представленное наблюдение показало, что применение ботулинотерапии с использованием персонализированных схем и индивидуальных гибких интервалов между введениями позволяет улучшить качество жизни пациентов с генерализованными формами дистонии с синдромом отмены глубокой электростимуляции и снизить риск развития дистонического статуса. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Таблица 4. BFMDRS после прекращения стимуляции на фоне коррекции терапии

Распределение	Провоцирующий фактор	Тяжесть фактора	Значимость	Баллы
Глаза	2	2	0,5	2
Рот	2	1	0,5	1,5
Речь, глотание	2	2	1	4
Шея	2	2	0,5	2
Правая рука	1	1	1	1
Левая рука	0	0	1	0
Туловище	1	1	1	1
Правая нога	1	1	1	1
Левая нога	0	0	1	0
Сумма				13,5

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гамалея А.А., Томский А.А., Поддубская А.А., и др. Эффективность двусторонней электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара в лечении сегментарной и генерализованной форм дистонии // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1, № 2. С. 47–55.

2. Grimaldi S., Eusebio A., Carron R., et al. Deep Brain Stimulation-Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease: Risk Factors and Pathophysiological Hypotheses of a Life-Threatening Emergency // Neuromodulation. 2023. Vol. 26, No. 2. P. 424–434. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.09.008

3. Bernstein J.E., Kashyap S., Ray K., Ananda A. Infections in Deep Brain Stimulator Surgery // Cureus. 2019. Vol. 11, No. 8. P. e5440. DOI: 10.7759/cureus.5440

4. Iodice A., Pisani F. Status dystonicus: management and prevention in children at high risk // Acta Biomed. 2019. Vol. 90, No. 3. P. 207–212. DOI: 10.23750/abm.v90i3.7207

5. Ruiz-Lopez M., Fasano A. Rethinking status dystonicus // Mov. Disord. 2017. Vol. 32. No. 12. P. 1667–1676. DOI: 10.1002/mds.27207

6. Santamato A., Ranieri M., Panza F., et al. Effectiveness of switching therapy from complexing protein-containing botulinum toxin type A to a formulation with low immunogenicity in spasticity after stroke: a case report // J. Rehabil. Med. 2012. Vol. 44. No. 9. P. 795–797. DOI: 10.2340/16501977-1009

REFERENCES

1. Gamaleya AA, Tomsky AA, Poddubskaya AA, et al. Efficacy of bilateral pallidal deep brain stimulation in treatment of patients with segmental and generalized dystonia. *Medical alphabet.* 2017;1(2):47–55. (In Russ.)

2. Grimaldi S, Eusebio A, Carron R, et al. Deep Brain Stimulation-Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease: Risk Factors and Pathophysiological Hypotheses of a Life-Threatening Emergency. *Neuromodulation.* 2023;26(2):424–434. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.09.008

3. Bernstein JE, Kashyap S, Ray K, Ananda A. Infections in Deep Brain Stimulator Surgery. *Cureus.* 2019;11(8):e5440. DOI: 10.7759/cureus.5440

4. Iodice A, Pisani F. Status dystonicus: management and prevention in children at high risk. *Acta Biomed.* 2019;90(3):207–212. DOI: 10.23750/abm.v90i3.7207

5. Ruiz-Lopez M, Fasano A. Rethinking status dystonicus. *Mov Disord.* 2017;32(12):1667–1676. DOI: 10.1002/mds.27207

6. Santamato A, Ranieri M, Panza F, et al. Effectiveness of switching therapy from complexing protein-containing botulinum toxin type A to a formulation with low immunogenicity in spasticity after stroke: a case report. *J Rehabil Med.* 2012;44(9):795–797. DOI: 10.2340/16501977–1009

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Вячеславович Красаков**, канд. мед. наук;
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2; ORCID: 0000-0001-6092-0659;
eLibrary SPIN: 9891-8300; Author ID: 696395;
Web of Science Researcher ID: I-8865-2016;
Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: ikrasakov@gmail.com

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011;
eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687;
Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Дмитрий Ефимович Дыскин, докт. мед. наук, доцент;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2855-2959;
eLibrary SPIN: 6662-9481; Web of Science Researcher ID: J-3336-2016;
Scopus Author ID: 6602481680; e-mail: drabovsk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Igor' V. Krasakov**, M.D., Ph.D. (Medicine);
address: 4/2, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6092-0659;
eLibrary SPIN: 9891-8300; Author ID: 696395;
Web of Science Researcher ID: I-8865-2016;
Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: ikrasakov@gmail.com

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000;
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Dmitriy E. Dyskin, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-2855-2959; eLibrary SPIN: 6662-9481;
Web of Science Researcher ID: J-3336-2016;
Scopus Author ID: 6602481680; e-mail: drabovsk@mail.ru

УДК 616.833-009.11
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611154
Научная статья

Нодопатии: клиника, диагностика, лечение. Описание клинического случая

А.Р. Булатов, И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган, С.Н. Бардаков, А.А. Бойкова, Т.А. Колесник, Л.С. Онищенко

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка значимости и возможностей лабораторно-инструментальных методов диагностики в установлении диагноза и подбора таргетной терапии у пациентов с нодопатиями.

Материалы и методы. Системный анализ данных зарубежной и отечественной литературы с приведением клинического случая.

Результаты. Полиневропатии классифицируются как демиелинизирующие или аксональные на основе электрофизиологических исследований. Однако, в 2015 г., кроме аксональных и демиелинизирующих невропатий, было предложено выделять отдельную патофизиологическую группу — нодопатии. Патогенез нодопатий может отличаться в зависимости от типа вовлеченных в процесс ионных каналов, но всегда приводит к утрате возбудимости мембраны аксона, в нодальной области мембрана становится невозбудимой. Для таких невропатий характерны транзиторные блоки проведения с последующим развитием аксональной дегенерации. Типичными примерами нодопатий считаются острая моторная аксональная невропатия, а также мультифокальная моторная невропатия. Современное патофизиологическое понимание специализированных узловых областей (перехватов Ранвье) и связанных с ними аксоглиальных белков растет. Выдвигаются гипотезы об их роли в патогенезе иммуноопосредованной атаки на периферический миелинизированный аксон. В последнее время были выявлены в высоких титрах антитела, направленные против ряда ключевых молекул адгезии как при острых, так и при хронических воспалительных невропатиях. Данные факты дополнили различия в дифференциальной диагностике между аксональными и демиелинизирующими периферическими невропатиями. Ускоренно разрабатываются новые схемы классификации заболеваний, основанные на серопозитивности, улучшенной электрофизиологической и ультразвуковой классификации и идентификации предполагаемых основных патологических мишеней и механизмов.

Заключение. На нашем клиническом примере мы продемонстрировали возможности лабораторно-инструментальных методов диагностики в установлении диагноза у пациента с одной из форм нодопатий — мультифокальной моторной невропатии.

Ключевые слова: нодопатии; паранодопатии; перехват Ранвье; УЗИ нервов; ЭНМГ; NF155; NF184.

Как цитировать:
Булатов А.Р., Литвиненко И.В., Цыган Н.В., Бардаков С.Н., Бойкова А.А., Колесник Т.А., Онищенко Л.С. Нодопатии: клиника, диагностика, лечение. Описание клинического случая // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 427–435. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611154

Рукопись получена: 22.10.2023 **Рукопись одобрена**: 31.10.2023 **Опубликована**: 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611154
Research Article

Nodopathy: clinic, diagnosis, treatment. Clinical description

Al'bert R. Bulatov, Igor' V. Litvinenko, Nikolay V. Tsygan, Sergey N. Bardakov, Aleksandra A. Boykova, Tatyana A. Kolesnik, Lyudmila S. Onishchenko
Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT
AIM: Evaluation of the significance and possibilities of laboratory-instrumental diagnostic methods in establishing the diagnosis and selection of targeted therapy in patients with nodopathies.
MATERIALS AND METHODS: System analysis of data from foreign and domestic literature with the presentation of a clinical case.
RESULTS: Polyneuropathies are classified as demyelinating or axonal based on electrophysiological studies. However, in 2015, in addition to axonal and demyelinating neuropathies, it was proposed to distinguish a separate pathophysiological group — nodopathies. The pathogenesis of nodopathies may differ depending on the type of ion channels involved in the process, but always leads to a loss of excitability of the axon membrane; in the nodal region the membrane becomes inexcitable. Such neuropathies are characterized by transient conduction blocks followed by the development of axonal degeneration. Typical examples of nodopathies are acute motor axonal neuropathy, as well as multifocal motor neuropathy. Current pathophysiological understanding of specialized nodal regions (nodes of Ranvier) and associated axoglial proteins is growing. Hypotheses have been put forward about their role in the pathogenesis of immune-mediated attack on the peripheral myelinated axon. Recently, high titers of antibodies directed against a number of key adhesion molecules have been identified in both acute and chronic inflammatory neuropathies. These facts add to the differences in differential diagnosis between axonal and demyelinating peripheral neuropathies. New disease classification schemes based on seropositivity, improved electrophysiological and ultrasound classification, and identification of putative underlying pathological targets and mechanisms are being rapidly developed.
CONCLUSION: Using our clinical example, we demonstrated the capabilities of laboratory and instrumental diagnostic methods in establishing a diagnosis in a patient with one of the forms of nodopathies — multifocal motor neuropathy.

Keywords: ENMG; nodopathy; nod of Ranvier; sonography of nerves; NF155; NF184; paranodopathy.

To cite this article:
Bulatov AR, Litvinenko IV, Tsygan NV, Bardakov SN, Boykova AA, Kolesnik TA, Onishchenko LS. Nodopathy: clinic, diagnosis, treatment. Clinical description. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):427–435. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611154

Received: 22.10.2023 **Accepted**: 31.10.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Полиневропатии периферической нервной системы традиционно классифицируются как демиелинизирующие или аксональные на основе электрофизиологических исследований. Однако в 2015 г. кроме аксональных и демиелинизирующих невропатий было предложено выделять отдельную патофизиологическую группу — нодопатии. Их патогенез может отличаться в зависимости от типа вовлеченных в процесс ионных каналов, но всегда приводит к утрате возбудимости мембраны аксона, в нодальной области мембрана становится невозбудимой. Для таких невропатий характерны транзиторные блоки проведения с последующим развитием аксональной дегенерации. Типичными примерами нодопатий считаются острая моторная аксональная невропатия (ОМАН), а также мультифокальная моторная невропатия (ММН).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Системный анализ данных зарубежной и отечественной литературы.

Представлен случай: пациент К., 32 года. Обратился с жалобами на слабость в левой нижней конечности, похудание левой голени. По его словам, болеет с 23 лет, наблюдался амбулаторно у невролога по месту жительства с диагнозом «хроническая вертеброгенная радикулопатия L5, S1 слева». В связи с прогрессированием мышечной слабости в левой стопе и похуданием левой голени обратился за медицинской помощью в частную клинику 01.06.2018 г., были выполнены электронейромиография (ЭНМГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) нервов ног, установлена нейронопатия мотонейронов передних рогов на уровне L4–S1 слева. 29.11.2019 г. самостоятельно обратился в клинику нервных болезней.

04.12.2019 г. пациенту был выполнен анализ крови на развернутое обследование при полиневритах (Скрининг парапротеина, анализ на уровень антинуклеарного фактора (АНФ), анализ на антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), анализ на анти-ЭНА/ENA и анти-GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GQ1b, GT1b класса IgG/IgM), в котором выявили антитела к анти-GM1 и ЭНМГ. В последнем исследовании были обнаружены признаки грубого аксонального поражения моторных волокон левого малоберцового нерва и умеренного аксонального поражения моторных волокон левого большеберцового нерва. При ЭНМГ правого большеберцового нерва выявлены признаки очагового поражения с формированием блока проведения М-волны II степени (71 %) с m. Abductor hallucis dex.

Исходя из необратимости патологических изменений, необходимо подчеркнуть важность ранней диагностики и терапии подобных патологий.

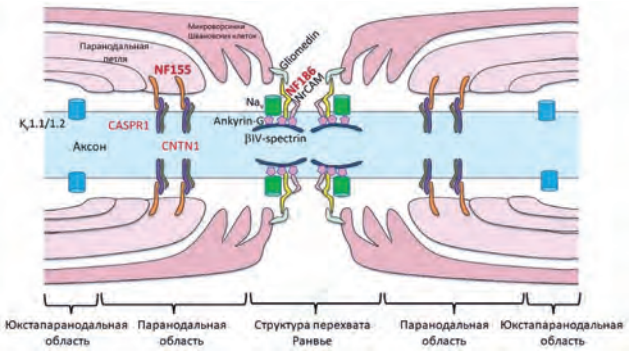


Рис. 1. Структура перехватов Ранвье (узловых перехватов) [2]

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При анализе литературы было продемонстрировано, что для характеристики нодопатий большое значение имеет расположение белков, соединяющих миелиновую оболочку с аксоном, и ионных каналов [1], что наглядно показано на рис. 1.

В миелинизированных нервных волокнах выделяют несколько гистологических областей: нодальную (перехват Ранвье), паранодальную, юкстапаранодальную и интернодальную [3]. В нодальной области аксолемма контактирует с внеклеточной жидкостью, в паранодальной — миелиновые «выросты» подходят к аксону, образуя так называемые паранодальные аксо-глиальные соединения, а интернодальная область аксона покрыта компактным миелином. Аксолемма имеет высокоупорядоченную молекулярную структуру, перечисленные выше области отличаются видами присутствующих в них ионных каналов и плотностью их распределения [2].

Перехват Ранвье имеет высокую плотность вольтаж-зависимых Na^+-каналов (1000–2000/мкм^2) и медленных K^+-каналов. Нодальные Na^+-каналы прикреплены к спектрину, находящемуся в аксоне, и к глиомедину микроворсинок шванновской клетки через нейрофасцин-186 [1].

Юкстапаранодальная область содержит вольтаж-зависимые быстрые K^+-каналы. Также считается, что в этой области находится Na^+/K^+-насос. Юкстапаранодальные K^+-каналы закреплены Caspr-2 (контактин-ассоциированный белок 2) и переходным гликопротеином-1 (TAG-1) [1]. Интернодальная зона имеет наибольшее число Na^+-каналов, а также быстрые и медленные K^+-каналы, однако их плотность относительно невелика.

В паранодальной области не располагаются ионные каналы, но благодаря плотной связи аксонального контактин-ассоциированного белка 1 Caspr-1 с нейрофасцином-155 паранодальных миелиновых петель и контакту с NF155 образуются аксо-глиальные соединения, которые отделяют узловые Na^+-каналы от смежных юкстопаранодальных K^+-каналов [1]

Невропатии, при которых поражаются белки нодальной и паранодальной зоны, имеют различные клинико-лабораторные проявления, определение которых помогает при постановке окончательного диагноза и назначении наиболее эффективного этиотропного лечения (таблица).

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611154

Таблица. Клинико-лабораторная характеристика нодопатий и паранодопатий

Паранодопатии				
белки перехвата Ранвье	подкласс антител	проявление	характеристика	лечение
CN155	IgG4	«Перекрестные» синдромы (миелит + ОВДП, стволовой энцефалит + ОВДП), ОВДП, ХВДП	ХВДП с началом в более молодом возрасте • Особенно повышенный уровень белка в ликворе • Дистальный, моторный преобладающий • Атаксия и тремор • Хороший ответ на ритуксимаб, однако плохой на внутривенное введение иммуноглобулинов [4]	Плазмаферез (78 %), ритуксимаб (75 %), стероиды (56 %) и внутривенное введение иммуноглобулинов (32 %) [5–7]
CNTN1	IgG4, IgG3c	ОВДП, ХВДП [2]	• Пожилой возраст • Агрессивное начало заболевания • Преобладающий моторный • Ранняя потеря аксонов • Слабая реакция на внутривенное введение иммуноглобулинов [4]	внутривенное введение иммуноглобулинов (21 %), стероиды (72 %) [5, 6]
CASPR1	IgG4, IgG3	ХВДП [2]	Имеет сходные характеристики с NF155/CNTN1 и специфически ассоциируется с невропатической болью [4, 5]	
Ганглиозиды		СМФ (GQ1b, GT1a) ФЦБ фСГБ (GT1a, GQ1b)	Наличие Анти-GQ1b антител предполагает хороший ответ на лечение и благоприятный исход [4]	
Нодопатии				
белки перехвата Ранвье	подкласс антител	проявление	характеристика	лечение
NF140 [8]	IgG4, IgG3b	ХВДП [9]		Хороший ответ как на стероиды, так и на внутривенное введение иммуноглобулинов [8]
NF186	IgG4, IgG3b	ОМАН, ОВДП, ХВДП, ММН	NF186 и антитела к глиомедину обнаруживаются у пациентов с ММН [4]	Хороший ответ как на стероиды, так и на внутривенное введение иммуноглобулинов [8]
Глиомидин		ОВДП, ММН	NF186 и антитела к глиомедину обнаруживаются у пациентов с ММН [4]	
Ганглиозиды	IgM, IgG	ОМАН (GM1a/b, GD1a, GalNac-GD1a) ОМСАН (GM1, GM1b, GD1a) ММН (IgM GM1) синдром CANOMAD / сенсорная атаксия (GD1b и/или другие ганглиозиды) [4]	Анти-GM1 связан с ОМАН (IgG) и ММН (IgM) [4]	

Примечание. СМФ — синдром Миллера–Фишера; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; ОВДП — острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; ОМСАН — острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия; ФЦБ фСГБ — фаринго-цервико-брахиальная форма синдрома Гийена–Барре; синдром CANOMAD (хроническая атактическая невропатия, офтальмоплегия, М-протеин, холодовые агглютинины и антитела к дисиалосилу).

В своем исследовании Kerasnoudis A. et al. (2016) проспективно оценивали применение «Протокола ультразвукового исследования невропатии — PUEN» для дифференциальной диагностики наиболее распространенных хронических иммуноопосредованных невропатий [10]. Проблема объективного описания патологического состояния периферических нервов в последние годы выявило потребность в создании протоколов, способных количественно оценивать наблюдения специалистов. Такой подход должен помочь в интерпретации и сопоставлении данных УЗИ с клиническим диагнозом. В связи с этим в протокол была введена схема оценки УЗИ (Bochum ultrasound score — BUS), которая может помочь в дифференциальной диагностике подострой ХВДП от ОВДП [10].

Оценка по предложенному алгоритму производилась у пациентов с клиническими и электрофизиологическими признаками симметричной и асимметричной демиелинизирующей или аксональной полиневропатии. Оценка схемы проводилась на 4 исследуемых группах, во время первого этапа во всех группах суммарный балл по шкале BUS составлял ⩾ 2, что способствовало специфической дифференциации ХВДП от других хронических аутоиммунных невропатий.

Данная система подсчета баллов имеет 3 основных этапа.

Первый этап: по предложенному алгоритму производится оценка: а) смешанных нервов (локтевой и лучевой) и чувствительного (суральный, икроножный нерв); б) проксимальных (предплечье) и дистальных анатомических участков (канал Гийона) у пациентов с ХВДП. Таким образом, патологические изменения показывают неоднородную мультифокальную демиелинизацию как в двигательных (локтевых, лучевых), так и в чувствительных нервах, что характерно для пациентов с ХВДП.

Второй этап: обнаружение патологических изменений площади поперечного сечения (ППС) в области предплечья в срединном и локтевом нервах, а также в большеберцовом нерве может быть специфичным для мультифокальной моторной невропатии (ММН).

Интересно, что чувствительность и специфичность остаются достаточно высокими в случаях с типичными (асимметричными) и атипичными (симметричными) фенотипами ММН, показывая, что «Протокол УЗИ нервов» может быть полезным дополнением к клинической оценке пациентов с ММН [10]. С другой стороны, схема продемонстрировала столь же высокие чувствительность и специфичность при обнаружении типичных (асимметричных) и атипичных (симметричных) случаев мультифокальной приобретенной демиелинизирующей сенсомоторной невропатии или синдрома Льюиса–Самнера (MADSAM) во время третьего этапа. Результаты свидетельствуют, что MADSAM может характеризоваться наличием патологических изменений ППС в анатомических местах, типичных для сдавления нерва (запястный канал, кубитальный канал).

Согласно протоколу, у пациентов после третьего этапа возрастает вероятность диагностирования васкулита или парапротеинемии (рис. 2). Эта патология по-прежнему

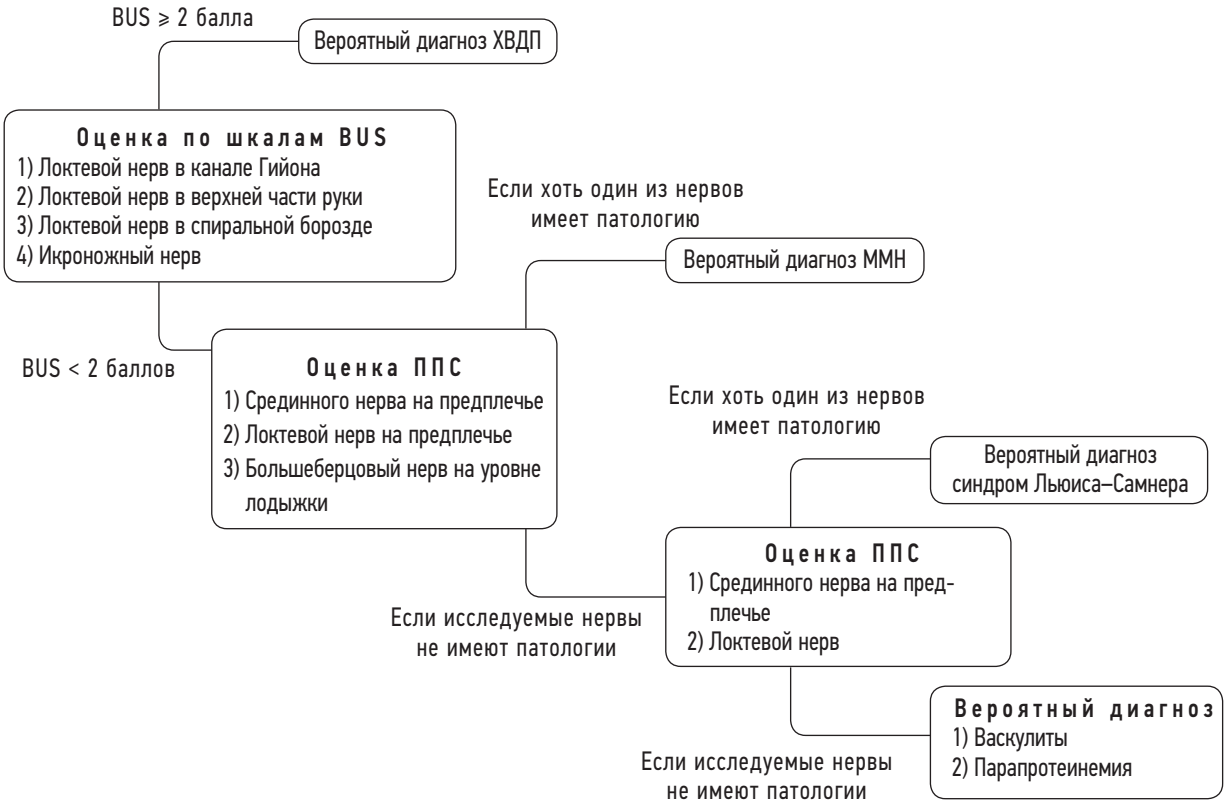


Рис. 2. Блок-схема протокола ультразвукового исследования при невропатиях [5]. BUS — Bochum ultrasound score; ППС — площадь поперечного сечения

остается диагнозом исключения. По результатам исследований известно, что васкулиты и парапротеинемия чаще всего демонстрируют разнообразные и неспецифические паттерны изменений ППС при УЗИ нервов.

Однако изменения, выявленные при УЗИ невральных структур, необходимо оценивать в совокупности с результатами других обследований для исключения таких заболеваний, как демиелинизирующие наследственные моторно-сенсорные невропатии (НМСН), парапротеинемические невропатии, POEMS-синдром, диабетическая радикулоплексопатия, амилоидная полиневропатия, невралгическая амиотрофия, лепрозная невропатия, нейрофиброматоз или нейролимфоматоз.

Для более подробного обоснования значимости оценки лабораторных и инструментальных методов диагностики нодопатий приводим клинический случай пациента с ММН.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 32 года.

Жалобы на слабость в левой нижней конечности, похудание левой голени.

Анамнез заболевания: по словам пациента, болеет с 23 лет, наблюдался амбулаторно у невролога по месту жительства с диагнозом «хроническая вертеброгенная радикулопатия L5, S1 слева». В связи с прогрессированием мышечной слабости в левой стопе и похуданием левой голени обратился за медицинской помощью в частную клинику 01.06.2018 г., было выполнено ЭНМГ, УЗИ нервов ног, установлена нейронопатия мотонейронов передних рогов на уровне L4–S1 слева. 29.11.2019 г. самостоятельно обратился в клинику нервных болезней.

При поступлении: неврологический статус: мышечная сила в сгибателях левого бедра, голени снижена до 4 баллов, в разгибателях (тыльных сгибателях) левой стопы до 1–2 баллов, в остальных группах мышц — достаточная. Глубокие рефлексы с рук живые, S < D; с ног: коленные, ахилловы — не вызываются с двух сторон. Патологические пирамидные кистевые, стопные рефлексы отрицательные с двух сторон. Нарушения поверхностной чувствительности нет. Симптомов натяжения корешков нет.

С целью исключения атипичных форм поражения периферической нервной системы, а также отказом пациента от выполнения люмбальной пункции, был выполнен анализ крови на развернутое обследование при полиневритах (Скрининг парапротеина, АНФ, АНЦА, анти-ЭНА/ENA и анти-GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GQ1b, GT1b класса IgG/IgM) от 04.12.2019 г:. обнаружены антитела к анти-GM1 (низкое содержание 1+).

Для оценки функционального состояния периферической нервной системы и определения паттерна поражения в декабре 2019 г. была выполнена ЭНМГ — заключение: признаки умеренного аксонального поражения моторных волокон левого большеберцового нерва (рис. 3).

