

ИЗВѢСТІЯ РОССІЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМІИ



Russian Military Medical Academy Reports

ОСНОВАН В 1900
SINCE

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



TOM
VOLUME XLIII

HOME
ISSUE 4

2024

УЧРЕДИТЕЛИ

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

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191181, 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.ppressa-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
- Dimensions
- SciLit
- Semantic Scholar
- Scite

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. 16.
Тираж 500 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А,
пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812) 646-33-77.
Заказ № 4-10407-lv.
Подписано в печать 07.11.2024
Выход в свет 15.11.2024

© ООО «Эко-Вектор», 2024



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, профессор, 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. Бельский, 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. Иллариошкин, 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. Ковалишина, 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. Котиев, 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. Недошвин, 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. Одинок, 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 фармакопей 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. Язудина, 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 мате-
риалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

Russian Military Medical Academy Reports

2024 Volume 43 Issue 4

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

FOUNDERS

- Military Medical Academy
- Eco-Vector

PUBLISHER

Address:

3A, Aptekarskiy lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191181, 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
- Dimensions
- Scilit
- Semantic Scholar
- Scite

Reference to

Russian Military Medical Academy Reports
is mandatory

© Eco-Vector, 2024

Editor-in-Chief

E.V. Kryukov, Academician of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

E.V. Ivchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

V.N. Tsygan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Issuer editor

A.E. Korovin, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Editorial board

V.G. Akimkin, Corresponding Member of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

S.S. Bagnenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia)

V.F. Bezhenar, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

A.N. Bel'skikh, Corresponding Member of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

I.V. Boykov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

E.B. Brusina, Corresponding Member of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

A.A. Budko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Military Medical Museum (Saint Petersburg, Russia)

R.V. Deev, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, I.I. Mechnikov North-West State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

I.S. Zakharov, MD, Dr. Sci. (Med.), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.V. Zakharov, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

I.S. Zheleznyak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

S.N. Illarionovskiy, Academician of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Center of Neurology (Saint Petersburg, Russia)

A.V. Kartashev, Dr. Sci. (Hist.), Associate Professor, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

E.F. Kira, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, MEDSI Group of Companies (Moscow, Russia)

B.N. Kotiv, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the RF, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

O.V. Kovalishena, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

A.V. Kozlov, MD, PhD (Med.), Dr. Sci. (Pedagogical), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

P.E. Kravnyukov, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Cand. Sci. (Military), P.V. Mandryk Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

A.A. Kuzin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.V. Lazutkin, MD, Dr. Sci. (Med.), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

D.S. Lebedev, Professor of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

I.V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

R.G. Makiyev, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Yu.V. Miroshnichenko, MD, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

O.A. Nagibovich, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

A.O. Nedoshivin