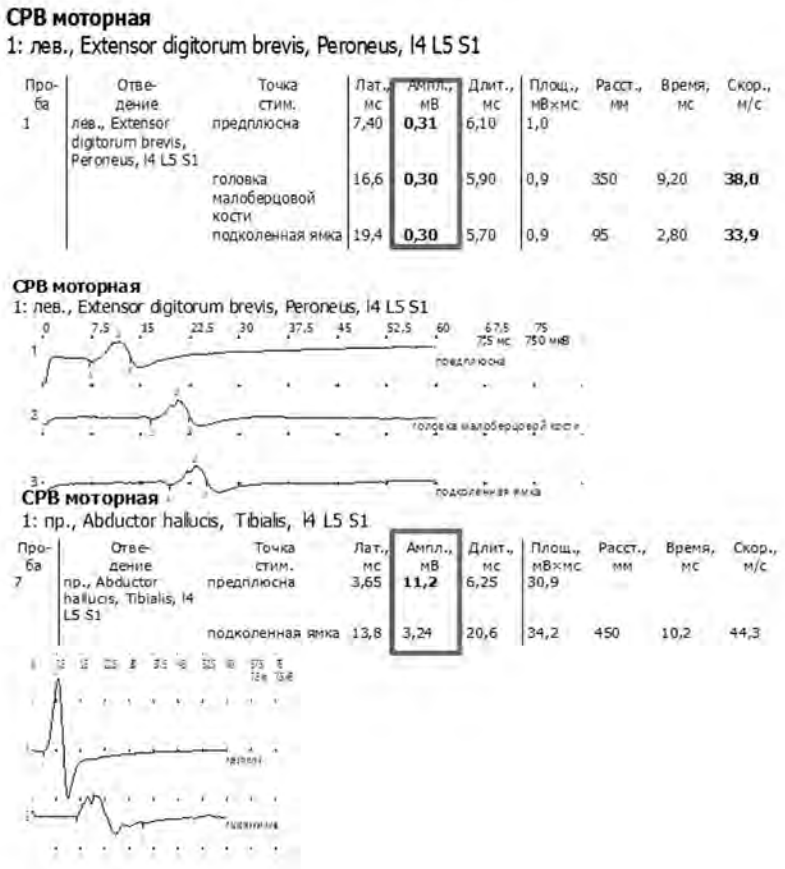
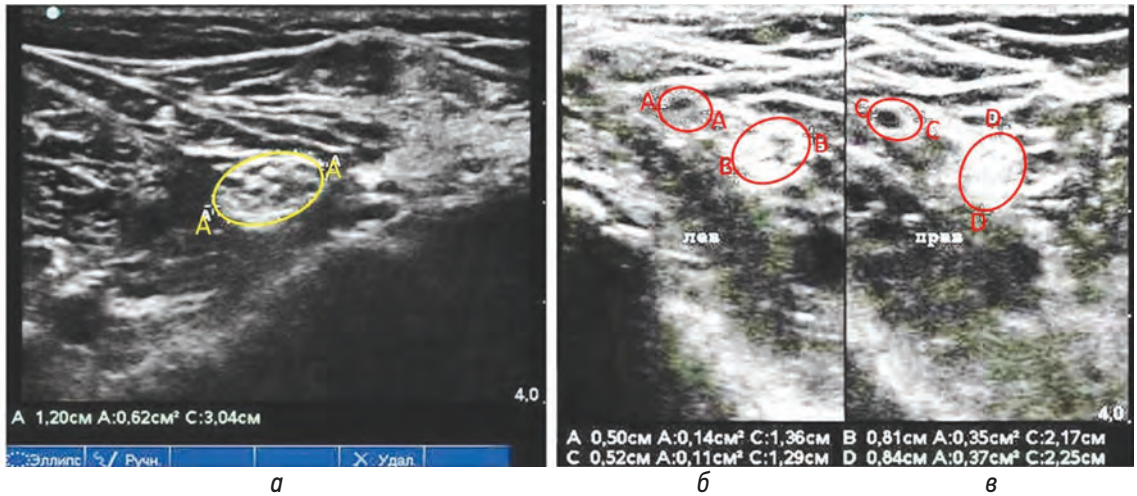


Рис. 3. ЭНМГ — признаки грубого аксонального поражения моторных волокон левого малоберцового нерва



а *б* *в*

Рис. 4. Сонограмма левого седалищного нерва на уровне нижней трети бедра (*а*); сонограмма левого малоберцового и большеберцового нервов на уровне подколенной ямки (*б*); сонограмма правого малоберцового и большеберцового нервов на уровне подколенной ямки (*в*). *Примечание*: *а*) — ППС левого седалищного нерва (эллипс АА); *б*) — ППС левого малоберцового нерва (эллипс АА), ППС левого большеберцового нерва (эллипс ВВ); *в*) — ППС правого малоберцового нерва (эллипс СС); ППС правого большеберцового нерва (эллипс DD)

ЭНМГ — признаки очагового поражения правого большеберцового нерва с формированием блока проведения М-волны II степени (71 %) с m. Abductor hallucis dex. ЭНМГ показатели проведения по нервам верхних конечностей в пределах референсных значений.

В соответствии с протоколом ультразвукового исследования при невропатиях PUEN, нашему пациенту поэтапно было выполнено исследование нервов верхних и нижних конечностей: на первом этапе с целью исключения вероятного диагноза ХВДП проводилась оценка ППС: 1) локтевого нерва на уровне канала Гийона; 2) локтевого нерва на уровне предплечья; 3) лучевого нерва на уровне спирального канала; 4) икроножного нерва. В связи с набранными баллами BUS — 0 баллов (менее 2 баллов), пациенту было выполнено исследование в соответствии со вторым этапом: 1) срединного нерва на уровне предплечья; 2) локтевого нерва на уровне предплечья; 3) большеберцового нерва на уровне лодыжки. В связи с выявлением утолщения левого большеберцового нерва на уровне медиальной лодыжки по данным УЗИ у пациента был диагностированный вероятный диагноз: ММН.

По данным УЗИ нервов верхних и нижних конечностей от декабря 2019 г.: ППС седалищного нерва на уровне нижней трети бедра: слева от 62 до 68 мм^2, справа от 42 до 62 мм^2. Норма: 42,4 + 13,2 мм^2 [11]. Малоберцовый нерв неравномерной толщины, с наибольшим утолщением на уровне подколенной ямки, гипоэхогенный с увеличением отдельных фасцикул. Признаки сдавления на уровне малоберцового канала не определяются. ППС на уровне подколенной ямки: слева от 9 до 16 мм^2, справа от 9 до 11 мм^2. Норма [11]: 8,54 + 2,89 мм^2. Большеберцовый нерв — неравномерной толщины, с наибольшим утолщением на уровне подколенной ямки и медиальной лодыжки, гиперэхогенный с увеличением отдельных гипоэхогенных фасцикул (больше слева). Признаки сдавления не определяются. ППС: слева от 35 до 43 мм^2, справа от 37 до 43 мм^2. Норма [11]: 23,7 + 5,7 мм^2 (рис. 4).

На основании жалоб, данных анамнеза, неврологического осмотра (наличие изолированных признаков поражения периферической нервной системы: отсутствие коленных и ахилловых рефлексов, гипотрофия левой голени, глубокий периферический парез левой стопы, отсутствие нарушений чувствительности), результатов лабораторных методов исследования (обнаружение антител к анти-GM1 в крови), данных ЭНМГ (наличие изолированного поражения моторных волокон нервов нижних конечностей с наличием блоков проведения М волны), результатов УЗИ (локальное утолщение большеберцовых и малоберцовых нервов на уровне подколенной ямки и лодыжек), отсутствием признаков сочетанного поражения верхнего и нижнего мотонейронов, пациенту был изменен диагноз направления и установлена: Мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения. Рекомендовано проведение высокодозной иммуноглобулинотерапии или плазмафереза. В связи с религиозными убеждениями пациент от предложенного лечения отказался, сославшись на переезд за границу.

Особенностями течения ММН у пациента К. являлось медленное течение заболевания, асимметричное вовлечение нижних конечностей, отсутствие возможности проведения люмбальной пункции (в связи с отказом пациента): вначале пациент отмечал слабость в левой нижней конечности, через год после обращения в клинику нервных болезней отметил свисание левой стопы, через 2 года отметил слабость в правой ноге — дистально до 3 баллов. Однако следует отметить, что уже через 3 года от момента обращения при выполнении ЭНМГ (не в клинике

нервных болезней) дополнительно было выявлено вовлечение в патологический процесс моторных волокон левого локтевого нерва на уровне локтевого сгиба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное патофизиологическое понимание специализированных узловых областей (перехватов Ранвье) и связанных с ними аксоглиальных белков растет. Выдвигаются гипотезы об их роли в патогенезе иммуноопосредованной атаки на периферический миелинизированный аксон. В последнее время были выявлены в высоких титрах антитела, направленные против ряда ключевых молекул адгезии как при острых, так и при хронических воспалительных невропатиях. Данные факты дополнили различия в дифференциальной диагностике между аксональными и демиелинизирующими периферическими невропатиями. Ускоренно разрабатываются новые классификации заболеваний, основанные на серопозитивности, улучшенной электрофизиологической и ультразвуковой классификации и идентификации предполагаемых основных патологических мишеней и механизмов [4, 7, 10].

Эти схемы дифференциации способствуют улучшению диагностики и прогнозирования, а также таргетной терапии, направленной против определенных процессов заболевания. В настоящий момент основная задача — разработать оптимальные методы обнаружения антител для установления критических патологических механизмов, действующих у отдельных пациентов [4, 7, 10].

На нашем клиническом примере мы продемонстрировали возможности лабораторно-инструментальных методов диагностики в установлении диагноза и подбора таргетной терапии у пациентов с одной из форм нодопатий — ММН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза не проводилась.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Uncini A., Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2015. Vol. 86, No. 11. P. 1186–1195. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310097

2. Kira J., Yamasaki R., Ogata H. Anti-neurofascin autoantibody and demyelination // Neurochem. Int. 2019. Vol. 130. P. 104360. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.12.011

3. Никитин С.С., Муртазина А.Ф., Дружинин Д.С. Блок проведения возбуждения по периферическому нерву как электрофизиологический феномен: обзор литературы // Нервно-мышечные болезни. 2019. Т. 9, № 1. С. 12–23.

4. Fehmi J., Scherer S.S., Willison H.J., Rinaldi S. Nodes, paranodes and neuropathies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2018. Vol. 89, No. 1. P. 61–71. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315480

5. Koike H., Kadoya M., Kaida K.I., et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2017. Vol. 88, No. 6. P. 465–473. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314895

6. Kira J. Anti-neurofascin 155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy/combined central and peripheral demyelination: Strategies for diagnosis and treatment based on the disease mechanism // Front. Neurol. 2021. Vol. 12. P. 12. DOI: 10.3389/fneur.2021.665136

7. Roggenbuck J.J., Boucraut J., Delmont E., et al. Diagnostic insights into chronic-inflammatory demyelinating polyneuropathies // Ann. Transl. Med. 2018. Vol. 6 (17). P. 337. DOI: 10.21037/atm.2018.07.34

8. Vizcarra J., Harrison T., Garcia-Santibanez R. Update on Nodopathies of the Peripheral Nerve // Current Treatment Options in Neurology. 2021. Vol. 23, No. 8. P. 25. DOI: 10.1007/s11940-021-00683-3

9. Sokmen O., Demirci M., Tan E. A case with Neurofascin-155 IgG antibody-associated combined central and peripheral demyelination: Successfully treated with anti-CD20 monoclonal antibody // Clin. Neurol. Neurosurg. 2021. Vol. 210. P. 106961. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106961

10. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Haghikia A., et al. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies // Muscle & Nerv. 2016. Vol. 54, No. 5. P. 864–871. DOI: 10.1002/mus.25138

11. Наумова Е.С., Никитин С.С., Дружинин Д.С. Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. Т. 11, № 1. С. 55–61.

REFERENCES

1. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(11): 1186–1195. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310097

2. Kira J, Yamasaki R, Ogata H. Anti-neurofascin autoantibody and demyelination. *Neurochem. Int.* 2019;130:104360. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.12.011

3. Nikitin SS, Murtazina AF, Druzhinin DS. Block of excitation conduction along the peripheral nerve as an electrophysiological phenomenon: a review of the literature. *Neuromuscular diseases*. 2019;9(1):12–23.

4. Fehmi J, Scherer SS, Willison HJ, Rinaldi S. Nodes, paranodes and neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(1):61–71. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315480

5. Koike H, Kadoya M, Kaida KI, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(6):465–473. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314895
6. Kira J. Anti-neurofascin 155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy/combined central and peripheral demyelination: Strategies for diagnosis and treatment based on the disease mechanism. *Front Neurol.* 2021;12:12. DOI: 10.3389/fneur.2021.665136
7. Roggenbuck JJ, Boucraut J, Delmont E, et al. Diagnostic insights into chronic-inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):337. DOI: 10.21037/atm.2018.07.34
8. Vizcarra J, Harrison T, Garcia-Santibanez R. Update on Nodopathies of the Peripheral Nerve. *Current Treatment Options in Neurology.* 2021;23(8):25. DOI: 10.1007/s11940-021-00683-3
9. Sokmen O, Demirci M, Tan E. A case with Neurofascin-155 IgG antibody-associated combined central and peripheral demyelination: Successfully treated with anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;210:106961. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106961
10. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Haghikia A, et al. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle & Nerv.* 2016;54(5):864–871. DOI: 10.1002/mus.25138
11. Naumova ES, Nikitin SS, Druzhinin DS. Quantitative sonographic characteristics of peripheral nerves in healthy subjects. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(1):55–61. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Альберт Ренатович Булатов,** канд. мед. наук, преподаватель кафедры нервных болезней; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: 0000-0001-7180-4389; eLibrary SPIN: 1626-8400;
Author ID: 908454; e-mail: albert_br@mail.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор, заместитель начальника кафедры и клиники нервных болезней;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845;
Author ID: 644711; Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016;
Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Сергей Николаевич Бардаков, канд. мед. наук, преподаватель кафедры нервных болезней;
ORCID: 0000-0002-3804-6245; eLibrary SPIN: 2351-4096;
Author ID: 829903; e-mail: epistaxis@mail.ru

Александра Андреевна Бойкова, студентка 4 факультета, 5 курс; eLibrary SPIN: 3191-4308; Author ID: 1192206;
e-mail: saboykova@yandex.ru

Татьяна Андреевна Колесник, студентка 4 факультета, 5 курс; e-mail: taniakolesnik061@mail.ru

Людмила Семеновна Онищенко, канд. биол. наук. научно-исследовательского центра;
ORCID: 0000-0003-3562-1029; eLibrary SPIN: 4985-7683;
Author ID: 696595; Web of Science Researcher ID: I-7566-2016;
Scopus Author ID: 160612003492; e-mail: ludonis1947@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Al'bert R. Bulatov,** Lecturer of the Nervous Diseases Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7180-4389;
eLibrary SPIN: 1626-8400; Author ID: 908454;
e-mail: albert_br@mail.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor the Head of the Department and Clinic of Nervous Diseases;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Head of the Department and Clinic of Nervous Diseases;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845;
Author ID: 644711; Web of Scienece Researcher ID: H-9132-2016;
Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Sergey N. Bardakov, M.D., Ph.D. (Medicine),
Lecturer of the Nervous Diseases Depart;
ORCID: 0000-0002-3804-6245; eLibrary SPIN: 2351-4096;
Author ID: 829903; e-mail: epistaxis@mail.ru

Aleksandra A. Boykova, student of the 4th faculty, 5th year;
eLibrary SPIN: 3191-4308; Author ID: 1192206;
e-mail: saboykova@yandex.ru

Tatyana A. Kolesnik, student of the 4th faculty, 5th year;
e-mail: taniakolesnik061@mail.ru

Lyudmila S. Onishchenko, Ph. D. (Biology),
Scientific Center;
ORCID: 0000-0003-3562-1029; eLibrary SPIN: 4985-7683;
Author ID: 696595; Web of Scienece Researcher ID: I-7566-2016;
Scopus Author ID: 160612-003492; e-mail: ludonis1947@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.853
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar585236
Научная статья

Речевые нарушения при генетически-детерминированных формах эпилепсии у детей. Клинические наблюдения

В.И. Гузева, Ю.А. Еремкина, О.В. Гузева, В.В. Гузева, Д.А. Малеков, В.А. Ведерникова
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ
Актуальность. Речевые нарушения у детей являются одной из актуальных проблем детской неврологии. Речевая функция в детском возрасте уязвима, а ее нарушение имеет целый ряд значимых последствий. Специалисты разных дисциплин сосредоточены на специфических аспектах нарушения речи. Логопеды рассматривают речевые расстройства на основе лингвистических критериев, психологи оценивают психологические особенности детей с нарушениями речи. Бурное развитие генетических исследований, доступность проведения многих молекулярно-генетических тестов, особенно такого метода как секвенирование нового поколения (next generation sequencing), позволило уделить больше внимания изучению генетических аспектов развития речевых нарушений у детей с эпилепсией.
Цель работы. Представить варианты речевых нарушений при генетически-детерминированных формах эпилепсии у детей на основании клинических примеров.
Результаты. В статье проанализировано 3 клинических случая эпилепсии у детей, сочетающиеся с патологией речи (2 мальчика и 1 девочка в возрасте от 2 до 5 лет). Представлены данные анамнеза жизни и заболевания, неврологического осмотра с оценкой речевой функции, результаты генетического исследования, электроэнцефалографического исследования и магнитно-резонансной томографии.
Заключение. Всех пациентов объединяет сочетание речевых нарушений, эпилептических приступов, наличие генетической патологии, которые ответственны за речевую функцию. Данные клинические наблюдения демонстрируют необходимость комплексного, мультидисциплинарного подхода как на этапе ранней диагностики нарушения речевой функции у детей с эпилептическими приступами, так и на этапе дальнейшего лечения таких пациентов.

Ключевые слова: генетика эпилепсии; молекулярно-генетическая диагностика; речевые нарушения; секвенирование нового поколения; синдром Ландау–Клеффнера; эпилепсия; эпилептическая энцефалопатия.

Как цитировать:
Гузева В.И., Еремкина Ю.А., Гузева О.В., Гузева В.В., Малеков Д.А., Ведерникова В.А. Речевые нарушения при генетически-детерминированных формах эпилепсии у детей. Клинические наблюдения // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 437–444. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar585236

Рукопись получена: 19.09.2023 **Рукопись одобрена:** 21.10.2023 **Опубликована:** 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar585236
Research Article

Speech disorders in genetically determined forms of epilepsy in children. Clinical observations

Valentina I. Guzeva, Yulia A. Eremkina, Oksana V. Guzeva, Viktoriya V. Guzeva, Damir A. Malekov, Viktoriya A. Vedernikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Speech disorders in children are one of the pressing problems of child neurology. In recent years, much attention has been paid to studying the genetic aspects of the development of speech disorders in children with epilepsy. Speech function in childhood is vulnerable, and its violation has a number of significant consequences. Specialists from different disciplines focus on specific aspects of speech disorders. Speech therapists consider speech disorders based on linguistic criteria, psychologists evaluate the psychological characteristics of children with speech disorders. The rapid development of genetic research, the availability of many molecular genetic tests, especially such a method as next generation sequencing, allowed us to pay more attention to the study of genetic aspects of the development of speech disorders in children with epilepsy.

AIM: to present options for speech disorders in genetically determined forms of epilepsy in children based on clinical examples.

RESULTS: The article analyzes 3 clinical cases of epilepsy in children, combined with speech pathology (2 boys and 1 girl aged 2 to 5 years). The data of anamnesis of life and disease, neurological examination with assessment of speech function, results of genetic research, electroencephalographic examination and magnetic resonance imaging are presented.

CONCLUSION: All patients are united by a combination of speech disorders, epileptic seizures, and the presence of genetic pathologies that are responsible for speech function. These clinical observations demonstrate the need for a comprehensive, multidisciplinary approach both at the stage of early diagnosis of speech impairment in children with epileptic seizures and at the stage of further treatment of such patients.

Keywords: epilepsy; epileptic encephalopathy; genetics of epilepsy; Landau–Kleffner syndrome; molecular genetic diagnostics; next generation sequencing; speech disorders.

To cite this article:
Guzeva VI, Eremkina YuA, Guzeva OV, Guzeva VV, Malekov DA, Vedernikova VA. Speech disorders in genetically determined forms of epilepsy in children. Clinical observations. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):437–444. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar585236

Received: 19.09.2023 **Accepted**: 21.10.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Речевая функция является ключевой для развития мышления ребенка и интеллекта в целом, поэтому нарушение формирования речи неизбежно влечет за собой отставание в развитии мышления, нарушение общения и социализации, возникновение поведенческих нарушений и школьную неуспеваемость [1, 2].

Нарушения речи могут быть вызваны различными причинами и представляют собой сенсорные или моторные нарушения речи или и то и другое вместе.

Опубликованы результаты исследования, в котором выявлена высокая частота нарушений моторной речи у детей с эпилепсией. Дизартрия явилась наиболее частым диагнозом. Сравнение групп показало, что у детей с известной этиологией приступов больше атипичных двигательных речевых особенностей и более низкие языковые баллы, чем у детей с идиопатическими приступами [3, 4].

В последние годы привлекает внимание роль генетических факторов в формировании нарушений развития речи. В число генов, которые могут детерминировать отставание речевого развития, входят FOXP1 (на хромосоме 3p14), CNTNAP2 (7q36), ATP2C2 (16q24), CMIP (16q24), SETBP1 (18q12.3), NRXN1 (2p13.3), TM4SF20 (2q36.3), SRPX2 (Xq22.1), KIAA0319 (6p22.2). Особая роль отводится FOXP2 на хромосоме 7q31. Считается, что этот ген одновременно контролирует как усвоение и применение грамматических языковых правил, так и речевую моторику — движения мышц языка, губ, гортани [5].

Речевые нарушения чаще проявляются у пациентов с атипичной роландической эпилепсией, доброкачественными затылочными эпилепсиями, синдромом Панайотопулоса с ранним началом и типом Гасто с поздним началом, синдромом Ландау–Клеффнера, синдромом непрерывной спайк-волны во время сна, GRIN2A эпилепсией-афазией [6, 7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

В психоневрологическое отделение Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета поступил мальчик 2 года 9 мес с жалобами на задержку психомоторного развития (не сидит, не встает, не ходит, не разговаривает), размашистые движения рук, эпилептические приступы.

Анамнез жизни: ребенок от 4-й беременности, протекавшей на фоне угрозы выкидыша в 16 нед, анемии. Роды 2-е, срочные, отмечалась гипоксия в родах. Вес — 3400 г, рост — 55 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Из роддома выписан в срок. В 10 мес проходил курсы физиотерапевтического лечения и массажа в дневном стационаре реабилитационного отделения по поводу темповой задержки моторного развития. Далее наблюдался в поликлинике с диагнозом «детский церебральный паралич, гипотонически-астатическая форма. Задержка психоречевого развития».

Анамнез заболевания: первые приступы наблюдались в 12 мес на фоне соматического здоровья в виде обмяканий, сопровождавшихся позывом на рвоту, иногда рвотой, с вегетативной симптоматикой (бледность, потливость), купировались самостоятельно. Длительность пароксизма до 5 мин с частотой 1–2 раза в мес. Статусного течения приступов, фебрильных приступов не отмечалось. По первым результатам ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторирования с ночным сном эпилептиформной активности не регистрировалось. Назначена противоэпилептическая терапия окскарбамаземинoм.

На момент осмотра: соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе тетрапарез до 3 баллов. Глубокие сухожильные рефлексы высокие, с расширением рефлексогенных зон, симметричные, положительные патологические рефлексы (рефлексы Бабинского, Россолимо). Мышечный тонус изменен по экстрапирамидному типу. Интенционный тремор и элементы динамической атаксии. Голову удерживает кратковременно, слуховое и зрительное сосредоточение есть. Не сидит, не переворачивается. Гуление. Навыки опрятности не сформированы. Базисная терапия на момент осмотра окскарбамазепин 32 мг/кг/сут.

По результатам проведенного обследования клинический и биохимический анализы крови без патологии. Электрокардиограмма (ЭКГ) — синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 107 уд./мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Электроэнцефалография: фоновый паттерн деформирован. Региональные эпилептиформные изменения — редуцированные комплексы острая-медленная волна бифронтально.

Электронейромиография: патологии не выявлено.

МРТ головного мозга 1,5 Тс: Умеренно выраженный перивентрикулярный глиоз (данные МРТ головного мозга представлены на рис. 1).

Генетическое обследование: исключены болезни обмена. При проведении секвенирования ДНК «Большая неврологическая панель» в лаборатории «Геномед» выявлена мутация в гене STXBP1, подтвержденная секвенированием по Сэнгеру.

На основании клинико-анамнестических данных, результатов проведенного обследования установлен диагноз: энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, ассоциированная с мутацией в гене STXBP1. Тетрапарез. Атаксический синдром. Грубая задержка психомоторного и речевого развития.

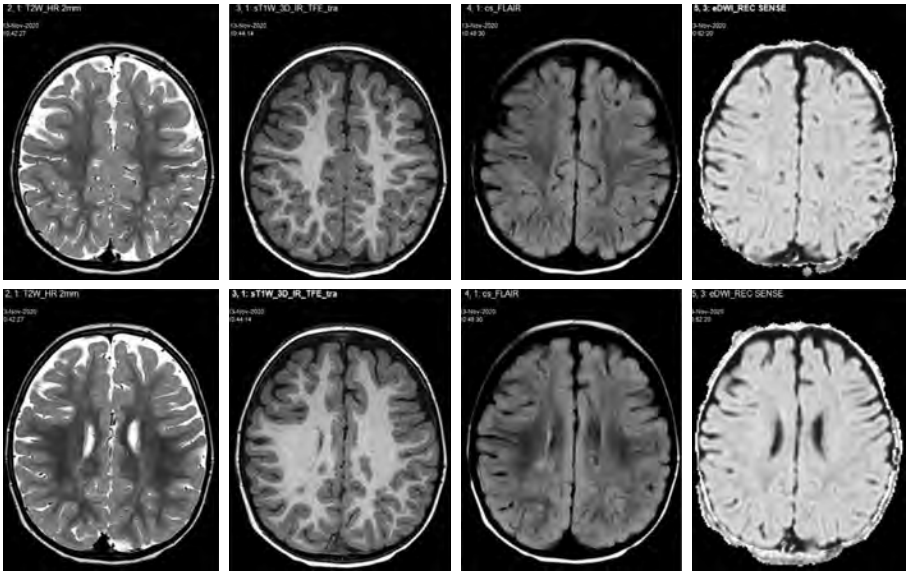


Рис. 1. МРТ головного мозга 1,5 Тс пациента (режимы T2W, T1W, FLAIR, DWI): умеренно выраженный перивентрикулярный глиоз

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Мальчик 4 года 5 мес с жалобами на задержку в развитии, эпилептические приступы во время ночного сна в виде вздрагиваний.

Анамнез жизни: ребенок от 4-й беременности (1-я — дочь 11 лет, структурная эпилепсия; 2-я — дочь 10 лет, легкая форма ДЦП; 3-я — сын 7 лет, здоров). Данная беременность от другого брака, первые 3 ребенка от 1-го брака. Беременность протекала без особенностей. Роды на 38-й нед гестационного срока. Вес при рождении 3351 г и рост 51 см. Отмечалась гипоксия в родах (трехкратное обвитие пуповины вокруг шеи), оценка состояния по шкале Апгар 8/8 баллов.

Голову держит с 6 мес, сел в 12 мес, попытки встать в 1 год 7 мес, первые слова к 4 годам. Лекарственной и пищевой аллергии нет. Черепно-мозговые травмы отрицаются. Выполнена аденотомия в 2019 г. В анамнезе пневмония, COVID-инфекция в тяжелой форме (находился на кислородной поддержке), бронхит. Состоит на диспансерном учете у офтальмолога по поводу частичной атрофии дисков зрительных нервов обоих глаз, косоглазия; на учете у гастроэнтеролога — белково-энергетическая недостаточность.

Наследственность: у тети по линии матери 3 ребенка с эпилепсией, 2 из них умерли от сердечной недостаточности во время эпилептического статуса.

Дебют приступов в 1 мес. Частота до 5 раз в сут. Приступы в виде падения, тонического напряжения, дрожания длительностью 1–5 мин. В анамнезе серийное течение, атонические приступы, приступы в виде замираний. Неоднократно проводилась коррекция противоэпилептической терапии (положительный эффект при приеме клоназепама, этосуксемида)

На момент осмотра: соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе: в контакт не вступает, интерес к осмотру не проявляет, возбудим, может ударить. Навыки самообслуживания и опрятности не сформированы. Сходящееся альтернирующее косоглазие. Дизартрия. Диффузная мышечная гипотония. Ходьба с поддержкой, единичные самостоятельные шаги с широкой базой опоры. Быстро ползает на четвереньках.

Понимание обращенной речи избирательное, ситуативное, на уровне бытовых знакомых инструкций, просьб, требуется повторение, жестовое подкрепление. Экспрессивная речь: слова, простые предложения (1–3 слова) аграмматичные на фоне нарушенного фонематического восприятия, артикуляционной диспраксии.

Базисная терапия: фенобарбитал 75 мг/сут (4,6 мг/кг/сут), клобазам 17,5 мг/сут (1 мг/кг/сут), этосуксимид 500 мг/сут (31 мг/кг/сут).

Результаты проведенного обследования: клинический, биохимический анализы крови без патологии; ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 123 уд./мин. Нормальное положение электрической оси. Нарушение процессов реполяризации по нижней стенке левого желудочка

Электроэнцефалография: очаговых изменений и эпилептиформной активности не выявлено.

Элекронейромиография: достоверных признаков поражения моторных и сенсорных волокон нижних конечностей не зарегистрировано.

УЗИ органов брюшной полости без эхоструктурной патологии.

УЗИ мышц и нервов верхних и нижних конечностей без признаков их патологии.

МРТ головного мозга 1,5 Тс: без структурных изменений (рис. 2).

Консультирован психологом: общие представления об окружающем мире снижены в соответствии с возрастными требованиями. Внимание неустойчивое, отмечаются сложности с усидчивостью. Присутствуют сложности с произвольным переключением внимания. Способности

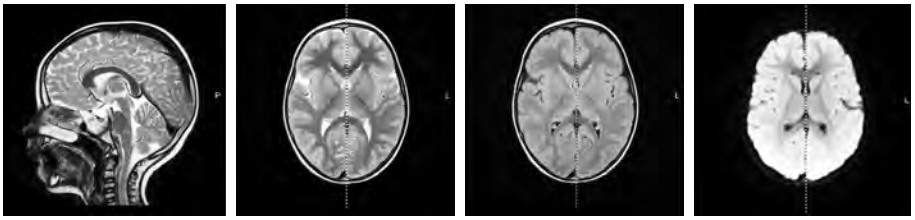


Рис. 2. МРТ головного мозга 1,5 Тс пациента (режимы T2W, T1W, FLAIR, DWI): без структурных изменений

к обобщению и выделению существенных признаков снижены. Уровень понимания смысла причинно-следственных отношений снижен. Саморегуляция и контроль значительно снижены. Присутствуют интенсивные негативные эмоциональные реакции в ситуации, когда не может получить желаемое.

Генетическое обследование: исключены болезни обмена. Методом секвенирования экзома выявлены патологические варианты генов *FOXP2*, *COL1A2*, *OPA1*. В дальнейшем проведено секвенирование по Сэнгеру, что подтвердило изменение нуклеотидной последовательности в гене *FOXP2*.

На основании клинико-анамнестических данных, результатов проведенного обследования установлен диагноз: генетически детерминированная эпилепсия. Синдром атаксии и мышечной гипотонии в структуре генетической патологии. Задержка психоречевого развития системного характера с несформированностью когнитивного, вербального и регуляторного компонентов. Сходящееся альтернирующее косоглазие. Дизартрия.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 3

Девочка 5 лет с жалобами на полную утрату сформированной речи и эпилептические приступы.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й нормально протекавшей беременности. Роды на 39-й нед гестационного срока, без осложнений. Вес при рождении 3700 г, рост — 52 см, оценка состояния по шкале Апгар 9/9 баллов. Росла и развивалась по возрасту. Наследственность по эпилепсии не отягощена.

Анамнез заболевания: в возрасте 4 лет 11 мес впервые в жизни развился генерализованный судорожный приступ на фоне соматического благополучия. В течение 3 последующих месяцев отмечался постепенный регресс речевого, моторного развития с нарушением понимания обращенной речи. Результаты первой элекроэнцефалографии (декабрь 2021 г.): выявлена эпилептиформная активность. Назначен леветирацетам 43 мг/кг/сут. Объективно девочка активная, на вопросы не отвечала (фразовой речи нет, эмоциональные слоговые мычания), задания выполняла по подражанию. Очаговой патологии не выявлено.

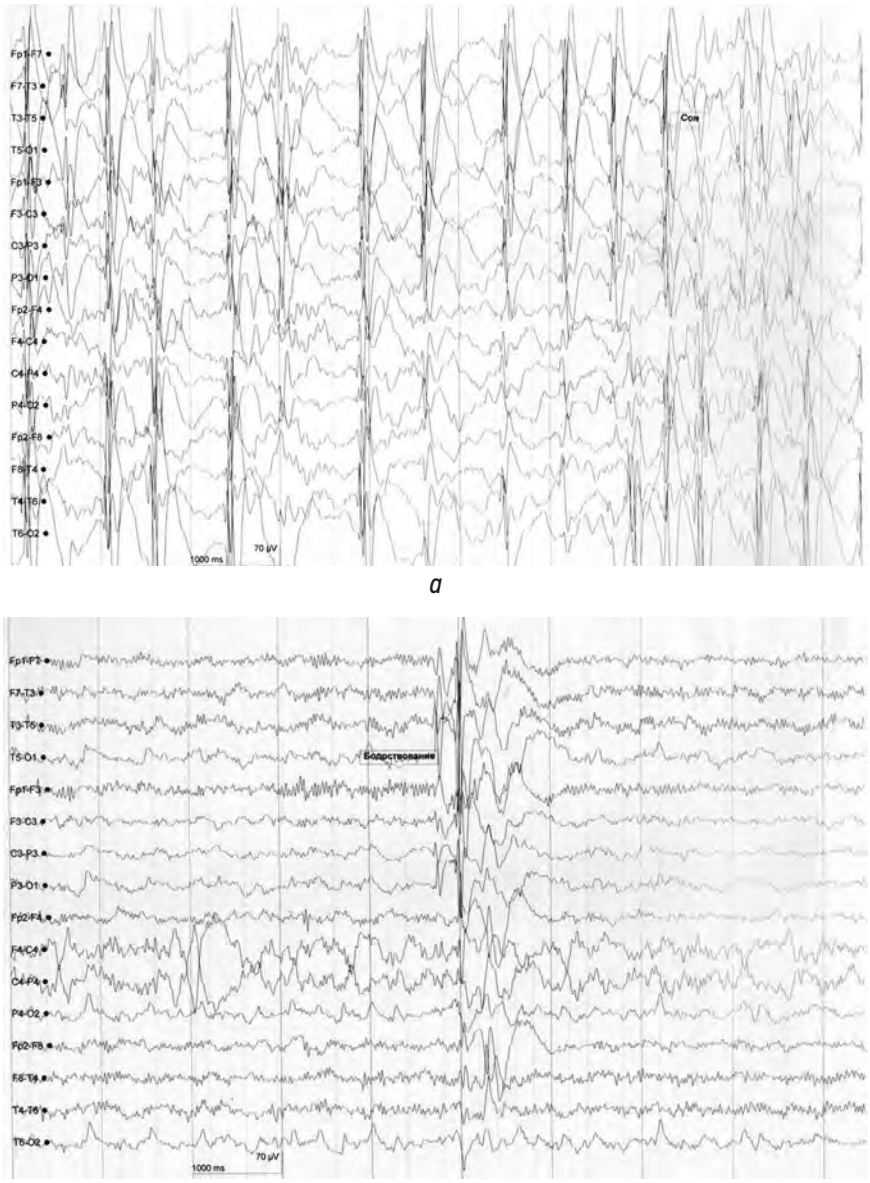
МРТ головного мозга: картина локального участка структурных изменений субкортикального белого вещества медиальной коры парасагиттальных отделов лобно-теменной области левой гемисферы с нечеткостью кортико-модулярной демаркации. Не исключены проявления кортикальной фокальной дисплазии.

Видео-ЭЭГ-мониторирование: возрастной ритм замедлен, деформирован. Эпилептиформная активность на фоновой ЭЭГ в виде продолженной диффузной: комплексы острая волна – медленная волна с преобладанием в лобно-височных областях обоих полушарий. Сон и бодрствование слабо дифференцированы. В состоянии сна регистрируется регулярная диффузная эпилептиформная активность: высокоамплитудные комплексы острая волна – медленная волна до 90–100 % во всех стадиях сна (рис. 3 *а*, *б*).

Генетическое обследование: секвенирование экзома патологии не выявило, при выполнении секвенирования генома обнаружен патогенный вариант CNKSR2 в гетерозиготном состоянии.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов проведенного обследования установлен диагноз «эпилептическая энцефалопатия (синдром Ландау–Клеффнера). Системное недоразвитие речи среднетяжелой степени. Сенсомоторная афазия».

В связи с неэффективностью леветирацетама произведена его замена на препарат вальпроевой кислоты. Проведен курс гормональной терапии: преднизолон 3 мг/кг в/м № 1, 2 мг/кг в/м № 3 с дальнейшим переходом на таблетированную форму 2 мг/кг/сут в течение 1 мес с последующим постепенным снижением дозировки. Регулярные занятия с логопедом-дефектологом. На фоне комплексной терапии у девочки отмечалась положительная динамика в психоречевом развитии (понимание обращенной речи на предикативном уровне сформированности; однако не понимает сложные логико-грамматические обороты, выражающие временные, пространственные отношения, обобщающими понятиями владеет, подбирает антонимы средне-тяжелой степени — один на слово-стимул; лексический запас недостаточный относительно возрастной нормы, допускает ошибки грамматического оформления речи: при словообразовании (притяжательных, относительных прилагательных) и элекроэнцефалографически (отсутствие эпилептиформной активности во время бодрствования, снижение индекса представленности (90–100 –> 20–40 %) и распространенности эпилептиформной активности во время сна).



а

б

Рис. 3. Электроэнцефалограмма пациентки: *а* — комплексы острая волна – медленная волна с преобладанием в лобно-височных областях обоих полушарий во время бодрствования; *б* — регулярная диффузная эпилептиформная активность высокоамплитудные комплексы острая волна – медленная во время сна

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения речи у детей с эпилепсией коррелируют с выраженностью структурных поражений головного мозга, курабельностью эпилепсии, длительностью эпилептиформной активности, осложнениями лекарственной терапии, различными генетическими вариантами или их сочетанием.

В настоящее время назрела необходимость разработки и внедрения единых диагностических подходов речевых расстройств у детей раннего и дошкольного возраста, в том числе с эпилепсией, что, в свою очередь, позволит проводить детям своевременную коррекцию противоэпилептической терапии в комплексе с психолого-педагогической и логопедической помощью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральное руководство по детской неврологии / Под ред. проф. В.И. Гузевой. СПб.: Валетудо, 2023.
2. Макаров И.В., Емелина Д.А. Нарушения речевого развития у детей // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27, № 4. С. 101–105.
3. Allison K., Stoeckel R., Olsen E., et al. Motor speech phenotypes in children with Epilepsy: preliminary findings // American Journal of Speech-Language Pathology. 2023. Vol. 32, No. 4S. P. 1912–1922. DOI: 10.1044/2022_AJSLP-22-00176
4. Shriberg L.D., Kwiatkowski J., Mabie H.L. Estimates of the prevalence of motor speech disorders in children with idiopathic speech delay // Clinical Linguistics Phonetics. 2019. Vol. 33, No. 8. P. 679–706. DOI: 10.1080/02699206.2019.1595731
5. Заваденко Н.Н. Расстройства развития речи у детей: ранняя диагностика и терапия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 12. С. 119–125. DOI: 10.17116/jnevro2016116121119-125
6. Гузева В.И., Охрим И.В., Еремкина Ю.А. Когнитивные нарушения у ребенка с атипичной роландической эпилепсией. Клиническое наблюдение // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022. Т. 67, № 4. С. 273–274.
7. Rudolf G., de Bellescize J., de Saint Martin A., et al. Exome sequencing in 57 patients with self-limited focal epilepsies of childhood with typical or atypical presentations suggests novel candidate genes // Europen Journal of Paediatric Neurology. 2020. Vol. 27. P. 104–110. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.05.003

REFERENCES

1. Guzeva VI, ed. *Federal guidelines for pediatric neurology*. Saint Petersburg: Valetudo Publ.; 2023. (In Russ.)
2. Makarov IV, Emelina DA. Developmental language disorders in children. *Social and clinical psychiatry*. 2017;27(4):101–105. (In Russ.)
3. Allison K, Stoeckel R, Olsen E, et al. Motor speech phenotypes in children with Epilepsy: preliminary findings. *American Journal of Speech-Language Pathology*. 2023;32(4S):1912–1922. DOI: 10.1044/2022_AJSLP-22-00176
4. Shriberg LD, Kwiatkowski J, Mabie HL. Estimates of the prevalence of motor speech disorders in children with idiopathic speech delay. *Clinical Linguistics Phonetics*. 2019;33(8):679–706. DOI: 10.1080/02699206.2019.1595731
5. Zavadenko NN. Speech disorders in children: early diagnosis and treatment. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(12):119–125. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2016116121119-125
6. Guzeva VI, Okhrim IV, Eremkina YuA. Cognitive impairment in a child with atypical rolandic epilepsy. Clinical observation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2022;67(4):273–274. (In Russ.)
7. Rudolf G, de Bellescize J, de Saint Martin A, et al. Exome sequencing in 57 patients with self-limited focal epilepsies of childhood with typical or atypical presentations suggests novel candidate genes. *Europen Journal of Paediatric Neurology*. 2020;27:104–110 DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.05.003

ОБ АВТОРАХ

***Юлия Анатольевна Еремкина**, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-7712-1754; eLibrary SPIN: 7287-9458; Author ID: 1038642; Scopus Author ID: 57222508483; e-mail: uliahromcova@gmail.com

Валентина Ивановна Гузева, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; ORCID: 0009-0002-3493-1041; eLibrary SPIN: 1097-5673; Author ID: 305452; Scopus Author ID: 6603635189; e-mail: viktoryka@mail.ru

Оксана Валентиновна Гузева, докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; ORCID: 0000-0002-3639-4860; Author ID: 837456; Scopus Author ID: 21742770700; e-mail: oksanadoc@bk.ru

Виктория Валентиновна Гузева, докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; ORCID: 0009-0000-7834-3300; eLibrary SPIN: 5542-8975; Author ID: 837185; Scopus Author ID: 58445207000; e-mail: viktoryka@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Yulia A. Eremkina**, Assistant at the Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department; address: 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-7712-1754; eLibrary SPIN: 7287-9458; Author ID: 1038642; Scopus Author ID: 57222508483; e-mail: uliahromcova@gmail.com

Valentina I. Guzeva, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, the Head of the Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department; ORCID: 0009-0002-3493-1041; eLibrary SPIN: 1097-5673; Author ID: 305452; Scopus Author ID: 6603635189; e-mail: viktoryka@mail.ru

Oksana V. Guzeva, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, the Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department; ORCID: 0000-0002-3639-4860; Author ID: 837456; Scopus Author ID: 21742770700; e-mail: oksanadoc@bk.ru

Viktoriya V. Guzeva, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, the Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department; ORCID: 0009-0000-7834-3300; eLibrary SPIN: 5542-8975; Author ID: 837185; Scopus Author ID: 58445207000; e-mail: viktoryka@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Дамир Асиятович Малеков, ORCID: 0000-0002-1358-4725; eLibrary SPIN: 8804-4630; Author ID: 843808; Scopus Author ID: 843808; e-mail: d.a.malekov@gmail.com

Виктория Александровна Ведерникова, ORCID: 0009-0007-2326-5326; eLibrary SPIN: 7537-9970; Author ID: 1210173; e-mail: vikochka.spb@mail.ru

AUTHORS' INFO

Damir A. Malekov, ORCID: 0000-0002-1358-4725; eLibrary SPIN: 8804-4630; Author ID: 843808; Scopus Author ID: 843808; e-mail: d.a.malekov@gmail.com

Viktoriya A. Vedernikova, ORCID: 0009-0007-2326-5326; eLibrary SPIN: 7537-9970; Author ID: 1210173; e-mail: vikochka.spb@mail.ru

УДК 616.8-009.83
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar607448
Научная статья

Эпилепсия, эпилептома, хирургия (по данным клинического случая)

Е.С. Монгалева, П.А. Любимова, Е.В. Гюлова, Н.О. Деньгина, Г.В. Одинцова
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ
Опухоль-ассоциированная эпилепсия — коморбидное заболевание, обусловленное онкологическим процессом и протекающее с симптоматикой фокальных или билатеральных тонико-клонических судорожных приступов. В данной работе представлен клинический случай опухоль-ассоциированной эпилепсии у женщины 36 лет, госпитализированной из-за частых генерализованных приступов с фокальным началом, фармакорезистентным течением заболевания. Из анамнеза известно, что первый эпилептический приступ возник в возрасте 23 лет ночью во время сна, проявлялся тоническими судорогами с поворотом головы вправо, нарушением сознания. Принимала ламотриджин, лакосамид с периодами контроля приступов, однако стойкой ремиссии достигнуто не было. Наличие заболевания значительно нарушало трудовую деятельность, качество жизни пациентки и ее социализацию, что привело к развитию депрессивного расстройства. При проведении магнитно-резонансной томографии обнаружены структурные изменения в медиобазальных отделах правой височной доли — ганглиоглиома. При проведении ПЭТ-КТ — признаки метаболически активной опухолевой ткани в правой височной области. На основе полученных данных подтверждена роль ганглиоглиомы в этиологии эпилепсии. Пациентке проведена селективная резекция этой зоны. К моменту выписки из стационара на 10-й день после оперативного вмешательства общее состояние полностью восстановилось, генерализованных приступов в послеоперационном периоде не отмечалось. При оценке катамнеза однократно возникла изолированная аура. Данное оперативное вмешательство улучшило общее состояние пациентки, снизило выраженность аффективных нарушений. Благодаря развитию современной нейрохирургии, когнитивные функции остались сохранны несмотря на длительный стаж заболевания. Таким образом, опухоль-ассоциированные эпилепсии, обусловленные эпилептомами, характеризуются фармакорезистентностью. Медикаментозное лечение не дает устойчивого эффекта, течение заболевания сопровождается рецидивами приступов. Оперативное лечение является методом выбора.

Ключевые слова: ганглиоглиома; нейрохирургия; опухоль-ассоциированная эпилепсия; социальная дезадаптация; фармакорезистентность; эпилепсия; эпилептома.

Как цитировать:
Монгалева Е.С., Любимова П.А., Гюлова Е.В., Деньгина Н.О., Одинцова Г.В. Эпилепсия, эпилептома, хирургия (по данным клинического случая) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 445–450. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar607448

Рукопись получена: 12.10.2023 **Рукопись одобрена**: 21.10.2023 **Опубликована**: 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar607448
Research Article

Epilepsy, epileptoma, surgery (based on clinical case data)

Ekaterina S. Mongaleva, Polina A. Lyubimova, Ekaterina V. Gyulova, Nina O. Den'gina, Galina V. Odintsova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Tumor-associated epilepsy is a comorbid disease with focal symptoms or focal, bilateral tonic-clonic seizures. This paper presents the case of a 36-year-old woman hospitalized due to frequent generalized seizures with focal onset and marked pharmacoresistance. The first epileptic seizure occurred at the age of 23 at night during sleep, manifested by tonic seizures with turning of the head to the right, impaired consciousness. The patient took lamotrigine and lacosamide, which resulted in remissions, but freedom from seizures was not achieved. MRI revealed structural changes in the medio-basal regions of the right temporal lobe. PET-CT revealed signs of metabolically active tumor tissue in the right temporal region.Based on the findings, it was concluded that the patient had a ganglioglioma. The patient underwent selective resection of the area of structural changes in the basal parts of the right temporal lobe. By the time of her discharge from the hospital on the 10th day after the surgical intervention, her general condition had fully recovered, no generalised seizures were noted in the postoperative period. During the evaluation of the catamnesis, an isolated aura occurred once. The presence of the disease significantly impaired the patient's work activity, quality of life and socialisation and led to a depressive episode. This surgical intervention significantly reduced the patient's quality of life. Thus, tumor-associated epilepsies caused by epileptomas are characterized by pharmacoresistance. Drug treatment did not have a stable effect and the course of the disease was accompanied by a recurrence of seizures. Surgical treatment is the method of choice. With the development of modern neurosurgery, cognitive functions could be preserved despite the long history of the disease.

Keywords: epileptoma; epilepsy; ganglioglioma; neurosurgery; pharmacoresistance; social disadjustment; tumor-associated epilepsy.

To cite this article:
Mongaleva ES, Lyubimova PA, Gyulova EV, Den'gina NO, Odintsova GV. Epilepsy, epileptoma, surgery (based on clinical case data). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):445–450. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar607448

Received: 12.10.2023 **Accepted**: 21.10.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хирургия эпилепсии — активно развивающееся направление в эпилептологии последних лет [1]. Развитие новых хирургических методов расширяет возможности лечения, снижает риски оперативных вмешательств [2, 3]. Произошедшее в последнее время обновление основных понятий в эпилептологии обеспечило дополнительные возможности в лечении эпилепсии, приняты основные определения: практическое определение эпилепсии, эпилептического статуса, фармакорезистентной эпилепсии; обновлены классификации эпилепсий и эпилептических приступов, эпилептических синдромов [4–7].

В настоящее время прогресс в развитии нейрохирургии эпилепсии распространяется также на нефармакорезистентные формы заболевания, формируя направление ранней хирургии эпилепсии [8].

Раннее хирургическое лечение особенно актуально для опухоль-ассоциированных форм эпилепсии.

Опухоль-ассоциированные эпилепсии можно условно разделить на две группы: первая — с преобладанием клинической картины опухоли и вторая — с ведущей симптоматикой эпилепсии [9].

Для новообразований с высоким риском эпилептогенности в 2014 г. введен термин «эпилептома», патогенетическими вариантами которого являются дизэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли и ганглиоглиомы. Опухоль-ассоциированная эпилепсия — коморбидное заболевание, обусловленное онкологическим процессом и протекающее с симптоматикой фокальных или билатеральных тонико-клонических судорожных приступов. Особенностью течения пароксизмального синдрома при данной патологии является выраженная фармакорезистентность, что важно понимать эпилептологам в детской практике и при работе со взрослым населением, так как заболевание часто дебютирует в подростковом и юношеском возрасте [10].

Тяжесть заболевания с позиции эпилептологии и нейроонкологии оценивается различно. С позиции нейроонкологии эпилептомы отличаются низкой пролиферативной активностью. С позиции эпилептологии эпилепсии, обусловленные эпилептомами, характеризуются фармакорезисентностью. В такой ситуации важна оценка тяжести заболевания по тяжести ведущего симптома, что и должно определять лечебную тактику.

Представленный клинический случай показывает важность и возможности раннего хирургического лечения.

Цель — представить на клиническом примере особенности клинического течения опухоль-ассоциированной эпилепсии и тактику хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте (РНХИ) им. проф. А.Л. Поленова по плану Государственного задания № 122011900530-8 «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией» в 2023 г. Описаны клинический случай динамики эпилепсии, обусловленной ганглиоглиомой, и тактика хирургического лечения. В работе представлены наблюдение эпилепсии у женщины 36 лет, госпитализированной из-за частых генерализованных приступов с фокальным началом, фармакорезистентностью, и тактика хирургического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический случай

Пациентка К., 36 лет, поступила в нейрохирургическое отделение № 2 (зав. отделением канд. мед. наук В.Г. Нездоровина) в апреле 2023 г. с жалобами на приступы несистемного головокружения с последующим падением, утратой осознанности, адверсией головы влево, двусторонними судорогами, различной частоты — от одного-двух до нескольких раз в месяц (максимальное количество указать затрудняется ввиду снижения памяти, дневник приступов не ведет).

Со слов пациентки, первый приступ случился в 2010 г. в возрасте 23 лет, ночью во время сна, проявлялся тоническими судорогами с поворотом головы вправо, нарушением сознания. В связи с возникшими жалобами обратилась к неврологу, которым был назначен ламотриджин (дозировку уточнить затрудняется). На фоне приема препарата следующие два года приступов не отмечалось. В 2012 г. родила мальчика. Во время грудного вскармливания у ребенка развилась тяжелая аллергическая реакция, в связи с чем препарат был отменен. В течение 2012 г. сообщила о двух приступа с аналогичным развитием, постприступный период описывала как длительное и тяжелое состояние слабости, снижения физической и умственной активности. В течение 3 лет приступов не отмечалось при возобновлении приема ламотриджина. В 2016 г. возникли приступы с частотой около 3–4 раз в неделю на фоне приема ламотриджина. Самостоятельно обратилась к эпилептологу, для купирования приступов назначен леветирацетам 1500 мг с положительным эффектом — частота приступов снизилась до 1 раза в 1–2 года.

В ноябре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию.

В июле 2021 г. был выполнен видео-ЭЭГ-мониторинг, где в I–II стадии сна обнаружена итнериктальная активность в правых заднелобно-височных отведениях (в структуре периодического замедления вспышки колебаний, схожие с комплексами острая – медленная волна).

С сентября 2022 г. отмечает ухудшение — исчезла аура, увеличилась частота приступов, их длительность увеличилась до 2 мин, уменьшился межприступный период. На фоне клинического ухудшения произошла потеря работы, существенно снизился общий фон настроения.

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar607448

В декабре 2022 г. выполнила магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга: участок структурных изменений в кортикальных-субкортикальных медиобазальных отделах правой височной доли — более вероятно диэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (DNET). Единичный очаг глиоза в левой и правой височных долях (рис. 1).

С конца марта 2022 г. после консультации с врачом-эпилептологом начала принимать дополнительно лакосамид 150 мг 2 раза в сутки на этапе прехирургической подготовки.

В апреле–мае 2023 г. проходила стационарное лечение в условиях 2-го нейрохирургического отделения Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова, где проведено дополнительное обследование в объеме МРТ, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) головного мозга, с 11С-метионином.

По данным ПЭТ-КТ — признаки метаболически активной опухолевой ткани в правой височной области.

Видео-ЭЭГ-мониторинг — основной ритм по частотным характеристикам соответствует возрастной норме с отчетливым фронто-окципитальным зональным распределением, без особой межполушарной амплитудной асимметрии активности. Сон носил циклический характер, модулирован по фазам и стадиям, физиологические паттерны сна выражены удовлетворительно.

Региональные изменения в височных отделах справа в виде периодического и продолженного иррегулярного тета-дельта замедления активности, на фоне которого регистрировались эпизодические субклинические эпилептиформные разряды комплексов острая – медленная волна. Индекс представленности в записи 1–3 %.

Эпилептических приступов, паттернов эпилептических приступов в ходе исследования не зарегистрировано (рис. 2).

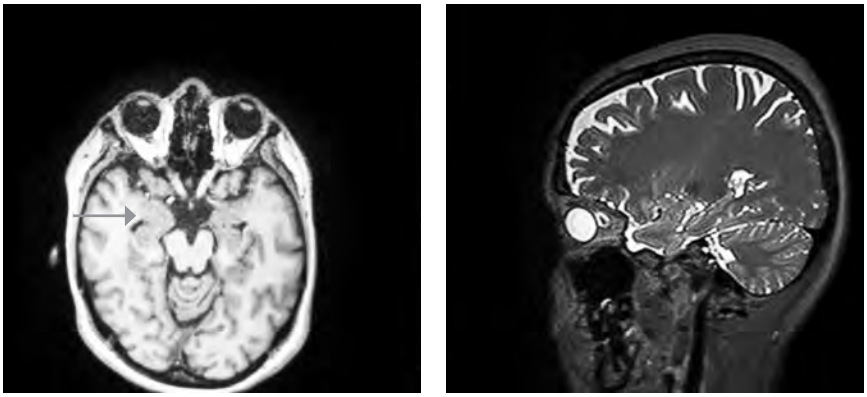


Рис. 1. Участок структурных изменений в кортикальных-субкортикальных медиобазальных отделах правой височной доли — более вероятна DNET. Единичный очаг глиоза в левой височной доле, вероятно, неспецифического резидуального генеза, не выраженного расширения наружного ликворного пространства. В сравнении с МРТ от 2009 г. — без динамики по размерам изменения в правой височной доле

Рис. 2. Региональные изменения в височных отделах справа в виде периодического и продолженного иррегулярного тета–дельта замедления активности, на фоне которого регистрировались эпизодические субклинические эпилептиформные разряды комплексов острая – медленная волна. Индекс представленности в записи 1–3 %

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar607448

На основе полученных данных установлен диагноз «структурная височная эпилепсия (структурные изменения базальных отделов правой височной доли, ганглиоглиома с низкой пролиферативной активностью, высокая степень дифференцировки опухоли), опухоль-ассоциированная, фармакорезистентная, рецидивирующее течение, приступы с комплексным фокальным моторным началом, вторичной генерализацией».

Проведена операция 10.05.2023: краниотомия в правой височной области. Микрохирургическая селективная резекция зоны структурных изменений базальных отделов правой височной доли с применением нейрофизиологического мониторинга и ультразвуковой навигации.

В неврологическом статусе после оперативного вмешательства без очаговой симптоматики, эпилептических приступов не зарегистрировано, субъективно отмечала сонливость в раннем послеоперационном периоде. На момент выписки пациентке рекомендован переход на монотерапию: постоянный прием лакосамида в дозировке 400 мг в сутки и отмена левитирацетама в связи с развившимся депрессивным эпизодом. Для предотвращения возобновления судорог доза лакосамида была увеличена. После выписки из стационара на 10-й день после оперативного вмешательства общее состояние полностью восстановилось, соответствует дооперационному уровню.

Пациентка была приглашена на амбулаторную консультацию для оценки проведенного лечения в долгосрочной перспективе. С ее слов, в июле 2023 г. на фоне физического утомления и яркого освещения (на приеме у офтальмолога) — однократный приступ по типу изолированной ауры, генерализации приступов более не отмечалось.

Несмотря на длительный анамнез заболевания, пациентка когнитивно сохранна (Монреальская когнитивная шкала до операции — 28 баллов, после — 27 баллов), имеет 2 высших образования, есть муж и здоровый ребенок. Однако наличие заболевания значительно нарушало качество жизни пациентки и ее социализацию. Выраженная тревожность в связи с внезапным началом приступов вынудила пациентку уйти с работы. Во время нахождения в отделении была консультирована психиатром, установлен диагноз «депрессивный эпизод средней степени», в связи с чем пациентке назначен эсциталопрам в дозировке 10 мг и рекомендована психотерапия в амбулаторных условиях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный случай представляет особый интерес, демонстрирует редкую патологию в этиологии эпилепсии, сложности диагностики и тактики ведения. Особенностью случая является поздний для эпилептом дебют эпилепсии.

При обращениях с жалобами на рецидивы приступов не рекомендовалось проведение хирургического лечения, что в дальнейшем привело к ухудшению течения эпилепсии и развитию склонности к билатеральности (отмечает исчезновение предшествующих приступам ощущений-аур). Пациентке была выполнена операция, которая, несмотря на длительный стаж заболевания, не вызвала когнитивных нарушений.

Эффективность оперативного лечения при эпилепсиях, обусловленных эпилептомами, достаточно высока. Так, благоприятные неврологические исходы зарегистрированы у 72,5 % пациентов, в то время как неблагоприятные неврологические исходы были зарегистрированы у 27,5 % [10]. Медикаментозное лечение при эпилептомах не дает устойчивого эффекта, течение эпилепсии сопровождается рецидивами приступов, что приводит к коморбидным аффективным нарушениям и в итоге — к социальной дезадаптации.

Оперативное лечение в сочетании с противоэпилептическими препаратами является оптимальным вариантом для пациентов с эпилепсией, обусловленной эпилептомами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоль-ассоциированные эпилепсии, обусловленные эпилептомами, характеризуются фармакорезистентностью. Оперативное лечение является методом выбора.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова по плану ГЗ № 122011900530-8 «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией» в 2023 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено ЛЭК ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (18 апреля 2022 г., № 2304-22).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blinov D.V. Epilepsy syndromes: the 2022 ILAE definition and classification // Epilepsy and paroxysmal conditions. 2022. Vol. 14, No. 2. P. 101–182. DOI: 10.17749/20778333/epi.par.con.2022.123

2. Engel J. Jr. The current place of epilepsy surgery // Curr. Opin. Neurol. 2018. Vol. 31, No. 2. P. 192–197. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000528

3. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // Epilepsia. 2014. Vol. 55, No. 4. P. 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550
4. Hoppe C., Witt J.A., Helmstaedter C., et al. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery // Seizure. 2017. Vol. 48. P. 45–52. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.04.002
5. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [published correction appears in Epilepsia. 2010 Sep;51(9):1922] // Epilepsia. 2010. Vol. 51, No. 6. P. 1069–1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
6. Mauro A.M., Bomprezzi C., Morresi S., et al. Prevention of early postoperative seizures in patients with primary brain tumors: preliminary experience with oxcarbazepine // J. Neurooncol. 2007. Vol. 81, No. 3. P. 279–285. DOI: 10.1007/s11060-006-9229-7
7. Pelliccia V., Deleo F., Gozzo F., et al. Early epilepsy surgery for non drug-resistant patients // Epilepsy Behav. Rep. 2022. Vol. 19. P. 100542. DOI: 10.1016/j.ebr.2022.100542
8. Sprengers M., Vonck K., Carrette E., et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 7, No. 7. Art. CD008497. DOI: 10.1002/14651858.CD008497.pub3
9. Trinka E., Cock H., Hesdorffer D., et al. A definition and classification of status epilepticus — Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus // Epilepsia. 2015. Vol. 56, No. 10. P. 1515–1523. DOI: 10.1111/epi.13121
10. Xie M.G., Wang X.F., Qiao J., et al. The long-term surgical outcomes of low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors // Epilepsia Open. 2022. Vol. 7, No. 4. P. 697–709. DOI: 10.1002/epi4.12648

REFERENCES

1. Blinov DV. Epilepsy syndromes: the 2022 ILAE definition and classification. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022;14(2): 101–182. (In Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123
2. Engel J Jr. The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(2):192–197. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000528
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4): 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550
4. Hoppe C, Witt JA, Helmstaedter C, et al. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. *Seizure*. 2017;48:45–52. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.04.002
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [published correction appears in Epilepsia. 2010 Sep;51(9):1922]. *Epilepsia*. 2010;51(6): 1069–1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
6. Mauro AM, Bomprezzi C, Morresi S, et al. Prevention of early postoperative seizures in patients with primary brain tumors: preliminary experience with oxcarbazepine. *J Neurooncol*. 2007;81(3):279–285. DOI: 10.1007/s11060-006-9229-7
7. Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, et al. Early epilepsy surgery for non drug-resistant patients. *Epilepsy Behav Rep*. 2022;19:100542. DOI: 10.1016/j.ebr.2022.100542
8. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7): CD008497. DOI: 10.1002/14651858.CD008497.pub3
9. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus — Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–1523. DOI: 10.1111/epi.13121
10. Xie MG, Wang XF, Qiao J, et al. The long-term surgical outcomes of low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors. *Epilepsia Open*. 2022;7(4):697–709. DOI: 10.1002/epi4.12648

ОБ АВТОРАХ

***Екатерина Станиславовна Монгалева,** лаборант-исследователь; адрес: Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12; e-mail: MongalevaES@gmail.com

Полина Алексеевна Любимова, клинический ординатор; e-mail: polinochka.lyubimova@gmail.com

Екатерина Владимировна Гюлова, врач-нейрофизиолог; e-mail: gulova81@mail.ru

Нина Олеговна Деньгина, канд. педагог. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-2667-7717; eLibrary SPIN: 4005-6506; Author ID: 310359; e-mail: dengina_no@almazovcentre.ru

Галина Вячеславовна Одинцова, канд. мед. наук, заведующая НИЛ эпилептологии; ORCID: 0000-0002-7186-0054; eLibrary SPIN: 1303-4651; Author ID: 633836; e-mail: Odintsova_GV@almazovcentre.ru

AUTHORS' INFO

***Ekaterina S. Mongaleva,** research assistant; address: 12, Mayakovskogo str., Saint Petersburg, 191014, Russia; e-mail: MongalevaES@gmail.com

Polina A. Lyubimova, clinical resident; e-mail: polinochka.lyubimova@gmail.com

Ekaterina V. Gyulova, M.D., neurophysiologist; e-mail: gulova81@mail.ru

Nina O. Den'gina, Ph. D. (Pedagogical), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-2667-7717; eLibrary SPIN: 4005-6506; Author ID: 310359; e-mail: dengina_no@almazovcentre.ru

Galina V. Odintsova, M.D., Ph.D. (Medicine), Head of the Research Laboratory of Epileptology; ORCID: 0000-0002-7186-0054; eLibrary SPIN: 1303-4651; Author ID: 633836; e-mail: Odintsova_GV@almazovcentre.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.831-001.34
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611153
Обзорная статья

Особенности черепно-мозговой травмы вследствие воздействия взрывной волны

В.О. Никишин, И.В. Литвиненко, К.М. Наумов
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ
Черепно-мозговая травма, несмотря на распространенность и изученность, является актуальнейшим вопросом современной медицины в клиническом, социальном и военно-медицинском значении. В России ежегодно около 500 тыс. человек получают черепно-мозговую травму, а ущерб для экономики страны превышает 500 млрд руб. в год. Черепно-мозговая травма — это повреждение механической энергией черепа и внутричерепного содержимого (головного мозга, мозговых оболочек, сосудов, черепных нервов), сопровождающееся клинической симптоматикой и в большинстве случаев морфологическими изменениями. В последнее время особое значение приобрела черепно-мозговая травма вследствие взрыва, что обусловлено изменением современной тактики ведения боевых действий и преобладанием взрывной травмы в структуре всех повреждений, увеличением в структуре раненых количества гражданских лиц. Особенности черепно-мозговой травмы вследствие взрыва связаны с многообразием факторов, воздействующих на человека (ударная волна, световое, тепловое излучение, осколки и т. д.). Такое многофакторное воздействие на человека затрудняет идентификацию черепно-мозговой травмы вследствие взрыва, в особенности сотрясения головного мозга. Это происходит из-за возможного сочетания повреждений разных органов и систем человека при взрыве, которые могут имитировать или маскировать сотрясение головного мозга. При диагностике черепно-мозговой травмы особенно важно оценить обстоятельства и информацию от свидетелей события, что зачастую представляет определённую сложность в условиях боевых действий. В настоящее время в качестве перспективного направления для диагностики легкой черепно-мозговой травмы рассматриваются методы выявления симптомов неустойчивости, зрительных и нарушений других сенсорных систем, участвующих в поддержании равновесия. Также важно отметить, что у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму, существует риск развития нейродегенеративных заболеваний. Все это дополнительно подчеркивает актуальность черепно-мозговой травмы и необходимость разработки оптимального алгоритма обследования таких пациентов.

Ключевые слова: вестибулярная гипофункция; взрывная травма; легкая черепно-мозговая травма; мультимодальные сенсорные вызванные потенциалы; нарушение равновесия; оптическая когерентная томография; сенсорные системы; сотрясение головного мозга; черепно-мозговая травма.

Как цитировать:
Никишин В.О., Литвиненко И.В., Наумов К.М. Особенности черепно-мозговой травмы вследствие воздействия взрывной волны // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 451–458. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611153

Рукопись получена: 22.10.2023 **Рукопись одобрена**: 27.10.2023 **Опубликована**: 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611153
Review Article

Features of blast-induced traumatic brain injury

Vasiliy O. Nikishin, Igor' V. Litvinenko, Konstantin M. Naumov
Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT
Traumatic brain injury, despite its prevalence and study, is the most urgent issue of medicine in clinical, social and military-medical significance. In Russia, about 500 thousand people receive a traumatic brain injury every year, and the damage to the country's economy exceeds 500 billion rubles a year. Traumatic brain injury is damage by mechanical energy to the skull and intracranial contents (brain, meninges, vessels, cranial nerves), accompanied by clinical symptoms and, in most cases, morphological changes. Recently, blast-induced traumatic brain injury has acquired particular importance, which is due to the change in modern tactics of warfare and the predominance of explosive trauma in the structure of all injuries. The features of blast-induced traumatic brain injury are associated with a variety of factors affecting a person (shock wave, light, heat radiation, fragments, etc.). Such a multifactorial effect on a person makes it difficult to identify a blast-induced traumatic brain injury, especially a brain concussion. This is due to a possible combination of damage to different organs and systems of a person during an explosion, which can simulate or mask a brain concussion. When diagnosing a traumatic brain injury, it is especially important to assess the circumstances and information from witnesses of the event, which often presents a certain complexity in the conditions of hostilities. Currently, methods for detecting symptoms of instability, visual and disorders of other sensory systems involved in maintaining balance are considered as a promising direction for the diagnosis of mild traumatic brain injury. It is also important to note that patients who have suffered a traumatic brain injury have a risk of developing neurodegenerative diseases. All this further emphasizes the relevance of traumatic brain injury and the existing need to develop an optimal algorithm for the examination of such patients.

Keywords: brain concussion; explosive trauma; imbalance; mild traumatic brain injury; multimodal sensor evoked potentials; optical coherence tomography; sensor systems; traumatic brain injury; vestibular hypofunction.

To cite this article:
Nikishin VO, Litvinenko IV, Naumov KM. Features of blast-induced traumatic brain injury. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):451–458. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611153

Received: 22.10.2023 **Accepted**: 27.10.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) сохраняет свою актуальность, важное медицинское и социальное значение, заключающиеся в сложности патогенеза, многообразии клинических проявлений и вариантов течения заболевания, а также в высокой смертности и инвалидизации. Социальная значимость определяется в том числе тем, что наиболее часто страдают люди трудоспособного возраста, наиболее активные в трудовой и социальной сфере [1]. Согласно оценкам, основанным на экстраполяции данных, представленных в международных отчетах, ежегодно от ЧМТ страдают 50–60 млн человек, и прогнозируется, что около 50 % населения земного шара перенесет ЧМТ в течение своей жизни. ЧМТ, составляя 30–40 % в структуре травматизма, занимает первое место среди причин инвалидизации населения и временной утраты трудоспособности. В развитых странах травматизм среди причин смерти населения следует за сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, а по наносимому обществу суммарному экономическому и медико-социальному ущербу ЧМТ занимает первое место [2, 3].

В России ежегодно около 500 тыс. чел. получают ЧМТ. Более 50 тыс. из них умирают, и примерно такое же количество становится инвалидами. Общее число людей с инвалидностью в России из-за ЧМТ превышает 2 млн а удельный вес ЧМТ среди причин временной нетрудоспособности составляет 30–50 %. По данным Национального института общественного здоровья, ежегодный ущерб от ЧМТ оценивается в 500 млрд руб. С каждым годом увеличивается количество пациентов с отдаленными последствиями данной патологии. Особую актуальность имеет легкая ЧМТ, занимающая в общей структуре ЧМТ до 80 % [2, 4, 5].

Основным механизмом ЧМТ в мирное время является непосредственное воздействие тупых твердых предметов на голову, и только в некоторых случаях она формируется по косвенному механизму, когда отсутствует прямой контакт механических повреждающих факторов с головой. Такой механизм имеет место при дорожно-транспортных происшествиях, падениях с высоты, синдроме травматического сотрясения ребенка или взрослого. Данный вариант закрытого повреждения головного мозга обычно рассматривается как результат ускорения (ударно-противоударный), импульсного (ускорения-замедления) повреждения. В ряде случаев имеется сочетание обоих этих механизмов [1].

Совершенно особое место в структуре ЧМТ занимает повреждение вследствие воздействия ударной взрывной волны. Среди гражданского населения минно-взрывные ранения в мирное время встречаются довольно редко, в основном на опасных производствах и при террористических атаках [6]. Но именно такой механизм ЧМТ приобретает широкое распространение в условиях военных конфликтов.

Современная тактика боевых действий определяет все более широкое распространение взрывной травмы. Так, во время боевых действий во Вьетнаме и Республике Афганистан доля раненых вследствие взрывного поражения была значительно выше, чем во время Второй мировой войны. И в настоящее время в различных вооруженных конфликтах интенсивность применения оружия взрывного действия неуклонно растет. Так, например, в мире ежегодно устанавливается более 2 млн различных мин, на которых каждые 20–30 мин подрывается 1 человек. В то же время, по данным различных авторов, до 60–70 % всех взрывных травм сопровождается ЧМТ. Доля минно-взрывных ранений в современных войнах до недавнего времени составляла до 30–45 %, а при террористических актах у гражданского населения сегодня почти 100 % [7].

В период с 2014 по 2020 г. произошло более 15 завершенных и продолжающихся вооруженных конфликтов, что привело к увеличению случаев ЧМТ. В современных военных конфликтах санитарные потери из-за повреждения головного мозга составляют до 12 %, из которых около 40 % — взрывные повреждения [8].

Вопросы, связанные с изучением ЧМТ вследствие воздействия различных факторов взрыва, актуальны и активно изучаются во всем мире, особенно в странах НАТО. Согласно данным Центра черепно-мозговой травмы министерства обороны и ветеранов США, за период с 2001 по 2018 г. 383 947 человек из состава вооруженных сил получили ЧМТ, из которых более трети вследствие взрыва [9].

Исследование аспектов повреждения головного мозга, которые уникальны для взрывной травмы, представляет особую актуальность для неврологии, в том числе как морфофункциональный субстрат последующего развития нейродегенеративных заболеваний.

ЧМТ — это повреждение механической энергией черепа и внутричерепного содержимого (головного мозга, мозговых оболочек, сосудов, черепных нервов), сопровождающееся клинической симптоматикой и в большинстве случаев морфологическими изменениями [10].

Взрыв — это импульсный экзотермический химический процесс перестройки твердых или жидких взрывчатых веществ, превращения их в молекулы взрывных газов [11]. Это создает область высокого давления и генерирует большое количество тепла. Часть энергии взрыва первоначально расходуется на разрушение оболочки боеприпаса (переход в кинетическую энергию осколка), а 30–40 % выделяемых газов расходуется на образование ударной волны, светового и теплового излучения, на перемещение осколков. На определенном расстоянии взрывные газы сохраняют свои разрушительные свойства при высоких скоростях и давлении. С газообразными продуктами взрыва связаны 3 действия: бризантное (резкое ударное воздействие продуктов взрыва на окружающие предметы), фугасное

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611153

(разрушительное действие на короткие расстояния из-за расширения продуктов взрыва, а на удалении из-за распространения ударной волны во всех направлениях) и зажигательное. Волна газообразных продуктов детонации оказывает повреждающее действие на ткани, вызывая ушибы, разрывы, расслоения, кровоизлияния, ссадины и повреждение структур, заполненных воздухом. Наиболее опасно направленное движение взрывных газов. В дополнение к взрывным газам продукты неполного сгорания и части неразложившегося взрывчатого вещества разлетаются с поверхности заряда. Мельчайшие твердые частицы внедряются в ткани, вызывая их «закопчение» и ожоги. Они также определяют токсические эффекты (за счет угарного газа, содержащегося во взрывных газах в больших количествах). Проникая в разрушенные ткани, а также в легкие при дыхании, он образует карбоксигемоглобин. При взрывах в помещении ожоги и токсическое воздействие вдыхаемых газов (CO_2, CO, HCN, NO и др.) могут быть чрезвычайно тяжелыми.

За фронтом ударной волны сжатый воздух движется с высокой скоростью, создавая динамическое давление. По мере того как ударная волна удаляется от центра взрыва, избыточное давление спереди уменьшается, скорость уменьшается до скорости звука, а ударная волна превращается в звуковую.

Считается, что основной травматический эффект воздушной ударной волны подобен внезапному удару дубиной или твердым предметом с широкой ударной поверхностью, при котором повреждение тканей может напоминать раздавливание. В целом все повреждения, возникающие при его воздействии, обычно подразделяются на первичные (из-за прямого воздействия ударной волны), вторичные (из-за воздействия объектов, приведенных в действие взрывной волной) и третичные (из-за удара тела пострадавшего, приведенного в движение ударной волной, о предметы, препятствия, землю и т. д.).

Травматические поражения, вызванные ударной волной, и их тяжесть находятся в прямой зависимости от величины избыточного давления, зоны воздействия, времени повышения давления до максимума и продолжительности действия. Воздействие ударной волны на различные части тела неодинаково. Это зависит от расположения тела человека по отношению к взрывной волне, характеристик тканей, на которые она воздействует. Органы с большой поверхностью и низкой массой поглощают наибольшее количество энергии, поэтому подвергаются наибольшему разрушению. При взрыве следует учитывать влияние гидродинамического удара на полые заполненные жидкостью органы (сердце, легкие, почки). Гидродинамический удар также оказывает губительное воздействие на центральную нервную систему, где присутствует большое количество цереброспинальной жидкости и венозной крови. Помимо взрывной волны на организм воздействуют осколки и части взрывного устройства, детонаторов, специальных разрушительных элементов (шаров, гвоздей и др.), которые дополнительно включены в боеприпас. Характер и степень повреждения зависят от кинетической энергии осколка, его формы и размера, направления движения относительно поверхности тела и особенностей анатомического строения пораженной части тела. Осколки в основном наносят раны (сквозные, слепые, касательные), но при низкой скорости полета могут вызывать закрытые травмы (ушибы, переломы, разрывы) [11].

Примерно 80 % сотрясений головного мозга, полученных во время боевых действий, являются вторичными по отношению к эффектам взрывной волны. Вопрос о том, как первичный взрыв или избыточное давление вызывает травму головного мозга, до сих пор является предметом споров среди исследователей в этой области. Возможное повреждение головного мозга может произойти, когда волна давления механически передается через ткани в мозг, что соответствует травме от удара тупым предметом, ускорению-замедлению движения головы, отеку, спазму сосудов, образованию микрокавитационных пузырьков и цереброваскулярных нарушений и/или посттравматическим изменениям из-за снижения концентрации кислорода при повреждении легких. Вторичные и третичные факторы взрыва, при которых либо вторичные ранящие снаряды попадают в голову, либо пострадавший ударяется о различные предметы и поверхности, концептуально аналогичны моделям так называемой «гражданской» ЧМТ, которые отражают механизмы ускорения–замедления или удара тупым предметом [12].

Важным направлением диагностики являются нейропсихологические нарушения как у пациентов с последствиями взрывной, так и механической травмы. Актуальными являются вопросы повторной легкой ЧМТ вследствие воздействия факторов низкой и средней мощности у спортсменов и воинского контингента. Интерес представляет изучение влияния функционального состояния организма на момент получения травмы, имеющихся заболеваний, анатомических особенностей и факторов образа жизни [9]. Отдельное внимание уделяется и другим факторам, усложняющим идентификацию легкой ЧМТ при взрыве. Так, 70–75 % случаев взрывных травм у военнослужащих сопровождаются нарушениями слуха и до 50 % из них не диагностируются вовремя. Сочетание ЧМТ и повреждения органа слуха создает трудности дифференциальной диагностики, а наличие сопутствующих травматических повреждений других органов замедляет оказание своевременной неврологической и оториноларингологической помощи. Это приводит к развитию необратимых патологических процессов в центральных и периферических отделах слухового анализатора, развитию посттравматической сенсоневральной тугоухости, формированию психопатологического синдрома,

снижению эффективности проводимой терапии и увеличению сроков нетрудоспособности, а также увеличению вероятности осложнений ЧМТ и развитию стойкой утраты трудоспособности. Имеет место также гипердиагностика ЧМТ при взрывных травмах, сопровождающихся изолированным повреждением органа слуха. Таким образом, проблема сочетания ЧМТ с повреждением слухового анализатора при взрывных травмах также является актуальной для военной медицины во время боевых действий [7].

В качестве перспективного направления диагностики легкой ЧМТ рассматриваются методы выявления симптомов нарушения равновесия или постуральной неустойчивости. Эти симптомы часто приписывают дисфункции вестибулярной системы, однако лежащие в основе их развития механизмы, а также сложность анатомических и физиологических систем, реализующих функцию поддержания равновесия при ЧМТ, изучены недостаточно. Посттравматическое головокружение — термин, который указывает на общую этиологию разнородных проявлений дисфункции периферической и центральной вестибулярной системы. Вестибулярная дисфункция при ЧМТ в отдаленном периоде может возникать в результате переломов височных костей (из-за возможного появления перилимфатической фистулы в овальном или круглом окне), повреждения вестибуло-кохлеарного нерва (может привести к постоянной потере слуха и шуму в ушах), ствола головного мозга, мозжечка и кортикальных связей, участвующих в обработке вестибулярных и других сенсорных сигналов, важных для поддержания равновесия. Необратимая потеря вестибулярной функции, которую ряд авторов называют периферической вестибулярной гипофункцией, может произойти из-за травматических повреждений внутреннего уха. В зависимости от степени центральной вестибулярной компенсации эти повреждения могут приводить к постоянным жалобам на неустойчивость при ходьбе и стоянии [13]. Продолжительность посттравматической дисфункции системы поддержания равновесия различна. У пациентов после ЧМТ головокружение сохраняется от одной недели до нескольких лет. В случае легкой ЧМТ симптомы нарушения равновесия могут сохраняться в течение года или даже дольше у 10–15 % пациентов, и этот процент увеличивается до 28 % при травмах средней тяжести. Головокружение после ЧМТ также является причиной длительной нетрудоспособности [14, 15]. Помимо периферической вестибулярной гипофункции повреждение зрительной системы также может влиять на нарушение равновесия, движения, координации, когнитивных функций. Большое количество пациентов с ЧМТ сообщают о симптомах, связанных с нарушением зрения. Среди наиболее распространенных из них — повышенная чувствительность к свету, при которой воздействие света вызывает боль в глазах и голове (светобоязнь). У пациентов, перенесших ЧМТ, выявляют замедленные плавные следящие движения глаз, а также ошибки позиционирования и замедление ускорения глаз при саккадических движениях. Также у пациентов с ЧМТ снижается скорость чтения, повышаются фиксация и регрессия при чтении. В центральной нервной системе анализируются данные, получаемые при саккадических движениях глаз, что необходимо для управления движениями тела. Например, это позволяет человеку оценить нахождение предмета в пространстве и протянуть руку, чтобы взять его. Однако после ЧМТ могут возникать дезинтеграция входящей сенсорной информации и нарушаться восприятие пространства, что приводит к потере способности воспринимать взаимное расположение окружающих объектов [16]. Зрительная информация объединяется с кинестетической, проприоцептивной, вестибулярной и даже тактильной, суммируется и обрабатывается с целью ориентации в пространстве и поддержания равновесия. Оценка сенсорных систем в настоящее время возможна с помощью мультимодальных вызванных сенсорных потенциалов. Тесты зрительных, слуховых, вестибулярных вызванных потенциалов демонстрируют не только дополнительную диагностическую ценность, не наблюдаемую при рутинном клиническом тестировании и нейровизуализации, но и довольно высокую достоверность при отслеживании изменений при ЧМТ. Применение тестов в различных модификациях и сочетаниях может помочь выявить нарушения в сенсорных системах, участвующих в поддержании равновесия, которые приводят у пациента к неустойчивости (рис.) [17–19].

Пациенты, у которых в анамнезе была ЧМТ, включая легкую ЧМТ, подвергаются большему риску развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона и хроническая посттравматическая энцефалопатия. Предполагается, что повторная легкая ЧМТ может инициировать процесс нейровоспаления и атрофии серого и белого вещества, что со временем приводит к прогрессирующей дегенерации нервной системы. Несколько крупных исследований показали связь между перенесенной в анамнезе ЧМТ и повышенным риском развития болезней Альцгеймера и Паркинсона даже у лиц без известных когнитивных нарушений после ЧМТ. Оптическая когерентная томография (ОКТ) — это неинвазивная технология визуализации, используемая в офтальмологии для простого и быстрого исследования и количественной оценки слоев сетчатки с высоким разрешением (на микрометрическом уровне), точностью и воспроизводимостью [20]. Связь ОКТ-измерений истончения слоя сетчатки со степенью нейродегенерации центральной нервной системы хорошо известна при таких заболеваниях, как болезни Альцгеймера, Паркинсона и рассеянный склероз. Существуют публикации, где метод ОКТ применяли для выявления дегенерации определенных слоев сетчатки глаза, что коррелировало с атрофией коры головного мозга у лиц, перенесших ЧМТ [21, 22].

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar611153

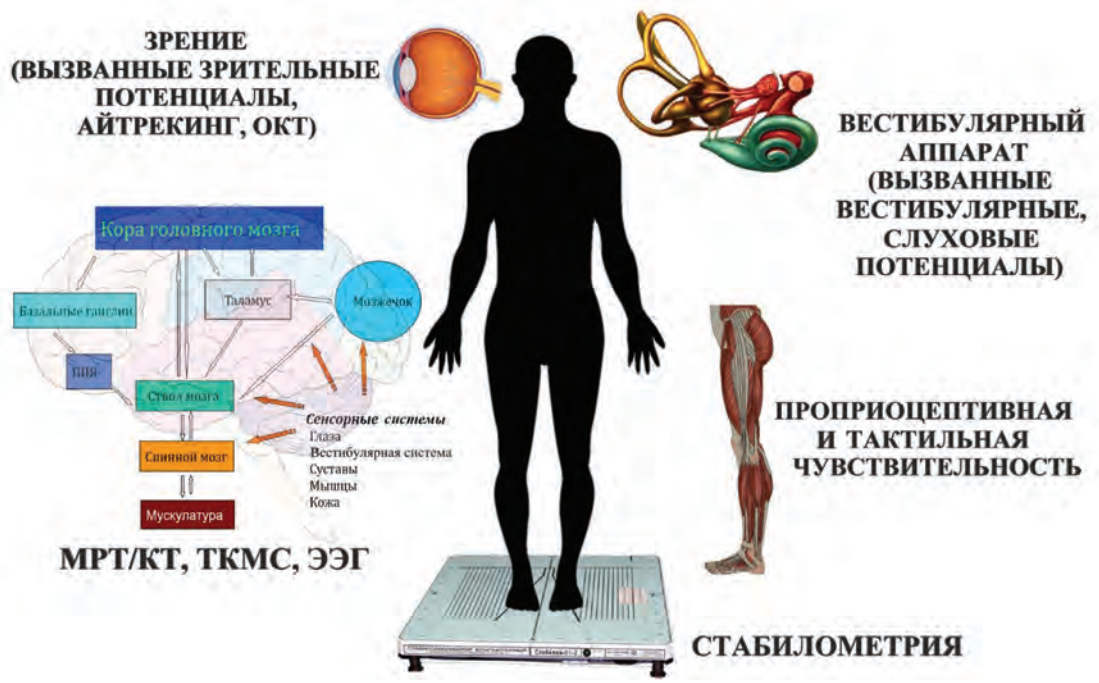


Рисунок. Сенсорные системы, потенциально подвергающиеся воздействию взрывной волны, и методы оценки/диагностики их состояния

Актуальной проблемой в настоящее время является диагностика легкой ЧМТ, что связано с многообразием и неспецифичностью симптомов данного состояния, непредсказуемостью патологических изменений и отсроченностью клинических оценок после травмы. Часто единственной доступной информацией, используемой для постановки диагноза легкой ЧМТ у военнослужащих, являются рассказы очевидцев и пострадавших. Во многом это связано с отсутствием надежных инструментов диагностики легкой ЧМТ, связанной со взрывом, сходных клинических проявлений с другими состояниями, такими как акубаротравма, и стресс-ассоциированными расстройствами. С целью решения данных проблем предпринимаются усилия для обеспечения более точной идентификации типа травм и механизмов получения травм на поле боя с использованием современного оборудования, включая датчики давления взрыва на шлемах и унифицированные камеры, которые могут визуально фиксировать окружающую обстановку. Разрабатываются механизмы объективизации симптоматики, связанной с легкой ЧМТ, которая может проявляться в разные моменты (в острый, промежуточный и отдаленный периоды ЧМТ) [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность в постановке диагноза легкой ЧМТ обусловлена низкой информативностью традиционных клинических методов обследования, их недостаточными возможностями по объективизации симптоматики и низкой специфичностью ряда неврологических симптомов. При воздействии ударной волны формируются условия первоначальной гиперстимуляции сенсорных систем с последующим их торможением и дезинтеграцией. Расширение диагностического протокола, включающего исследование состояния сенсорных систем, может быть своевременным инструментом, решающим данную проблему [9].

Таким образом, проблема ЧМТ при воздействии взрывной волны является актуальным вопросом военной медицины и имеет большое социальное и экономическое значение, которое трактует необходимость дальнейшего исследования данной темы для разработки оптимального алгоритма обследования таких пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведения этической экспертизы не требовалось.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мачинский П.А., Ульянкин В.Е., Кемайкин С.П., и др. Возможность образования смертельной закрытой черепно-мозговой травмы по непрямому механизму // XLVIII Огарёвские чтения. Материалы научной конференции. В 3 частях. Ч. 2. Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 2020. С. 365–369.

2. Овсянников Д.М., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н., и др. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 777–785.

3. Mollayeva T., Mollayeva S., Colantonio A. Traumatic brain injury: sex, gender and intersecting vulnerabilities // Nat. Rev. Neurol. 2018. Vol. 14, No. 12. P. 711–722. DOI: 10.1038/s41582-018-0091-y

4. Синявский В.В., Круть Е.А. Головокружение при последствиях лёгких черепно-мозговых травм (клинико-диагностические характеристики) // Университетская клиника. 2021. № 1 (38). С. 39–45. DOI: 10.26435/UC.V0I3(36).657

5. Аханов Г.Ж., Утеулиев Е.С., Дюсембеков Е.К., и др. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2018. № 3. С. 113–116.

6. Тулупов А.Н., Мануковский В.А., Савелло В.Е., и др. Минно-взрывное сочетанное ранение головы, груди и конечностей // Раны и раневые инфекции. 2021. Т. 8, № 3. С. 36–43. DOI: 10.25199/2408-9613-2021-8-3-34-41

7. Синявский В.В. Клинико-диагностические особенности сочетания минно-взрывной черепно-мозговой травмы и бароакустической травмы слухового анализатора // Экологические проблемы экспериментальной и клинической медицины. 2020. № 3. С. 127–136.

8. Гизатулин Ш.Х., Станишевский А.В., Свистов Д.В. Боевые огнестрельные ранения черепа и головного мозга // Вопросы нейрохирургии. 2021. Т. 85, № 5. С. 124–131. DOI: 10.17116/neiro202185051124

9. Bryden D.W., Tilghman J.I., Hinds S.R. 2nd. Blast-Related Traumatic Brain Injury: Current Concepts and Research Considerations // J. Exp. Neurosci. 2019. Vol. 13. P. 1179069519872213. DOI: 10.1177/1179069519872213

10. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Часть II. Современные принципы классификации ЧМТ // Судебная медицина. 2015. Т. 1, № 3. С. 37–48.

11. Полушин Ю.С. Взрывные поражения (лекция) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 6. С. 6–17. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-6-17

12. Rigg JL, Mooney SR. Concussions and the military: issues specific to service members // PM R. 2011. Vol. 3, No. 10. P. 380–386. DOI: 10.1016/j.pmrj.2011.08.005

13. Taylor R.L., Wise K.J., Taylor D., et al. Patterns of vestibular dysfunction in chronic traumatic brain injury // Frontiers in Neurology. 2022. Vol. 13. P. 942349. DOI: 10.3389/fneur.2022.942349

14. Skora W., Stanczyk R., Pajor A., Jozefowicz-Korczynska M. Vestibular system dysfunction in patients after mild traumatic brain injury // Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2018. Vol. 25, No. 4. P. 665–668.

15. Grzesiak M., Carender W., Basura G.J. Posttraumatic Dizziness: Navigating the Maze Towards Accurate Vestibular Diagnosis and Treatment // Otol. Neurotol. 2021. Vol. 42, No. 5. P. 573–578. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003035

16. Rauchman S.H., Albert J., Pinkhasov A., Reiss A.B. Mild-to-Moderate Traumatic Brain Injury: A Review with Focus on the Visual System // Neurol. Int. 2022. Vol. 14, No. 2. P. 453–470. DOI: 10.3390/neurolint14020038

17. Campbell K.R., King L.A., Parrington L., et al. Central sensorimotor integration assessment reveals deficits in standing balance control in people with chronic mild traumatic brain injury // Frontiers in Neurology. 2022. Vol. 13. P. 897454. DOI: 10.3389/fneur.2022.897454

18. Harris P., Myers M.H. A Pilot Investigation of Visual Pathways in Patients with Mild Traumatic Brain Injury // Neurol. Int. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 534–548. DOI: 10.3390/neurolint15010032

19. Azadi P., Movassat M., Khosravi M.H. The value of the visual evoked potentials test in the assessment of the visual pathway in head trauma // J. Inj. Violence Res. 2021. Vol. 13, No. 1. P. 1–4. DOI: 10.5249/jivr.v13i1.1525

20. Литвиненко И.В., Дынин П.С., Труфанов А.Г., и др. Орган зрения как объект изучения нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 6–2. С. 105–114. DOI 10.17116/jnevro2018118062105

21. Gilmore C.S., Lim K.O., Garvin M.K., et al. Association of Optical Coherence Tomography With Longitudinal Neurodegeneration in Veterans With Chronic Mild Traumatic Brain Injury // JAMA Netw Open. 2020. Vol. 3, No. 12. P. e2030824. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30824

22. Литвиненко И.В., Бойко Э.В., Куликов А.Н., и др. Взаимосвязь зрительно-пространственных нарушений при болезни Паркинсона с толщиной сетчатки глаза и коры головного мозга // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016. Т. 10, № 2. С. 11–16.

REFERENCES

1. Machinskiy PA, Ul'yankin VE, Kemaykin SP, et al. Possibility of education of a death closed brain injury by indirect mechanism // *XLVIII Ogarevskiye chteniya.* Materials of the scientific conference. In 3 parts. Part 2. Saransk: National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev Publishing House; 2020. P. 365–369. (In Russ.)

2. Ovsyannikov DM, Chekhonatskiy AA, Kolesov VN, et al. Social and epidemiological aspects of craniocerebral trauma (REVIEW). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2012;8(3):777–785. (In Russ.)

3. Mollayeva T, Mollayeva S, Colantonio A. Traumatic brain injury: sex, gender and intersecting vulnerabilities. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(12):711–722. DOI: 10.1038/s41582-018-0091-y

4. Sinyavsky VV, Krut' EA. Visibility in consequences of mild craniocerebral injuries (clinical and diagnostic characteristics). *University Clinic.* 2021;(1(38)):39–45. (In Russ.) DOI: 10.26435/UC.V0I3(36).657

5. Akhanov GZh, Uteuliyev ES, Dyusembekov EK, et al. Clinical and epidemiological aspects of an isolated craniocerebral trauma (review). *Vestnik Kaz NMU*. 2018;(3):113–116. (In Russ.)
6. Tulupov AN, Manukovskiy VA, Savello VE, et al. Head, chest and limbs mine-explosive wounds. *Wounds and wound infections.* 2021;8(3):36–43. (In Russ.) DOI: 10.25199/2408-9613-2021-8-3-34-41
7. Sinyavskiy VV. Clinical and diagnostic features of the combination of mine-explosive traumatic brain injury and baroacoustic trauma of the auditory analyzer. *Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology.* 2020;3:127–136. (In Russ.)
8. Gizatullin ShKh., Stanishevskiy AV, Svistov DV. Combat gunshot skull and brain injuries. *Voprosy neyrokhirurgii.* 2021;85(5):124–131. (In Russ.) DOI: 10.17116/neiro202185051124
9. Bryden DW, Tilghman JI, Hinds SR 2nd. Blast-Related Traumatic Brain Injury: Current Concepts and Research Considerations. *J Exp Neurosci.* 2019;13:1179069519872213. DOI: 10.1177/1179069519872213
10. Lichterman LB. Classification of cranial trauma. Part II. Modern principles of classification of TBI. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2015;1(3):37–48. (In Russ.)
11. Polushin YuS. Blast injuries (lecture). *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;19(6):6–17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-6-17
12. Rigg JL, Mooney SR. Concussions and the military: issues specific to service members. *PM R.* 2011;3(10):380–386. DOI: 10.1016/j.pmrj.2011.08.005
13. Taylor RL, Wise KJ, Taylor D, et al. Patterns of vestibular dysfunction in chronic traumatic brain injury. *Frontiers in Neurology.* 2022;13:942349. DOI: 10.3389/fneur.2022.942349
14. Skora W, Stanczyk R, Pajor A, Jozefowicz-Korczynska M. Vestibular system dysfunction in patients after mild traumatic brain injury. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2018;25(4): 665–668.
15. Grzesiak M, Carender W, Basura GJ. Posttraumatic Dizziness: Navigating the Maze Towards Accurate Vestibular Diagnosis and Treatment. *Otol Neurotol.* 2021;42(5):573–578. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003035
16. Rauchman SH, Albert J, Pinkhasov A, Reiss AB. Mild-to-Moderate Traumatic Brain Injury: A Review with Focus on the Visual System. *Neurol Int.* 2022;14(2):453–470. DOI: 10.3390/neurolint14020038
17. Campbell KR, King LA, Parrington L, et al. Central sensorimotor integration assessment reveals deficits in standing balance control in people with chronic mild traumatic brain injury. *Frontiers in Neurology.* 2022;13:897454. DOI: 10.3389/fneur.2022.897454
18. Harris P, Myers MH. A Pilot Investigation of Visual Pathways in Patients with Mild Traumatic Brain Injury. *Neurol Int.* 2023;15(1): 534–548. DOI: 10.3390/neurolint15010032
19. Azadi P, Movassat M, Khosravi MH. The value of the visual evoked potentials test in the assessment of the visual pathway in head trauma. *J Inj Violence Res.* 2021;13(1):1–4. DOI: 10.5249/jivr.v13i1.1525
20. Litvinenko IV, Dynin PS, Trufanov AG, et al. Eye as an object of investigation of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2018;118(6–2):105–114. (In Russ.) DOI 10.17116/jnevro2018118062105
21. Gilmore CS, Lim KO, Garvin MK, et al. Association of Optical Coherence Tomography With Longitudinal Neurodegeneration in Veterans With Chronic Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12): e2030824. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30824
22. Litvinenko IV, Boyko EV, Kulikov AN, et al. The relationship between visuospatial disorders in Parkinson''s disease and thickness of retina and cortex. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2016;10(2):11–16. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Василий Олегович Никишин**, адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: 0009-0009-1239-9796; eLibrary SPIN: 9295-5923;
Author ID: 1017741; Researcher Author ID: JFK-5264-2023;
e-mail: vo1009@yandex.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Константин Михайлович Наумов, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7039-2423; eLibrary SPIN: 3996-2007;
Web of Science Researcher ID: I-8567-2016;
Scopus Author ID: 8390739200; e-mail: naumov_k@list.ru

AUTHORS' INFO

***Vasiliy O. Nikishin**, address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: 0009-0009-1239-9796; eLibrary SPIN: 9295-5923;
Author ID: 1017741; Researcher Author ID: JFK-5264-2023;
e-mail: vo1009@yandex.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Konstantin M. Naumov, M. D., Ph. D. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7039-2423; eLibrary SPIN: 3996-2007;
Web of Science Researcher ID: I-8567-2016;
Scopus Author ID: 8390739200; e-mail: naumov_k@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.8-009.1 (616-009.1)
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609500
Обзорная статья

Клинические и патологические особенности обмена железа в головном мозге при нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях

П.С. Дынин, И.В. Литвиненко, А.Ю. Емелин, А.В. Рубан

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Результаты многих современных исследований доказывают значимость роли изменения метаболизма железа и его повышенного накопления в патогенезе нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваний. Определение роли метаболизма железа и особенностей его распределения в стратегически важных зонах головного мозга при заболеваниях нервной системы является важным с диагностической точки зрения, поскольку может помочь определять скорость прогрессирования заболевания и, соответственно, коррекцию терапии. В статье представлены современные литературные данные, описывающие основные нарушения обмена железа в структуре патогенеза нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера и Паркинсона) и демиелинизирующих заболеваний, в частности при рассеянном склерозе. Отмечается роль изменения метаболизма железа в патогенезе процесса регулируемой клеточной гибели, ферроптоза, сопровождающегося истощением внутриклеточного глутатиона, снижением активности фермента глутатионпероксидазы-4 и последующим процессом перекисного окисления липидов, вызванным снижением протективной антиоксидантной системы клеток, накоплением активных форм кислорода. А также роль реакции Фентона в накоплении свободных радикалов, окислении железа и, как следствие, в его избыточном отложении в структурах головного мозга. Приводятся сведения об особенностях патогенеза нейронального накопления железа, современных диагностических возможностях оценки содержания железа в стратегически важных зонах головного мозга различными методами, а также рассматривается возможность различных вариантов терапевтического лечения данных состояний. Отмечаются закономерности распределения железа в структурах мозга в норме в зависимости от возраста, а также при указанных нозологиях. Приводятся данные о связи повышения содержания железа в клетках головного мозга с выраженностью клинических проявлений заболеваний. Отмечается взаимосвязь прогрессирования тяжести заболеваний и возрастания содержания металла в клетках стратегически значимых зон головного мозга. При написании статьи использовались современные материалы и метаанализы, содержащие результаты значительного количества исследований, посвященных рассматриваемой в настоящем обзоре проблеме.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; количественное картирование восприимчивости; магнитно-резонансная томография; накопление железа в нейронах; обмен железа; рассеянный склероз; хелаторы железа.

Как цитировать:
Дынин П.С., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Рубан А.В. Клинические и патологические особенности обмена железа в головном мозге при нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 459–468. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609500

Рукопись получена: 13.10.2023 **Рукопись одобрена:** 21.10.2023 **Опубликована:** 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609500
Review Article

Clinical and pathological features of brain iron metabolism in neurodegerative and demyelinating disorders

Pavel S. Dynin, Igor' V. Litvinenko, Andrey Yu. Emelin, Artyom V. Ruban
Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT
The results of many modern studies show the significance of the role of changes in iron metabolism and its increased accumulation in the pathogenesis of neurodegenerative and demyelinating diseases. Determining the role of iron metabolism and the characteristics of its distribution in strategically important areas of the brain in diseases of the nervous system is important from a diagnostic point of view, since it can help determine the rate of disease progression and, accordingly, correction of therapy. The article presents modern literature data describing the main disorders of iron metabolism in the structure of the pathogenesis of neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease), and demyelinating diseases, in particular, multiple sclerosis. Attention is drawn to the role of changes in iron metabolism in the pathogenesis of the process of regulated cell death, ferroptosis, accompanied by depletion of intracellular glutathione, decreased activity of the enzyme glutathione peroxidase-4 and the subsequent process of lipid peroxidation caused by a decrease in the protective antioxidant system of cells and the accumulation of reactive oxygen species. Attention is drawn to the role of the Fenton reaction in the accumulation of free radicals, the oxidation of iron and, as a consequence, its excessive deposition in brain structures. Information is provided on the features of the pathogenesis of neuronal iron accumulation, modern diagnostic capabilities for assessing iron content in strategically important areas of the brain using various methods, and the possibility of various options for therapeutic treatment of these conditions is considered. Attention is drawn to the patterns of iron distribution in normal brain structures depending on age, as well as in the specified nosologies. Data are presented on the connection between an increase in the amount of iron content in brain cells and the severity of clinical manifestations of diseases. Attention is drawn to the relationship between the progression of disease severity and the increase in metal content in the cells of strategically significant areas of the brain. When writing the article, modern materials and meta-analyses were used, containing the results of a significant number of studies devoted to the problem considered in this review.

Keywords: Alzheimer's disease; iron accumulation in neurons; iron chelators; iron metabolism; magnetic resonance imaging; multiple sclerosis; Parkinson's disease; quantitative susceptibility mapping.

To cite this article:
Dynin PS, Litvinenko IV, Emelin AYu, Ruban AV. Clinical and pathological features of brain iron metabolism in neurodegerative and demyelinating disorders. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):459–468. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609500

Received: 13.10.2023 **Accepted:** 21.10.2023 **Published:** 14.11.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЖЕЛЕЗА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Железо участвует во многих фундаментальных биологических процессах. Депо металла создается за счет образования в тканях его комплексов с ферритином. Уровень же лабильного пула железа в клетке контролируется регуляторными белками железа [1]. В метаболизме железа принимает участие несколько основных белков и транспортеров. Один из них, церулоплазмин, окисляет двухвалентное железо, которое поступает в кровь из клеток кишечника. Следующий, трансферрин, связывает уже окисленные трехвалентные ионы и переносит их к тканям. Далее происходит перенос железа непосредственно в клетку с помощью транспортера двухвалентных металлов, а также рецептора трансферрина [1–4]. Попадая в клетку, ионы встраиваются в различные метаболические пути. В большинстве тканей они являются составной частью III и IV комплексов в цепи переноса электронов в митохондриях [3]. Это способствует синтезу АТФ, а также окислению переносчиков ионов водорода в клетках. Благодаря этим процессам железо косвенно участвует во многих метаболических процессах клеток организма, в том числе и в синтезе нейротрансмиттеров (таких, как дофамин и его производные, поскольку железо является кофактором тирозингидроксилазы) и миелина. Являясь также кофактором рибонуклеотидредуктазы, железо участвует в процессах синтеза дезоксирибонуклеотидов, играя ключевую роль в синтезе гема [1, 2].

Роль железа также велика в развитии различной патологии клеток и тканей. При этом, конечно, не все процессы, в которых металл может быть прямым или косвенным участником, рассматриваются в данной статье. Так, недостаток железа может приводить к нарушениям вышеперечисленных механизмов гомеостаза. Следствием этого может быть снижение количества макроэргов клетки, торможение ее белково-синтетической функции, переход клетки на анаэробный обмен со снижением депо органических и неорганических веществ. Избыток же металла приводит к другим изменениям метаболизма, однако патогенез этих изменений трактуется в литературе неоднозначно. С одной стороны, двухвалентные ионы вступают в реакцию Фентона, способствующую образованию гидроксид-радикалов, что сопровождается развитием перекисного окисления, приводящего к повреждению клеточных мембран, дисрегуляции клеток, которые в итоге приводят к запрограммированной клеточной гибели — апоптозу, или к более специфичному виду клеточного поражения — ферроптозу [5]. Накопление железа в форме полимера ферритина, гемосидерина, приводит к гемосидерозам. Однако ряд исследователей считают, что развитие реакции Фентона не является ключевым аспектом патогенеза. Основываясь на знаниях о депонировании железа в виде конъюгированных форм, но не в свободном виде (что, как полагают, и приводит к запуску оксидативного стресса), а также на относительном здоровье пациентов, за исключением рассматриваемых нозологий, ученые приходят к выводу о необходимости изучения других возможных метаболических аспектов [5]. Не стоит забывать и о том, что депонирование различных форм металла может быть результатом как первичного, так и вторичного процесса вследствие повышенного алиментарного, парентерального поступления железа, а также хронического воспаления. В последнем случае основная патогенетическая роль отводится гепсидину и воспалительным цитокинам, что приводит к его активации. Увеличение уровня данного белка способствует ингибированию ферропортина, а следовательно, нарастанию депонирования, связанного ферритином металла в клетке [6]. Так, считается, что глия играет важную роль в процессах накопления железа в мозге, при этом накопление происходит в основном в олигодендроцитах [7]. Давно доказана роль системных макрофагов в захвате железа при хронических соматических, а также при инфекционных заболеваниях. В ряде работ клетки микроглии рассматриваются как ведущие акцепторы железа при воспалении [7, 8]. Помимо вышеперечисленного определенные исследования *in vitro* показали, что агрегация белков при нейродегенеративных заболеваниях (например, α-синуклеин и гиперфосфорилированный тау-белок) вызывается повышенными концентрациями трехвалентного железа [1]. Также рядом ученых была рассмотрена в патогенезе развития нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера (БА), важная железорегулирующая активность фурина, который активирует альфа-секретазу, играющую большую роль в физиологическом метаболизме белка-предшественника амилоида (APP), в отличие от поддерживаемого бета-секретазой патологического амилоидогенеза [9, 10]. Однако несмотря на известные аспекты патогенеза, существует и мнение исследователей о том, что повышение уровня железа, определяемое методами нейровизуализации, может являться вторичным изменением по отношению к атрофии тканей и демиелинизации [6].

ВОЗРАСТЗАВИСИМОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В СТРУКТУРАХ МОЗГА

Естественный процесс старения организма сопровождается перераспределением уровня железа в определенных участках мозга. Причина данных изменений пока остается не раскрытой до конца, но, несмотря на это, можно отследить структуры с наибольшими изменениями содержания металла, а также предполагать существование некоторых этиологических факторов возникших процессов. Ряд исследований показывает, что уровень железа увеличивается с возрастом в черной субстанции,

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar609500

скорлупе, бледном шаре, хвостатом ядре и коре головного мозга, при этом у относительно здоровых людей самые высокие концентрации железа были обнаружены в базальных ганглиях (скорлупе, бледном шаре и хвостатом ядре), тогда как низкие определялись в сером веществе коры, белом веществе, среднем мозге и мозжечке, а самые низкие были обнаружены в мосту, голубом пятне [11]. Было показано, что концентрация общего железа в голубом пятне остается стабильной на протяжении всей жизни и она ниже, чем в черной субстанции, где наблюдается линейная зависимость [1]. Также исследователями приводятся следующие данные: содержание комплекса нейромеланин – железо, который является доминирующей формой конъюгированного металла в катехоламинергических нейронах, увеличивается с возрастом в черной субстанции и голубом пятне, также возрастает его содержание в нейронах премоторной коры, скорлупы и мозжечка, что свидетельствует об увеличении активности железа в этих структурах при старении [11]. Значительный интерес представляет возможность рассмотрения факторов, вероятно, являющихся принципиальными для специфичного распределения металла в структурах мозга лиц старшего возраста. Наличие в головном мозге пожилых повышенного провоспалительного состояния способствует повышенной иммунореактивности астроцитарных и микроглиальных маркеров, также с возрастом увеличивается и проницаемость гематоэнцефалического барьера [12]. Говоря о последнем, видимо, стоит обратить внимание на вышеуказанные области преимущественного распределения железа, вспомнить ангиологические особенности данных зон, а также отметить прогрессирующую с возрастом роль сосудистого фактора в развитии заболеваний головного мозга в целом [13]. Однако на сегодняшний день немногие исследователи отмечают какие-либо прямые или косвенные показатели по данному вопросу в соответствии с изменением уровня металла. В микроглии и астроцитах коры, мозжечка, гиппокампа, базальных ганглиях и миндалевидном теле гистохимически обнаруживаются отложения железа, а концентрация ферритина здесь обычно увеличивается с возрастом, олигодендроциты содержат наибольшее количество железа, хранящегося в основном в виде ферритина и трансферрина, и его уровень остается постоянным по мере старения человека [14].

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Причины распределения уровня металла при данной нозологии являются пока загадкой, но, несмотря на это, уже сейчас существуют данные о преимущественных зонах концентрирования железа в областях мозга. Исследования ряда авторов показали увеличение железа, связанного с нейромеланином в нейронах, микроглиоз вокруг экстранейронального нейромеланина в черной субстанции, сообщалось и о повышенном содержании общего уровня металла в красных ядрах, базальных ганглиях, префронтальной коре [14].

Основным прижизненным методом исследования уровня железа в мозге является магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ-исследования показывают изменения сигнала в режимах T2 и T2*, и уровни железа могут быть количественно определены различными способами с первоначальным акцентом на скорости релаксации, контрастность R2* фиксирует дисперсию магнитного поля (захват локального и окружающего сигнала) [15–17]. Позднее была разработана новая методика МРТ, количественное картирование восприимчивости (Quantitative Susceptibility Mapping (QSM)), которая устраняет влияние восприимчивости окружающей ткани посредством деконволюции, обеспечивая превосходную оценку магнитных свойств локальной ткани [17, 18]. QSM чувствительно к различиям магнитной восприимчивости между химическими веществами, которые улавливаются фазой сигнала последовательностей градиентного эха МРТ [18]. В ряде исследований, использующих указанные методы, были получены следующие результаты:

- значения QSM не отличались между левым/правым сегментами черной субстанции или безымянным сегментом у пациентов и контрольной группы;
- анализ пациентов с болезней Паркинсона с плохими зрительными характеристиками по сравнению с нормальными выявил распространенное увеличение QSM у первой группы;
- двустороннее увеличение содержания железа в префронтальной, лобной, поясной, теменной и медиальной затылочной коре, а также в медиодорсальном таламическом ядре, скорлупе, особенно правой;
- повышенный уровень железа в головном мозге у пациентов с высоким риском развития деменции и у пациентов с плохим зрением в префронтальной, передней поясной и задней теменной коре, а также в области предклинья, что, возможно, свидетельствует об общих лежащих в основе субстратах;
- связь накопления железа и ухудшения когнитивных функций: тканевые изменения в гиппокампе и таламусе, связанные с когнитивным дефицитом при болезни Паркинсона без деменции, и увеличение содержания железа в теменной и префронтальной коре головного мозга, связанное с предикторами когнитивного исхода;
- количество железа в головном мозге увеличивалось в скорлупе в связи с ухудшением двигательной функции;
- когнитивные функции коррелируют с QSM в областях гиппокампа, что говорит об QSM как возможном более чувствительном методе диагностики ранних изменений ткани, чем обычные измерения атрофии;

- при БА более высокое значение QSM, особенно в гиппокампе, наблюдается у амилоид-позитивных пациентов. Железо может связываться с бета-амилоидом, напрямую усиливая его токсичность или за счет повышенного фосфорилирования тау;
- изменения QSM, связанные с моторной тяжестью, наблюдались преимущественно в правом полушарии [17, 19–23].

Таким образом, полученные результаты позволяют отметить различные колебания уровней железа в мозге, проследить вероятные связи симптомов заболевания с зонами депонирования, а также отметить возможные общности нозологий с определенными сходствами в симптомах и патогенетических механизмах. Было обнаружено, что данные МРТ обычно коррелируют с инвалидностью и, таким образом, могут использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания.

Методы прижизненной визуализации, могут сочетаться с применением патоморфологических исследований, которые показывают объективные посмертные данные по распределению железа в конкретных структурах мозга, а также другие морфологические изменения, связанные с нейродегенерацией, демиелинизацией, воспалением [2]. Гистологические результаты, полученные рядом исследователей, показали следующее:

- периваскулярное распределение железа в скорлупе (некоторые авторы предполагают, что накопление железа связано с нарушением гематоэнцефалического барьера, с экстравазацией эритроцитов у пациентов с паркинсонизмом, однако эту точку зрения оспаривают другие, утверждающие, что отложения железа возникают из-за микроишемии);
- бледный шар является самым богатым железом базальным ганглием;
- накопление железа в базальных ганглиях частично связано с дисфункцией периваскулярного пути, который, как известно, является активным эффектором удаления отходов;
- наблюдается снижение концентрации нейромеланина в черной субстанции;
- задняя часть скорлупы является первой частью, в которой наблюдается уменьшение количества дофаминовых рецепторов, как это показано с помощью ядерной визуализации при синдроме паркинсонизма (предполагается, что накопление железа связано с особой предрасположенностью латеральных лентикулостриарных артерий к ишемии в заднелатеральной части скорлупы) [24, 25].

Таким образом, можно заметить, что данные патоморфологических исследований также коррелируют с показателями нейровизуализации. Важным является рассмотрение сосудистого фактора как одного из звеньев патогенеза, что как раз и подтверждается полученными гистологическими данными о состоянии гематоэнцефалического барьера, периваскулярных пространств [25].

Также необходимо упомянуть методы исследования, необходимые для определения уровня веществ, участников метаболизма клетки, и структурных элементов, активных в накоплении железа.

При определенных параметрах МРТ способна визуализировать нигросомы и меланин. Высокое пространственное разрешение, полученное с использованием более высокой напряженности магнитного поля, позволяет исследовать такие маленькие структуры, как отдельные нигросомы в каудальном и вентролатеральном ядрах области [26]. Нейромеланин вырабатывается в виде продуктов обмена дофамина. Он концентрируется внутри специфических аутофагических органелл, накапливаясь в течение жизни в соме дофаминергических нейронов в ЧС [1]. Существует нейромеланин-чувствительная МРТ, которая предназначена для обнаружения содержания нейромеланина (НМ) — продукта метаболизма дофамина, накопление которого возможно отследить с помощью данного метода на Т1-взвешенных изображениях в дофаминергических нейронах черной субстанции, так называемых нейромеланин-положительных дофаминовых нейронах [7].

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ ПРИ БА

Метаболизму железа в патогенезе БА отводится определенная роль. Частично известны некоторые механизмы участия железа в образовании амилоида, прогрессировании нейродегенерации. В частности, путь образования бета-амилоида (Аβ), в котором, как показывают исследования, железо играет активную роль. Большая часть APP расщепляется неамилоидогенным путем: α-секретаза, а затем γ-секретаза высвобождают N-концевой фрагмент p3, оставляя внутриклеточный домен APP в мембране [12]. Альтернативно, APP может сначала расщепляться β-секретазой, а затем γ-секретазой с образованием Аβ [1, 12]. Протеолитическая активация форм α-секретазы и β-секретазы модулируется фурином, при этом чрезмерное количество общего железа снижает его активность, поскольку транскрипция белка-фермента модулируется клеточными концентрациями металла, следовательно, способствуют активности β-секретазы и усиливают амилоидогенный путь [1]. Железо может модулировать процессинг APP и посредством взаимодействия с белками, участвующими в регуляции его метаболизма [3, 10]. Следовательно, трансляция APP может повышаться в условиях избытка железа, увеличивая количество APP, доступного для вступления в амилоидогенный путь, чему способствует снижение активности фурина [3]. Дефицит тау нарушает экспорт железа ферропортина, сохраняя APP в эндоплазматическом ретикулуме, так что он больше не имеет возможности попасть на поверхность нейронов, где он может связывать свою ферроксидазную активность с ферропортином. Повышенные концентрации

железа сопровождают агрегацию Aβ в областях, первоначально пораженных БА, и дают возможность диагностики на основе МРТ [1, 3]. Ряд авторов описывают связь железа и других металлов в развитии данной нозологии. Речь идет главным образом о меди и цинке. В исследованиях отмечаются высокие концентрации цинка, меди и железа в нерастворимых амилоидных бляшках и нейрофибриллярных клубках, характерных для БА, помимо этого, было показано, что медь наряду с железом вызывает агрегацию β-амилоида и способствует нейрональному окислительному стрессу; общий уровень меди в головном мозге снижен при БА [27]. Также существует мнение ученых о важности гемоксидазы (НО-1) в развитии нейродегенеративных процессов в связи с накоплением железа: накопление тау в нейрофибриллярных клубках связано с индукцией НО-1, мощного антиоксиданта, который играет важную роль в метаболизме гема, высвобождаемого из поврежденных митохондрий [27]. Роль остальных известных участников обмена железа в развитии БА не выявлена до конца, однако отмечается следующее: концентрация трансферрина ниже в белом веществе различных областей коры головного мозга, а плотность рецепторов трансферрина и его связывание значительно снижены в гиппокампе, уровни ферропортина, основного белка-экспортера железа в нейронах гиппокампа, значительно снижены [27].

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Повышенные уровни железа наблюдаются в структурах мозга и при рассеянном склерозе. Отмечается это во многих глубоких структурах серого вещества (DGM). В белом веществе отложения металла обычно располагаются в местах воспаления, которые связаны с сосудами, что также отмечалось и при указанных выше нозологиях. Причины накопления железа неясны, но могут быть связаны с воспалительными процессами, которые изменяют проницаемость гематоэнцефалического барьера, тем самым позволяя богатым железом макрофагам проникать в мозг, а также с нарушением гомеостаза аксональных ионов и аберрантной экспрессией глутаматных рецепторов, натриевых каналов и потенциал-зависимых кальциевых каналов, что приводит к накоплению кальция в аксонах и их дегенерации [28]. Некоторые исследователи в данной области приводят интересные, однако противоречивые результаты оценки показателей колебаний содержания железа в областях мозга. Результаты работ показывают следующее:

- у пациентов с рассеянным склерозом содержание железа в таламусе было значительно снижено, при этом у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом содержание железа было ниже, чем у пациентов с рецидивирующей ремиссией;
- содержание железа уменьшилось в DGM у пациентов с рассеянным склерозом, в то время как в контрольной группе оно возрастало или оставалось стабильным;
- снижение содержания металла в таламусе ассоциировалось с прогрессированием инвалидности [28, 29].

При этом многими упускается из виду тот факт, что уменьшение объема структуры вызывает увеличение наблюдаемой средней по региону концентрации железа, за исключением случаев, когда региональный показатель содержания железа снижается пропорционально объему, и наоборот. Также об этом не упоминается и в контексте рассмотрения возможных методов диагностики болезней Паркинсона и Альцгеймера, а следовательно, в исследованиях нейродегенеративных заболеваний с использованием метода МРТ не учитывалась должным образом структурная атрофия. Интерпретация полученных повышенных концентраций железа при демиелинизации осложняется еще больше. Это связано с диамагнитными свойствами миелина, по причине которых процесс демиелинизации может повышать местную восприимчивость и, возможно, имитировать повышенную концентрацию интересующего вещества [30]. Так, содержание железа является более надежным визуализирующим маркером прогрессирования рассеянного склероза, чем только объем или концентрация железа, ввиду его относительной независимости от возраста [30]. При этом другие авторы отмечают повышение металла в тех же структурах, коррелирующее с прогрессированием заболевания, однако в основном без учета атрофии отделов мозга [31].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХЕЛАТОРОВ ЖЕЛЕЗА

Терапевтическое использование хелаторов железа для удаления его избытка вызывает интерес ввиду возможного прогресса при применении данных препаратов. Однако некоторые ученые справедливо отмечают: хелатор должен проникать как через клеточные мембраны, так и через гематоэнцефалический барьер для действия непосредственно на область накопления железа без истощения, связанного с трансферрином железа из плазмы, при этом неизвестна способность данных препаратов связывать металл из белков и молекул, в которых железо находится в конъюгированном состоянии (например, нейромеланин) [11].

В ряде наблюдений показана эффективность хелатирования железа при лечении болезни Паркинсона на животных моделях, связывание препаратом металла приводило к уменьшению количества реактивных ионов [24]. Применение диферипрона у пациента с умеренным паркинсонизмом, рядом двигательных симптомов и наблюдаемом

при проведении T2*-взвешенной МРТ накоплении железа в структурах мозга также оказало положительный эффект, в результате которого исследователи отметили: через 6 мес многие симптомы улучшились, а через 1 год улучшение было зафиксировано в баллах по Единой шкале оценки болезни Паркинсона, T2*-взвешенная МРТ показала снижение накопления железа в билатеральных зубчатых ядрах с более мягким и поздним снижением в черной субстанции, но без значимых изменений в красных ядрах [24]. Предварительные данные показали, что деферипрон в дозе 30 мг/кг в день незначительно улучшает двигательные симптомы после 6 мес лечения, замедляет прогрессирование двигательной недостаточности и существенно улучшает двигательные функций [32]. Однако, судя по данным наблюдений, возможны и побочные эффекты терапии: проявления нейтропении или агранулоцитоза, которые быстро исчезли после прекращения приема [32].

Ранее опубликованные исследования терапии при БА показали, что прием хелаторов существенно снизил скорость ухудшения навыков повседневной жизни у 48 пациентов, получавших дефероксамин (125 мг внутримышечно 2 раза в день, 5 раз в нед в течение 24 мес) [6]. В 2013 г. были представлены результаты 2-й фазы клинических испытаний участвовавшего в «связывании» металлов — PBT2 (5,7-дихлор-2-[(диметиламино)метил]-8-гидроксихинолин) у пациентов с БА [33]. Данный препарат связывает избыток меди, цинка и, возможно, железа в головном мозге, в результате чего снижается количество образования амилоидных бляшек, а также способствует перемещению ионов металлов в истощенные клеточные компартменты. В клиническом исследовании с участием 78 пациентов с болезнью Альцгеймера 29 из них получали PBT2 в дозе 250 мг/день, другие 20 получали более низкую дозу PBT2 (50 мг/день), а оставшиеся 29 получали плацебо [33]. У пациентов, получавших 250 мг/день, наблюдалось значительное снижение концентрации Aβ в спинномозговой жидкости и отмечалось некоторое улучшение когнитивных функций [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При рассмотрении известных особенностей патогенеза и распределения железа при различных заболеваниях становится очевиден ряд нерешенных вопросов данной проблемы. Несмотря на схожесть мнений различных авторов исследований по большинству вопросов, существуют и разногласия между ними. Вопрос о способности депонированного клеточного железа к инициации окислительного стресса в результате развития свободно радикального механизма в итоге реакции Фентона, что должно окончиться специфической гибелью клетки — ферроптозом, видимо, все же остается открытым. Помимо этого, на сегодняшний день недостаточно отображена связь действия хронического воспаления в организме, недостатка и избытка других металлов, витаминов, аминокислот, инфекционных агентов и других системных причин, влияющих на показатели обмена железа как в организме в целом, так и в мозге в частности. Стоит упомянуть, что хотя роль сосудистого фактора очень широко обсуждается в (развитии) патологии (головного) мозга, однако следующие в результате этого метаболические дизрегуляторные процессы, связанные с нарушением обмена железа, остаются не до конца изученными. Исследование распределения металла в мозге с помощью МР-методик действительно позволяет проследить связь между количеством накопившегося железа и проявлением симптомов заболеваний. Уже на данном этапе отмечается возможность использования нейровизуализации как метода оценки прогрессирования заболевания. Однако отсутствие достаточного объема анализа соотношения атрофии, демиелинизации, воспаления к объему, концентрации в конкретных структурах железа не позволяет до конца объективно оценивать данные результаты. Но, несмотря на это, перспективность этих методов является все же крайне высокой. Использование специфической терапии хелаторами показывает, что данный метод, по-видимому, может оказаться также эффективным в терапии данных заболеваний. Однако ограниченность количества имеющихся исследований в области препаратов и применения их в данном аспекте пока не позволяет оценить реальную перспективность, так как данные средства пока не оказывают системного действия и их применение может сопровождаться различными побочными эффектами, особенно при необходимости длительной терапии. Это подтверждает, что стоит рассматривать и другие возможные подходы к терапии ввиду значительной роли железа в гомеостазе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза не проводилась, так как статья носит обзорный характер и не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов изучения.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ward J.R., Zucca A.F., Duyn H.J., et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders // Lancet Neurol. 2014. Vol. 13, No. 10. P. 1045–1060. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70117-6
2. De Barros A., Arribarat G., Lotterie J.A., et al. Iron distribution in the lentiform nucleus: A post-mortem MRI and histology study // Brain Structure and Function. 2021. Vol. 226, No. 2. P. 351–364. DOI: 10.1007/s00429-020-02175-7
3. Tran D., DiGiacomo P., Born D.E., et al. Iron and Alzheimer's Disease: From Pathology to Imaging // Front. Hum. Neurosci. 2022. Vol. 16. P. 838692. DOI: 10.3389/fnhum.2022.838692
4. Duck K.A., Simpson I.A., Connor J.R. Regulatory mechanisms for iron transport across the blood-brain barrier // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017. Vol. 494, No. 1–2. P. 70–75. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.083
5. Li J., Cao F., Yin H.L., et al. Ferroptosis: past, present and future // Cell Death Dis. 2020. Vol. 11, No. 2. P. 88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2
6. Schweser F., Hagemeier J., Dwyer M.G., et al. Decreasing brain iron in multiple sclerosis: The difference between concentration and content in iron MRI // Hum Brain Mapp. 2021. Vol. 42, No. 5. P. 1463–1474. DOI: 10.1002/hbm.25306
7. Lehericy S., Roze E., Goizet C., Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation // Curr Opin Neurol. 2020. Vol. 33, No. 4. P. 462–473. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000844
8. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Труфанов А.Г. Церебральные нарушения обмена железа как основа развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № S3. С. 68–78.
9. Guillemot J., Canuel M., Essalmani R., et al. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin // Hepatology. 2013 Vol. 57, No. 6. P. 2514–2524. DOI: 10.1002/hep.26297
10. Tian Yao, Tian Yuanliangzi, Yuan Zhixiao, et al. Iron Metabolism in Aging and Age-Related Diseases // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23, No. 7. P. 3612. DOI: 10.3390/ijms23073612
11. Zucca F.A., Segura-Aguilar J., Ferrari E., et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease // Prog. Neurobiol. 2017. Vol. 155. P. 96–119. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.012
12. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., и др. Роль нейровоспаления в развитии болезни Альцгеймера // Известия Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № S4. С. 50–56.
13. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Лапина А.В. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 1 (65). С. 230–236.
14. Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Юрин А.А., и др. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на дисфункцию экстрапирамидной системы при болезни Паркинсона // Российский неврологический журнал. 2020. Т. 25, № 1. С. 29–37. DOI: 10.30629/2658-7947-2020-25-1-29-37
15. Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Юрин А.А., и др. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на функцию серого вещества головного мозга при болезни Паркинсона // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2022. № 2. С. 130–143. DOI: 10.33920/med-01-2202-05
16. Буряк А.Б., Труфанов А.Г. Особенности клинического течения болезни Паркинсона при отложении железа в базальных ганглиях // Русский медицинский журнал. 2022. № 4. С. 2–6.
17. Thomas G.E.C., Leyland L.A., Schrag A.E., et al. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2020. Vol. 91, No. 4. P. 418–425. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322042
18. Dimov A.V., Li J., Nguyen T.D., et al. QSM Throughout the Body // J. Magn. Reson. Imaging. 2023. Vol. 57, No. 6. P. 1621–1640. DOI: 10.1002/jmri.28624
19. Ravanfar P., Loi S.M., Syeda W.T., et al. Systematic Review: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) of Brain Iron Profile in Neurodegenerative Diseases // Front. Neurosci. 2021. Vol. 15. Art. 618435. DOI: 10.3389/fnins.2021
20. Guan X., Xu X., Zhang M. Region-Specific Iron Measured by MRI as a Biomarker for Parkinson's Disease // Neurosci. Bull. 2017. Vol. 33, No. 5. P. 561–567. DOI: 10.1007/s12264-017-0138-x
21. Saeed U., Lang A.E., Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes // Front. Neurol. 2020. Vol. 11. Art. 572976. DOI: 10.3389/fneur.2020.572976
22. Wang Y., Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker // Magn. Reson. Med. 2015. Vol. 73, No. 1. P. 82–101. DOI: 10.1002/mrm.25358
23. Santin M., Didier M., Valabregue R., et al. Reproducibility of R2* and quantitative susceptibility mapping (QSM) reconstruction methods in the basal ganglia of healthy subjects // NMR Biomed. 2017. Vol. 30, No. 4. DOI: 10.1002/nbm.3491
24. Mahoney-Sánchez L., Bouchaoui H., Ayton S., et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's Disease // Prog. Neurobiol. 2021. Vol. 196. Art. 101890. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101890
25. Thomas G.E.C., Zarkali A., Ryten M., et al. Regional brain iron and gene expression provide insights into neurodegeneration in Parkinson's disease // Brain. 2021. Vol. 144, No. 6. P. 1787–1798. DOI: 10.1093/brain/awab084
26. Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S., et al. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome — a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T // PLoS One. 2014. Vol. 7, No. 4. Art. E93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814
27. Das N., Raymick J., Sarkar S. Role of metals in Alzheimer's disease // Metab. Brain Dis. 2021. Vol. 36, No. 7. P. 1627–1639. DOI: 10.1007/s11011-021-00765-w
28. Блинов Д.С., Донец Д.А., Полтавский И.Д., и др. Магнитно-резонансные маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № S3. С. 130–131.
29. Ropele S., Enzinger C., Fazekas F. Iron Mapping in Multiple Sclerosis // Neuroimaging Clin. N. Am. 2017. Vol. 27, No. 2. P. 335–342. DOI: 10.1016/j.nic.2016.12.003
30. Schweser F., Hagemeier J., Dwyer M.G., et al. Decreasing brain iron in multiple sclerosis: The difference between concentration and content in iron MRI // Hum. Brain. Mapp. 2021. Vol. 42, No. 5. P. 1463–1474. DOI: 10.1002/hbm.25306

31. Luoqian J., Yang W., Ding X., et al. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis // Cell. Mol. Immunol. 2022. Vol. 19, No. 8. P. 913–924. DOI: 10.1038/s41423-022-00883-0

32. Devos D., Labreuche J., Rascol O., et al. Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease // N. Engl. J. Med. 2022. Vol. 387, No. 22. P. 2045–2055. DOI: 10.1056/NEJMoa2209254

33. Lu L., Zheng X., Wang S., et al. Anti-Aβ agents for mild to moderate Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2020. Vol. 91, No. 12. P. 1316–1324. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323497

REFERENCES

1. Ward JR, Zucca AF, Duyn HJ, et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2014;13(10): 1045–1060. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70117-6

2. De Barros A, Arribarat G, Lotterie JA, et al. Iron distribution in the lentiform nucleus: A post-mortem MRI and histology study. *Brain Structure and Function*. 2021;226(2):351–364. DOI: 10.1007/s00429-020-02175-7

3. Tran D, DiGiacomo P, Born DE, et al. Iron and Alzheimer's Disease: From Pathology to Imaging. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:838692. DOI: 10.3389/fnhum.2022.838692

4. Duck KA, Simpson IA, Connor JR. Regulatory mechanisms for iron transport across the blood-brain barrier. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;494(1–2):70–75. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.083

5. Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2

6. Schweser F, Hagemeier J, Dwyer MG, et al. Decreasing brain iron in multiple sclerosis: The difference between concentration and content in iron MRI. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(5):1463–1474. DOI: 10.1002/hbm.25306

7. Lehericy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(4):462–473. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000844

8. Litvinenko IV, Krasakov IV, Trufanov AG. TCerebral disorders of iron metabolism as the basis for the development and progression of neurodegenerative diseases. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(S3):68–78. (In Russ.)

9. Guillemot J, Canuel M, Essalmani R, et al. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin. *Hepatology.* 2013;57(6):2514–2524. DOI: 10.1002/hep.26297

10. Tian Yao, Tian Yuanliangzi, Yuan Zhixiao, et al. Iron Metabolism in Aging and Age-Related Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3612. DOI: 10.3390/ijms23073612

11. Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2017;155:96–119. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.012

12. Litvinenko IV, Lobzin VYu, Emelin AYu, et al. The role of neuroinflammation in the development of Alzheimer's disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(S4):50–56. (In Russ.)

13. Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYu, Lapina AV. Glymphatic brain system and its role in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;(1(65)): 230–236. (In Russ.)

14. Buryak AB, Trufanov AG, Yurin AA, et al. The effect of iron accumulation in the basal ganglia on the dysfunction of the extrapyramidal system in Parkoinson's disease. *Russian neurological journal.* 2020;25(1):29–37. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2020-25-1-29-37

15. Buryak AB, Trufanov AG, Yurin AA, et al. Effect of iron accumulation in the basal ganglia on gray matter function in Parkinson's disease. *Vestnik nevrologii, psikhiatrii i neyrokhirurgii.* 2022;(2):130–143. (In Russ.). DOI: 10.33920/med-01-2202-05

16. Buryak AB, Trufanov AG. Features of the clinical course of Parkinson's disease with iron deposition in the basal ganglia. *Russian Medical Journal.* 2022;(4):2–6. (In Russ.)

17. Thomas GEC, Leyland LA, Schrag AE, et al. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(4):418–425. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322042

18. Dimov AV, Li J, Nguyen TD, et al. QSM Throughout the Body. *J Magn Reson Imaging.* 2023;57(6):1621–1640. DOI: 10.1002/jmri.28624

19. Ravanfar P, Loi SM, Syeda WT, et al. Systematic Review: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) of Brain Iron Profile in Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci.* 2021;15:618435. DOI: 10.3389/fnins.2021

20. Guan X, Xu X, Zhang M. Region-Specific Iron Measured by MRI as a Biomarker for Parkinson's Disease. *Neurosci Bull.* 2017;33(5): 561–567. DOI: 10.1007/s12264-017-0138-x

21. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol.* 2020;11:572976. DOI: 10.3389/fneur.2020.572976

22. Wang Y, Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn Reson Med.* 2015;73(1): 82–101. DOI: 10.1002/mrm.25358

23. Santin M, Didier M, Valabregue R, et al. Reproducibility of R2* and quantitative susceptibility mapping (QSM) reconstruction methods in the basal ganglia of healthy subjects. *NMR Biomed.* 2017;30(4). DOI: 10.1002/nbm.3491

24. Mahoney-Sánchez L, Bouchaoui H, Ayton S, et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's Disease. *Prog Neurobiol.* 2021;196:101890. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101890

25. Thomas GEC, Zarkali A, Ryten M, et al. Regional brain iron and gene expression provide insights into neurodegeneration in Parkinson's disease. *Brain.* 2021;144(6):1787–1798. DOI: 10.1093/brain/awab084

26. Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, et al. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome — a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS One.* 2014;7(4): e93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814

27. Das N, Raymick J, Sarkar S. Role of metals in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis.* 2021;36(7):1627–1639. DOI: 10.1007/s11011-021-00765-w

28. Blinov DS, Donec DA, Poltavskij ID, et al. Magnitno-rezonansnye markery nejrodegeneracii pri rasseyannom skleroze. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; S3:130–131. (In Russ.)

29. Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Iron Mapping in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27(2):335–342. DOI: 10.1016/j.nic.2016.12.003

30. Schweser F, Hagemeier J, Dwyer MG, et al. Decreasing brain iron in multiple sclerosis: The difference between concentration and content in iron MRI. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(5):1463–1474. DOI: 10.1002/hbm.25306

31. Luoqian J, Yang W, Ding X, et al. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(8):913–924. DOI: 10.1038/s41423-022-00883-0

32. Devos D, Labreuche J, Rascol O, et al. FAIRPARK-II Study Group. Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(22):2045–2055. DOI: 10.1056/NEJMoa2209254

33. Lu L, Zheng X, Wang S, et al. Anti-Aβ agents for mild to moderate Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(12):1316–1324. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323497

ОБ АВТОРАХ

***Павел Сергеевич Дынин;** адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951; Author ID: 733914; e-mail: pavdynin@yandex.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Андрей Юрьевич Емелин, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-4723-802X; Scopus Author ID: 35773115100; eLibrary SPIN: 9650-1368; Author ID: 318279; Researcher Author ID: 1-8241-2016; e-mail: emelinand@rambler.ru

Артем Валерьевич Рубан; ORCID: 0009-0007-6806-8115; e-mail: tem13072002@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Pavel S. Dynin;** address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951; Author ID: 733914; e-mail: pavdynin@yandex.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Scienece Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Andrey Yu. Emelin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-4723-802X; Scopus Author ID: 35773115100; eLibrary SPIN: 9650-1368; Author ID: 318279; Researcher Author ID: 1-8241-2016; e-mail: emelinand@rambler.ru

Artyom V. Ruban; ORCID: 0009-0007-6806-8115; e-mail: tem13072002@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.89(510:470)"18/19"
DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar607433
Научная статья

Событие I. Развитие восточной медицины в России в XVIII–XIX вв. Роль ученых Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии

Г.О. Андреева, М.М. Одинак, В.Н. Цыган, И.В. Литвиненко, С.А. Мамаева
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ
Представлена история зарождения традиционной восточной медицины в России в XVIII–XIX вв. Первые сведения о восточной медицине были принесены в Россию в XVIII в. врачами, побывавшими в Монголии и Китае в составе посольских экспедиций. Началом систематического исследования восточных методов лечения можно считать первые десятилетия XIX в. Большая заслуга в этом процессе принадлежит сотрудникам Российской духовной миссии в Пекине, выполнявшей с 1715 по 1864 г. религиозные, дипломатические и научные задачи. Неоценимый вклад в изучение китайской медицины внесли руководители Российской духовной миссии. Глава IX миссии Никита Яковлевич Бичурин (отец Иакинф) в совершенстве владел китайским языком, изучал первоисточники медицинской литературы, переводил на русский язык значимые трактаты, обучал китайскому языку сотрудников миссии. Глава X миссии Павел Иванович Каменский составил китайско-русский медицинский словарь, осуществил реорганизацию миссии, настоял на необходимости введения должности лекаря в состав сотрудников. Начиная с 1821 г. в составе X–XIV миссий трудились выпускники Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии О.П. Войцеховский, П.Е. Кириллов, А.А. Татаринов, С.И. Базилевский и П.А. Корниевский. Они продолжили изучение теоретических концепций китайской медицины, философских и культурных традиций, лежащих в основе здравоохранения. Наряду с выполнением врачебной работы, они по заданию Медицинского совета при Министерстве иностранных дел занимались вопросами эпидемиологии, организации здравоохранения и процесса подготовки врачей в Китае, анализировали восточные подходы в диагностике и лечении заболеваний, фармакопею, вопросы применения растительных средств, методы профилактики и поддержания здоровья. Научный подход, знание китайского языка, длительное пребывание в стране позволили им вывести изучение восточной медицины на качественно новый уровень и познакомить российское медицинское сообщество с китайскими методами лечения и профилактики заболеваний, внедрить в российскую практику иглоукалывание, прижигание, применение новых видов растительных средств, обогатить коллекции лекарственных растений.

Ключевые слова: восточная медицина; иглоукалывание; прижигание; российская духовная миссия в Китае; традиционная китайская медицина; С.И. Базилевский; Н.Я. Бичурин; Э.В. Бретшнейдер; О.П. Войцеховский; П.И. Каменский; П.Е. Кириллов; П.А. Корниевский; П.Я. Пясецкий; А.А. Татаринов.

Как цитировать:
Андреева Г.О., Одинак М.М., Цыган В.Н., Литвиненко И.В., Мамаева С.А. Событие I. Развитие восточной медицины в России в XVIII–XIX вв. Роль ученых Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 469–477. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar607433

Рукопись получена: 11.10.2023 **Рукопись одобрена**: 01.11.2023 **Опубликована**: 14.11.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar607433
Research Article

Event I. The development of oriental medicine in Russia in the XVIII–XIX centuries. The role of scientists of the Imperial Medico-Surgical (Military Medical) Academy

Galina O. Andreeva, Miroslav M. Odinak, Vasiliy N. Tsygan, Igor' V. Litvinenko, Svetlana A. Mamaeva
Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT
The article presents the history of nascence traditional oriental medicine in Russia during XVIII–XIX centuries. The first information about oriental medicine was brought to Russia in the XVIII century by doctors, who visited Mongolia and China as members of embassy expeditions. The first decades of the XVIII century can be considered as beginning of a systematic study oriental treatment methods. It was possible thanks to the many years efforts of the employees of the Russian ecclesiastical mission in Beijing. This organization from 1715 to 1864 years served religious, diplomatic and scientific functions. An invaluable contribution to the study of Chinese medicine was made by the leaders of the mission. Major role belongs to Nikita Yakovlevich Bichurin (father Iakinf), archimandrite of the IX mission. He was fluent in Chinese, studied the primary sources of medical literature, translated significant treatises into Russian, and taught Chinese to the mission staff. The head of the X mission, Pavel Ivanovich Kamensky, compiled a Chinese-Russian medical dictionary, reorganized the mission, and insisted on the need to introduce the position of a doctor among the staff. Starting from 1821, doctors O.P. Voitsekhovsky, P.E. Kirillov, A.A. Tatarinov, S.I. Bazilevsky and P.A. Kornievsky, graduates of the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy worked as physician of the X–XIV missions. Doctors continued to study the theoretical concepts of Chinese medicine, philosophical and cultural traditions that underlie healthcare. In addition to medical work, in accordance with the instructions of the Medical Council at the Ministry of Foreign Affairs, they explored epidemiology, healthcare organization and the process of training doctors in China, analyzed Eastern approaches in the diagnosis and treatment of diseases, pharmacopoeia, used of herbal remedies, methods of prevention and health maintenance. The scientific approach, knowledge of the Chinese language, and a long stay in the country allowed them to lay the foundations of Oriental medicine in Russian, acquaint medical community with the methods of treatment and prevention of diseases adopted in China, introduce acupuncture, moxa, the use of new types of herbal remedies, enrich the collections of medicinal plants.

Keywords: acupuncture; moxa; oriental medicine; traditional chinese medicine; Russian ecclesiastical mission in China; S.I. Bazilevsky; N.Ya. Bichurin; E.V. Bretschneider; P.I. Kamensky; P.E. Kirillov; P.A. Kornievsky; P.Ya. Piasecki; A.A. Tatarinov; O.P. Voitsekhovsky.

To cite this article:
Andreeva GO, Odinak MM, Tsygan VN, Litvinenko IV, Mamaeva SA. Event I. The development of oriental medicine in Russia in the XVIII-XIX centuries. The role of scientists of the Imperial Medico-Surgical (Military Medical) Academy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):469–477. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar607433

Received: 11.10.2023 **Accepted**: 01.11.2023 **Published**: 14.11.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к изучению традиционной восточной медицины в России тесно связан с развитием экономических и политических взаимоотношений между странами. В XVII в. Китай придерживался политики «закрытых дверей», не имел дипломатических отношений с Российской империей и с другими государствами. Контакты между странами осуществлялись посредством посольств, маршрут чаще всего лежал из России в Китай. Первые достоверные сведения о восточной медицине в российском обществе появились благодаря врачам, побывавшим в Поднебесной в составе посольских экспедиций и непосредственно наблюдавшим работу восточных коллег. Так, в 1693 г. в Китае побывал врач Христофор Картенс в качестве члена посольского каравана Идеса Избранта, в 1716 г. — петербургский хирург Томас (Фома) Гарвин в составе экспедиции Лоренца Ланга. Врач Джон Белл, находившийся в 1719 г. в Пекине с посольством Льва Измайлова, оставил заметки на английском языке. Он изучал и описывал Китай и китайскую медицину и даже удостоился чести быть принятым императором [1, с. 83–84]. В 1758 г. была опубликована статья неизвестного автора «О прививании оспы у китайцев» (Per immissionem Chinese de smallpox), в которой говорилось о новаторских подходах, используемых при инфекционных заболеваниях и даже высказывалась мысль о возможном превосходстве методов китайской традиционной медицины над европейскими [2].

Первым в России официальным сообщением, касавшимся иглоукалывания, была статья профессора и ученого секретаря Санкт-Петербургской Медико-хирургической академии П.А. Чаруковского «Иглоукалывание, Acupunctura», опубликованная в «Военно-медицинском журнале» в 1828 г. В этой работе Прохор Алексеевич сообщал об успешном применении китайских методов лечения в отношении суставных болей и призывал коллег использовать эти возможности в своей клинической практике [3].

Расширению знакомства российского медицинского сообщества с методами лечения, применяемыми на Востоке, во многом послужила Российская духовная миссия (РДМ) в Пекине — уникальная организация, занимавшейся одновременно миссионерской, научной и дипломатической деятельностью.

Начало российской православной церкви в Пекине было положено во времена империи Цин. В результате одного из Российско-Китайских конфликтов в приграничных территориях вдоль реки Амур в районе крепости Албазин в 1685 г. 45 казаков были захвачены в плен и перевезены в Пекин. С разрешения китайского императора для них открыли православный храм и пригласили священника [4]. В 1700 г. в интересах российского государства на основе христианского храма в абиссинском поселении в Пекине Петр I повелел организовать духовную миссию. В 1715 г. на уровне глав двух государств Петра I и Сюань Е, второго императора династии Цин, была учреждена Российская духовная миссия (РДМ) [5].

С согласия китайских властей РДМ на протяжении первых 150 лет (до открытия в Пекине в 1864 г. Российской дипломатической миссии) выполняла функции неофициального дипломатического представительства России в Китае и имела двойное подчинение: по церковной линии — Синоду, по дипломатической линии — Коллегии иностранных дел (с начала XIX в. — Министерству иностранных дел). Статус духовного, а не правительственного учреждения придавал миссии менее официальный характер и способствовал развитию российско-китайских отношений. В состав Духовной миссии входили 10–12 человек: 4–8 священнослужителей и 4–6 светских служащих, преимущественно учеников (с XIX в. они назывались студентами). Состав членов миссии менялся примерно один раз в десять лет.

Ученики (студенты) миссии по поручению Азиатского департамента Министерства иностранных дел изучали восточные языки (китайский, маньчжурский и монгольский), собирали сведения самого разного рода: о производстве и способах обработки шелка в Китае, ведении сельского хозяйства, о заболеваниях и эпидемиях. Члены миссии в интересах правительства приобретали и пересылали в Санкт-Петербург разного рода предметы: рукописи и редкие книги, семена лекарственных растений, описания для их разведения и использования[1]. С середины XVIII в. исследования проводились по программам, составленным в Российской академии наук, большое внимание уделялось изучению традиционных китайских методов лечения.

Значительный вклад в изучение восточной медицины внесли начальники духовных миссий Никита Яковлевич Бичурин — архимандрит Иакинф и Павел Иванович Каменский — архимандрит Петр.

Одним из самых выдающихся руководителей и ученых в истории миссии был Никита Яковлевич Бичурин (17.08.1777–30.04.1853). Он родился в семье дьякона в селе Типнеры (бывшее Акулево) Цивильского уезда Казанской губернии. В 1786–1799 гг. учился в Казанской духовной семинарии. 6 июля 1800 г. принял монашество с именем Иакинф, после чего зачислен иеромонахом в Санкт-Петербургскую Александро-Невскую лавру. В 1807 г. возведен в сан архимандрита и назначен главой Русской духовной миссии, которой и руководил в Пекине в течение 14 лет (1807–1821). Никита Яковлевич Бичурин (отец Иакинф) в совершенстве овладел китайским языком, что позволило ему легко общаться с коренным населением, узнавать местные обычаи и нравы, иметь широкие связи в культурных кругах китайской столицы, получать доступ к первоисточникам литературы. Деятельность его

[1] Российская национальная библиотека (РНБ). Отдел рукописей (ОР). Ф. 1457. Оп. 1. Д. 105. Л. 3–3 об.

была многогранна: он инициировал формирование библиотеки при миссии, изучал работы по истории, астрономии, географии, биологии, переводил значимые медицинские трактаты на русский язык, обучал сотрудников миссии китайскому языку, составлял словари. По возвращении из Пекина служил в Петербурге в Азиатском департаменте МИД, занимался научной и литературной деятельностью в области востоковедения. Ему принадлежит целый ряд фундаментальных трудов по истории, литературе, географии, публикации в области астрономии, медицины. В рукописях остались работы «Китайская астрогнозия, или Описание китайских созвездий» (1830), «Об оспе» (1847) [6]. В 1828 г. Н.Я. Бичурин за вклад в востоковедение был избран членом-корреспондентом Академии наук по разряду литературы и древностей. Являлся членом германской и французской академий наук. Пять раз становился лауреатом Демидовской премии Академии наук. Умер в 1853 г., похоронен в Александро-Невской лавре [7].

Павел Иванович Каменский (отец Петр) (июнь 1765–17.05.1845), начальник X РДМ, родился в Нижнем Новгороде в семье священника. После окончания Нижегородской духовной семинарии и обучения в Московском университете преподавал в Петербургском воспитательном доме. В 1793 г. был включен в состав VIII РДМ (1794–1807) в качестве ученика. В Пекине занимался изучением языка и нравов китайцев, созданием библиотеки РДМ. Вернувшись в Петербург, около 12 лет прослужил переводчиком маньчжурского и китайского языков при Втором департаменте Коллегии иностранных дел. В 1819 г. он был избран член-корреспондентом Императорской Академии наук, член-корреспондентом парижского Азиатского общества. Будучи коллежским асессором, зная все детали работы и бытовых условий РДМ, инициировал проведение реформ миссии и в 1818 г. составил подробную инструкцию для их осуществления. Реформирование коснулось вопросов устройства, работы и состава миссии. В 1819 г. был пострижен в монашество с именем Петр, затем возведен в сан архимандрита и назначен руководителем X РДМ. Руководя миссией, он занимался внедрением реформ, пополнением библиотеки РДМ, изучением восточных языков. Неоценимым вкладом в изучение восточной медицины стало создание Павлом Ивановичем Каменским медицинского русско-китайского словаря, состоящего из 593 листов разнообразных материалов: цитат медицинских сочинений, фармакологического словаря, описаний растений, плодов и животных, применяемых для приготовления лекарств, переводов стихов о пульсах. По окончании службы в 1831 г. он вернулся в Петербург. За заслуги перед Отечеством императором Николаем I был награжден орденом Св. Анны 1-й степени. В 1833 г. удалился на покой в Городецкую Феодоровскую обитель Нижегородской епархии [7].

Благодаря усилиям Павла Ивановича Каменского начиная с 1821 г. (X РДМ) в состав миссии была включена должность врача. Вероятно, это связано с тем, что проживание вдали от родины в непривычных климатических и бытовых условиях тяжело сказывалось на здоровье сотрудников — в период с I по IX РДМ из 94 ее членов 34 умерли в Китае [5].

Все врачи, прикомандированные к X–XIV РДМ: О.П. Войцеховский, П.Е. Кириллов, А.А. Татаринов, С.И. Базилевский и П.А. Корниевский — были выпускниками Медико-хирургической академии, а С.И. Базилевский и П.А. Корниевский имели степень доктора медицины. Перед поездкой в Китай они проходили обучение китайскому языку у востоковедов, ранее работавших в составе миссии. Большую роль в организации курсов и проведении занятий сыграл Никита Яковлевич Бичурин [2]. Кроме выполнения непосредственно медицинских обязанностей, каждый лекарь должен был заниматься исследовательской и научной работой. Врачам предписывалось собирать сведения об эпидемиологической обстановке и заболеваемости в столице Китая и областях, приграничных с Россией, о медикаментах, лекарственных травах, традиционных восточных методах лечения болезней, о системе подготовки китайских врачей.

Осип (Иосиф) Павлович Войцеховский (1793–1850) стал первым штатным лекарем, трудившимся в составе X Российской духовной миссии в Пекине (1821–1830). Он родился в 1793 г. в Киевской губернии в семье священника. Первоначальное образование получил в Киевской духовной академии. Затем поступил в Императорскую Медико-хирургическую академию, которую окончил в 1819 г., показав «отличные познания в медицинских науках» [8, с. 6]. Он добровольно поступил на службу в Российскую духовную миссию. Первые годы в Китае посвятил изучению китайского и маньчжурского языков и знакомству с китайской медициной. Будучи лекарем миссии, вел обширную медицинскую практику. Поначалу китайские коллеги относились недоверчиво и даже пренебрежительно к методам врачевания, используемым российским врачом, но успехи в лечении болезней, которые пекинские медики считали некурабельными, изменили это отношение. Безусловный авторитет Осип Павлович завоевал после исцеления тяжелой болезни китайского великого князя, «когда искуснейшие из китайских медиков, истощив все свои пособия, признали неисцелимым недуг одного из принцев крови» [9]. Этот факт был высоко оценен — пекинский двор выразил признательность русскому врачу необычным ранее в Срединном государстве образом. «19 ноября 1829 г., в Имперских носилках, с пышными церемониями, в сопровождении важнейших сановников государства и бесчисленного множества народа, торжественно принесен был… памятник в русское подворье и поставлен в зале посольского дома. Это была толстая доска… В середине и по бокам ее китайская надпись» [9], Чан-сан мао шу 长桑妙术 («Чудесное искусство Чан-сана»), сравнивавшая Осипа Павловича с легендарным бессмертным целителем Чан-сан-цзюнем, обучившим врачеванию основоположника медицины Бянь Цяо [10].

Доверие к российскому врачу среди местного населения стало безграничным, «…богатые и особенно бедные стали прибегать к нему за врачебными пособиями во всех болезнях; знатнейшие и богатейшие дома столицы сделались для него открыты; важнейшие сановники государства стали дорожить его знакомством. Кутухту Мин-Джул, второй по старшинству духовный сановник империи, к которому и влиятельные князья могли приближаться не иначе, как на коленях, сделался его искренним другом, посещал его запросто, без всяких церемоний» [9]. Благодаря Осипу Павловичу великий князь Мин-Джул познакомился с другими миссионерами, полюбил русских и был полезен для миссии в дальнейшем [9]. О.П. Войцеховский вел в Пекине обширную врачебную практику, а все свободное время посвящал составлению китайско-маньчжурско-русского словаря. Этот труд, состоявший из трех огромных томов, он продолжил в России, но так и не опубликовал. Рукопись была приобретена библиотекой Казанского университета. После возвращения на родину Осип Павлович с 1832 г. служил в ведомстве Азиатского департамента в звании врача. В 1844 г. определен на должность ординарного профессора китайской и маньчжурской словесности Казанского университета в чине коллежского советника. На некоторое время он отошел от медицинской практики, но, когда в Казани началась эпидемия холеры, возобновил врачебную деятельность. Успехи в лечении тяжелобольных быстро создали ему громкую известность, круг пациентов быстро расширялся, что требовало больших усилий и жертв, «нередко он получал по нескольку приглашений с противоположных концов города и в грязь и в слякоть, иногда ночью, делал свои визиты пешком» [9]. Самоотверженность и чрезмерный труд подорвали его здоровье. Он безвременно скончался в Казани в возрасте 57 лет.

Порфирий Евдокимович Кириллов (1801–1864) — врач в составе XI РДМ (1830–1840). Приехал в Пекин в возрасте 29 лет. Как и О.П. Войцеховский, вел обширную медицинскую практику, никому не отказывая в помощи. К нему обращались не только сослуживцы и прихожане, но и коренные жители Пекина и окрестных деревень, высокопоставленные чиновники и простой люд. Иеромонах XI РДМ Аввакум писал о работе лекаря П.Е. Кириллова: «Ему не доставало уже ни времени, ни способов удовлетворить всем нуждающимся в его помощи… Он не дорожил ни покоем, ни трудами, ни собственным жалованием» [цит. по: 11, с. 146]. Кроме врачебной работы, Порфирий Евдокимович изучал медицинскую литературу, книги китайских философов, вел метеорологические наблюдения, обучал албазинского ученика аптекарскому делу [12]. В письме В.Н. Баснину он так описывал свои будни: «…пробежали для меня два месяца, в течение коих я… чрез каждые три часа делал наблюдения над ба[ро]метром и термометром, определил преточно 80 видов растени[й], [ко]торых не знал прежде иначе, как под именем травы; занимался кита[й]ским языком, у которого вынудил несколько слов для полезных замеча[ний]» [12]. П.Е. Кириллов много времени посвящал сбору ботанической коллекции не только лекарственных, но и других растений Китая, изучал возможности применения растительных сборов с медицинскими целями, использовал полученные знания на практике. Совмещая западный и восточный подход в лечении пациентов, добился значительных успехов[2]. В благодарность за лечение сестра вдовствующей китайской императрицы подарила ему корень женьшеня выдающихся размеров — растения, особо почитаемого в Китае [13, с. 39]. Впоследствии этот экземпляр стал типовым образцом для составления первого детального научного описания женьшеня в России. Коллекция из 127 видов лекарств, привезенная им в Петербург, содержала в том числе 92 вещества растительного происхождения и 14 минералов, на тот момент неизвестных в Европе [15]. На родину он доставил также саженцы чайного куста и семена чая. Порфирий Евдокимович показал возможность разведения этой культуры в российских условиях и был признан «авторитетнейшим специалистом в вопросах выращивания чая» [14, с. 3–4]. Будучи штаб-лекарем при Азиатском департаменте, П.Е. Кириллов старался внедрить свой положительный опыт применения восточных лекарств в российскую клиническую практику, но консервативные взгляды медицинских профессоров, ориентированных на европейскую медицину, на многие годы затормозили этот процесс. Только 17 октября 1848 г. Конференция Императорской Медико-хирургической академии создала комиссию и повелела «привезенные… Кирилловым китайские лекарственные вещества подвергнуть испытанию». Влияние применения китайских препаратов изучалось в клинике при лечении больных с суставными болями, кашлем, отеками. Подробное описание 12 клинических случаев, действия китайских средств, фармакопея применяемых растений, экспертное заключение было опубликовано в «Военно-медицинском журнале» в 1852 г. [15]. Комиссия, в состав которой входили академик Александр Нелюбин, профессора Иван Рклицкий, Павел Шипулинский, Владимир Экк, адъюнкт-профессор Вейс и штаб-лекарь Кириллов, «разбирая каждое из испытанных китайских средств… убедилась, что некоторые из них отличаются особенною целебною силою» [15].

Александр Алексеевич Татаринов (1817–1876) сразу же после окончания Императорской Медико-хирургической академии в Петербурге в 1840 г. был назначен врачом XII РДМ (1840–1849) и уехал в Китай на десять лет. В совершенстве овладев китайским языком, стал изучать литературу по традиционной восточной медицине. В 1842 г. Конференцией Императорской Медико-хирургической академии ему была дана инструкция из 24 пунктов, которая включала: получение сведений об акупунктуре, моксе, хирургии, вариантах операций

[2] РНБ. ОР. Ф. 1457. Д. 83. Донесения в Азиатский департамент. Л. 9.

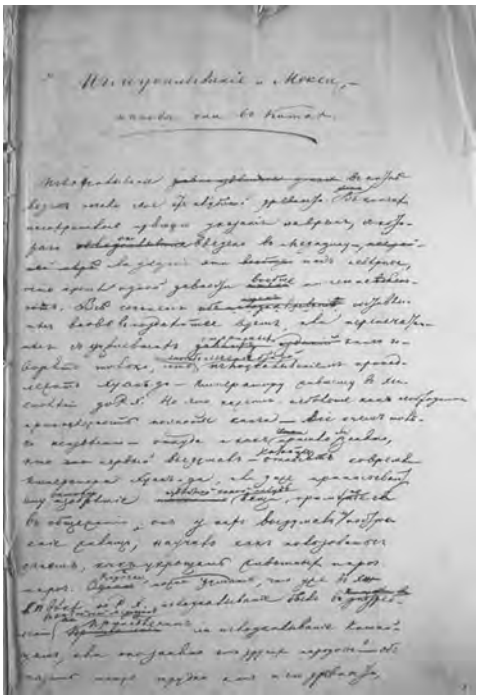


Рисунок. Первая страница рукописи А.А. Татаринова «Иглоукалывание и мокса — каковы они в Китае»

и применяемых инструментах, о лекарственных растениях и их употреблении. Также необходимо было предоставить информацию об обучении и подготовке китайских врачей, судебной медицине, медико-социальных мерах правительства в отношении детей, душевнобольных пациентов, мероприятиях по предотвращению, предупреждению и развитию заболеваний. Молодой лекарь А.А. Татаринов блестяще справился с поставленной задачей. В 1845 г. им был написан многостраничный труд «Иглоукалывание и мокса — каковы они в Китае» (рис.), который долгие годы хранился в рукописи и был издан в 2013 г. благодаря усилиям сотрудников кафедры нервных болезней. За время, проведенное в Пекине, Александр Алексеевич, изучая китайские медицинские трактаты, наблюдая работу пекинских медиков, тщательно анализируя полученные сведения, написал большое количество статей об особенностях врачевания и оказания медицинской помощи в Китае. После возвращения в Петербург в 1850 г. за вклад в изучение традиционной китайской медицины по совокупности статей, опубликованных в «Трудах членов Российской духовной миссии» и в других изданиях, А.А. Татаринов без защиты был удостоен степени доктора медицины. Собранная им богатая ботаническая коллекция, содержащая около 500 монгольских и китайских растений, а также 452 их изображения, сделанных по его заказу с натуры пекинскими художниками, была передана Ботаническому музею Императорской Медико-хирургической (ныне Военно-медицинской) академии Петербурга. Ряд научных работ опубликован уже после его возвращения из Китая: «Медицина и врачи в Китае» (1851), «О состоянии медицины в Китае» (1852), «О кровообращении по понятиям китайской медицины» (1853); «Краткие сведения о китайском лекарстве женьшень» (1856), «Китайская медицина» (1853), «Catalogus medicameniorum Chinensium, quae Pekini comparanda et determinanda curavit A. Tatarinow» (1857). Его ценнейшие исследования, касавшиеся многих разделов китайской медицины — теоретических основ, пульсовой диагностики, фармакологии, не потеряли актуальность и в наше время.

Степан Иванович Базилевский (1822–1868), врач XIII РДМ (1850–1858), родился в Никольском уезде Вологодской губернии. После обучения в Вологодской духовной семинарии поступил в Императорскую Медико-хирургическую академию, которую впоследствии окончил с серебряной медалью. Был учеником Н.И. Пирогова. В 1847 г. защитил диссертацию «Наружная перевязка артерий» и получил степень доктора медицины. По назначению Министерства внутренних дел работал в Пекине с сентября 1849 г. Для лекаря С.И. Базилевского миссия была местом официальной государственной службы, он принял присягу на верность императору Николаю I. Годы, выпавшие на период XIII РДМ, были насыщены яркими событиями в истории Китая: Тайпинское восстание, Вторая опиумная война, пересмотр и регуляция взаимоотношений с западными державами. Перемены сказались и на сотрудниках XIII Русской духовной миссии в Пекине, вызвали множество неприятностей, болезней и смертей, в Россию вернулась лишь половина ее состава.

Степан Иванович успешно справлялся с поставленными перед ним задачами. Он занимался лечебной практикой, составлением коллекций восточных растений и рыб, изучал и переводил медицинские трактаты. Оставил после себя много литературных трудов. Им сделаны переводы китайских медицинских книг, в том числе по фармакологии, терапии по «Бэньцао ганму», о болезнях глаз, биографические заметки о древних восточных медиках. А также он опубликовал труды «Распознавание по пульсу болезней пяти внутренностей», «Акупунктура», «Описание некоторых животных, использование их органов как медикаментозных», «Холера в Пекине в 1821 г., ее лечение», «Болезни, господствующие в Пекине во все времена года» [17]. В 1855 г. он издал 322-страничный справочник китайских рыб на французском языке, к подробному описанию приложил блестяще выполненные цветные иллюстрации рыб и раковин моллюсков [16]. В 1854 г. по приказу императора Николая I был произведен в чин надворного советника (7 класс)[3]. После возвращения в Россию служил при Азиатском департаменте. Награжден орденом Св. Анны 3-й степени. Был назначен врачом в русское посольство в Иране в 1867 г. Умер в Тегеране [7].

[3] Архив внешней политики Российской империи (АВПРИ). Ф. 161. Санкт-Петербург. Главный архив 1–5. 1823. Д. 1. Оп. 4. П. 50. Л. 117.

Петр Алексеевич Корниевский (1833–1878) занимал должность врача XIV РДМ в 1857–1860 гг., затем продолжил работу при вновь образованном российском дипломатическом посольстве.

Медицинским советом при МИД России ему предписывалось изучить деятельность государственных и частных благотворительных заведений, китайскую медицинскую терминологию и систему образования врачей, а также социальную политику, проводимую маньчжурским правительством в сфере медицины[4]. Результатом его трудов было большое количество работ, касавшихся медицины Китая, среди которых переводы из «Дун-и-бао-цзянь» («Драгоценное зеркало восточной медицины»), «Тайгань синьфа» (полный курс китайского акушерства), «Мин-и чжи-чжа» (о китайских лекарствах), а также записи о китайцах с медицинской точки зрения (описание антропометрических данных 30 китайцев), статьи о народных китайских врачах, о том, что должен изучить китайский медик, о формах китайских рецептов (с приложением оригинального образца рецепта) и прописях лечения перемежающейся лихорадки [17]. Его статья «Медицинский приказ в Китае» опубликована в 1862 г., некоторые работы остались в рукописном виде.

Эмилий Васильевич Бретшнейдер (1833–1901), врач в составе дипломатической миссии в Пекине, родился в 1833 г. в селе Банкаусгоф Курляндской губернии (сейчас Латвия) в семье лесничего. В 1853–1858 гг. прошел обучение на медицинском факультете Императорского Дерптского университета (г. Тарту, Эстония). По окончании университета три года совершенствовал свои знания и приобретал практические навыки в клиниках Парижа, Берлина и Вены. Вернувшись в Россию в 1860 г., поступил на службу в Министерство иностранных дел. С 1862 до 1864 г. был лекарем при русском посольстве в Тегеране, за этот короткий срок получил репутацию специалиста высокого уровня. Через несколько лет был назначен врачом дипломатической миссии в Пекине [11], где увлеченно работал в течение 18 лет (до 1884). Овладев китайским языком, он изучал историю, медицину, фармакологию, ботанику Китая. Его фундаментальный труд «Hystory of European Botanical Discoveries in China», опубликованный на английском языке в 1898 г., получил всемирное признание. Первые два тома посвящены растениям, а третий том «Botanical Investigations into the Materia Medica of the Ancien Chinese», вышедший в 1895 г., под общим названием «Botanicun sinicum», содержит сведения о 358 лекарственных средствах, применяемых в древнем Китае [18]. Эмилий Васильевич передал Санкт-Петербургскому ботаническому саду высокодекоративные растения, которые сохранились и сегодня: дейцию мелкоцветковую (*Deuzia parviflora Bunge*) и гортензию, которая впоследствии была описана как новый вид и названа его именем — *Hydrangea bretschneiderii Dipp* [18]. За неоценимый вклад в растениеводство в 1883 г. Э.В. Бретшнейдер был избран почетным членом Санкт-Петербургского Императорского ботанического сада. За заслуги в синологии — член-корреспондентом Французской академии наук.

Павел Яковлевич Пясецкий совершил путешествие в Китай в составе научной и торговой экспедиции в 1874–1875 гг. вместе с топографом З.Л. Матусовским под руководством полковника Генерального штаба Ю.А. Сосновского [10]. За время пребывания в Китае П.Я. Пясецкий собрал обширные сведения различного характера, привез на родину богатые коллекции минералогических и этнографических предметов. В Петербурге опубликовал ряд медицинских статей и книгу «О медицине и санитарных условиях Китая» (1876). Особой ценностью отличается монография «Как живут и лечатся китайцы» (1882), составленная из собственных наблюдений и сведений, взятых из отчетов европейских врачей, работавших в Китае. Наряду с информацией об инфекционных и неинфекционных болезнях, организации врачебной помощи, книга включает главы, интересные широкому кругу читателей: об обычаях и традициях китайцев, о климате и благоустройстве Пекина. Европейскому читателю сообщается, что разница между зеленым, желтым и черным видами чайного напитка обусловлена не разными видами растений чая и условиями выращивания, а способами приготовления. В разделе «Болезни. Медицина и врачи» подробно описаны анатомические и физиологические представления, принятые в Китае, теоретическая концепция инь–ян, диагностические приемы (в том числе пульсовая диагностика), средства, применяемые китайцами в лечении болезней. Упоминается, что акупунктура проводится почти всеми врачами и применяется «в лечении всяких болезней» [19]. Двухтомный труд Пясецкого «Путешествие в Китай» был издан в 1874–1875 гг. и переведен на французский и английский языки [10].

Деятельность работавших в Китае врачей и ученых, а также руководителей Российской духовной миссии в Пекине внесла неоценимый вклад в развитие традиционной восточной медицины в России, их наследие изучается и сегодня. Переводы древних китайских трактатов на русский язык, богатые ботанические коллекции, описания растений, рецепты приготовления лекарственных средств заложили фундамент для изучения восточных методов лечения и применения их в российских условиях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Этическая экспертиза не проводилась.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

[4] Российский государственный исторический архив (РГИА). Ф. 1297. Оп. 135. Д. 48. Инструкции для лекаря (ИДЛ) Пекинской миссии 1856 г. Л. 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Су Фэнлинь. История культурных отношений Китая с Россией до середины XIX века. В кн.: Восток и Запад: историко-литературный альманах / Под ред. В.С. Мясникова. М.: Восточная литература, 2002. С. 52–107.
2. Силакова С.А. Врач Э.В. Бретшнейдер и его личные архивы: китайский период // Ученые записки Казанского университета. Серия Гуманитарные науки. 2018. Т. 160, кн. 6. С. 1478–1486.
3. Чаруковский П.А. Иглоукалывание, Acupunctura // Военно-медицинский журнал. 1828. Т. 12, № 2-3. С. 251–268.
4. Тань Т. Начало русских православных миссий в Пекине // Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. 2015. Т. 4, № 3. С. 181–185.
5. Ипатова А. Деятельность Российской духовной миссии в Китае // Отечественные записки. 2008. № 3 (42). С. 320–331.
6. Постников А.В. Изучение русскими православными священнослужителями природы и населения Сибири и Китая во второй половине XVII – начале XX века. В сб.: Православие и общество: грани взаимодействия. Международная научно-практическая конференция в рамках VII Забайкальских Рождественских образовательных чтений регионального этапа XXVI Международных Рождественских образовательных чтений. Чита, 2017. С. 24–31.
7. Куликов А.М. Клятва пекинской миссии (о приведении к присяге участников XIII российской духовной миссии в Пекине) // Вестник московского университета. Серия 13. Востоковедение. 2020. № 2. С. 139–152.
8. Тимковский Е.Ф. Путешествие в Китай через Монголию в 1820 и 1821 годах. Часть I. М.: ИВ РАН, 2017. 654 с.
9. Иорданский А.Н. Осип Павлович Войцеховский. Некролог // Казанские губернские ведомости. 1850. № 3.
10. Кобзев А.И., Еремеев В.Е. Изучение в России китайских наук, языков и образования. В кн.: Духовная культура Китая: энциклопедия: в 5 т. / Под ред. М.Л. Титаренко. Т. 5. Наука, техническая и военная мысль, здравоохранение и образование. М.: Восточная литература, 2009. С. 655–662.
11. Скачков П.Е. Очерки истории русского китаеведения. М. Наука, 1977. 505 с.
12. Мясников В.С. Пекинские письма доктора Кириллова // Проблемы Дальнего Востока. 1988. № 3. С. 115–126; № 4. С. 146–155.
13. Благодер Ю.Г. Китай в российской периодической печати второй половины XIX – начала XX в.: эволюция представлений в изменяющихся исторических условиях. Дис. ... докт. ист. наук. Краснодар, 2019. 697 с.
14. Отечественные записки. 1853. Т. 91, разд. V. С. 3–4.
15. Отчет о действии китайских лекарств // Военно-медицинский журнал. 1852. Т. V. Л. 1–46.
16. Basilewsky S. Ichthyographia Chinae borealis // Nouveaux mémoires de la Société impériale des naturalistes de Moscou. 1855. № 10, Pls. 1–9. P. 215–263.
17. Байер Г.З. Рукописное наследие русских китаеведов // Восточная литература: средневековые исторические источники Востока и Запада. Доступен по: https://www.vostlit.info/Texts/Dokumenty/China/Rukopis_nasled/text.htm (дата обращения 10.07.2023).
18. Шевчук С.В. Эмилий Бретшнейдер (1833–1901) — врач, китаевед, ботаник // Немцы в Санкт-Петербурге. Биографический аспект. XVIII–XX вв. Вып. 9. Санкт-Петербург: Электронная библиотека Музея антропологии и этнографии им. Петра Великого (Кунсткамера) РАН, 2015. Доступен по: https://lib.kunstkamera.ru/files/lib/978-5-88431-284-5/978-5-88431-284-5_20.pdf (дата обращения: 09.07.2023).
19. Пясецкий П.Я. Как живут и лечатся китайцы. М., 1882. 89 с.

REFERENCES

1. Su Fenlin'. History of cultural relations between China and Russia until the mid-19th century. In: Myasnikov VS, ed. *East and West: historical and literary almanac*. Moscow: Vostochnaya literatura Publ.; 2002. P. 52–107. (In Russ.)
2. Silakova SA. Doctor E.V. Bretschneider and his personal archives: the Chinese period. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Gumanitarnye Nauki*. 2018;160(6):1478–1486. (In Russ.)
3. Charukovskii PA. Igloukalyvanie, Acupunctura. *Military Medical Journal*. 1828;12(2-3):251–268. (In Russ.)
4. Tan' T. Beginning of Russian Orthodox missions in Beijing. *Bulletin of Pushkin Leningrad State University*. 2015;4(3):181–185. (In Russ.)
5. Ipatova A. Activities of the Russian Spiritual Mission in China. *Otechestvennye zapiski*. 2008;(3(42)):320–331. (In Russ.)
6. Postnikov AV. Study by Russian Orthodox clergy of the nature and population of Siberia and China in the second half of the 17th — early 20th centuries. In: *Pravoslaviye i obshchestvo: grani vzaimodeystviya* (Orthodox christian and society: face interaction). International scientific and practical conference within the framework of the VII Trans-Baikal Christmas Educational Readings of the regional stage of the XXVI International Christmas Educational Readings. Chita; 2017. P. 24–31. (In Russ.)
7. Kulikov AM. Oath of the Beijing mission (about the swearing-in of participants of the XIII Russian spiritual mission in Beijing). *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seria 13: Vostokovedeniye*. 2020;(2): 139–152. (In Russ.)
8. Timkovskiy EF. *Travel to China via Mongolia in 1820 and 1821. Part I*. Moscow: IV RAN Publ. House; 2017. 654 p. (In Russ.)
9. Iordanskiy AN. Osip Pavlovich Voitsekhovskiy. Obituary. *Kazanskie gubernskie vedomosti*. 1850;(3). (In Russ.)
10. Kobzev AI, Eremeev VE. Studying Chinese sciences, languages and education in Russia. In: Titarenko M.L., ed. *Spiritual Culture of China: Encyclopedia*: in 5 vol. Vol. 5. Science, technical and military thought, healthcare and education. Moscow: Vostochnaya literatura Publ.; 2009. P. 655–662. (In Russ.)
11. Skachkov PE. *Essays on the history of Russian sinology*. Moscow: Nauka Publ.; 1977. 505 p. (In Russ.)
12. Myasnikov VS. Beijing letters from Dr. Kirillov. P*roblemy Dal'nego Vostoka*. 1988;(3):115–126; (4):146–155. (In Russ.)
13. Blagoder YuG. *Kitai v rossiiskoi periodicheskoi pechati vtoroi poloviny XIX — nachala XX v.: evolyutsiya predstavlenii v izmenyayushchikhsya istoricheskikh usloviyakh* [dissertation]. Krasnodar; 2019. 697 p. (In Russ.)
14. *Otechestvennye zapiski.* 1853;91(V):3–4. (In Russ.)

15. Report on the effects of Chinese medicines. *Military Medical Journal.* 1852;V:1–46. (In Russ.)
16. Basilewsky S. Ichthyographia Chinae borealis. *Nouveaux mémoires de la Société impériale des naturalistes de Moscou.* 1855;10(1–9):215–263. (In French)
17. Baier GZ. Handwritten heritage of Russian sinologists. *Vostochnaya literatura: srednevekovye istoricheskie istochniki Vostoka i Zapad*a. Available from: https://www.vostlit.info/Texts/Dokumenty/China/Rukopis_nasled/text.htm (accessed 10.07.2023). (In Russ.)
18. Shevchuk SV. Emilii Bretshneider (1833–1901) — doctor, sinologist, botanist. In: *Nemtsy v Sankt-Peterburge. Biograficheskii aspekt. XVIII–XX vv.* Issue 9. Saint Petersburg: Electronic library of the Museum of Anthropology and Ethnography named after. Peter the Great (Kunstkamera) RAS; 2015. Available from: https://lib.kunstkamera.ru/files/lib/978-5-88431-284-5/978-5-88431-284-5_20.pdf (accessed 10.07.2023). (In Russ.)
19. Pyasetskii PYa. How the Chinese live and are treated. Moscow, 1882. 89 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Галина Олеговна Андреева**, докт. мед. наук;
адрес: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-0350-3063;
eLibrary SPIN: 7128-6905; Author ID: 259816;
Web of Science Researcher ID: I-4820-2016;
e-mail: galinandreev@yandex.ru

Мирослав Михайлович Одинак, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-7314-7711;
eLibrary SPIN: 1155-9732; Author ID: 579577;
Web of Science Researcher ID: I-6024-2016;
Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

Василий Николаевич Цыган, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206;
Author ID: 645584; Scopus Author ID: 6603136317;
e-mail: vn-t@mail.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011;
eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687;
Web of Science Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000;
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Светлана Анатольевна Мамаева, канд. пед. наук;
ORCID: 0000-0001-6775-1958; eLibrary SPIN: 4240-8872;
Author ID: 507980; Web of Science Researcher ID: X-8369-2018;
e-mail: svetanma@list.ru

AUTHORS' INFO

***Galina O. Andreeva**, M.D., D.Sc. (Medicine);
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-0350-3063;
eLibrary SPIN: 7128-6905; Author ID: 259816;
Web of Science Researcher ID: I-4820-2016;
e-mail: galinandreev@yandex.ru

Miroslav M. Odinak, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732;
Author ID: 579577; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016;
Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

Vasiliy N. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206;
Author ID: 645584; Scopus Author ID: 6603136317;
e-mail: vn-t@mail.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine),
Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011;
eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687;
Web of Science Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 57202361039;
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Svetlana A. Mamaeva, Ph.D. (Pedagogy);
ORCID: 0000-0001-6775-1958; eLibrary SPIN: 4240-8872;
Author ID: 507980; Web of Science Researcher ID: X-8369-2018;
e-mail: svetanma@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author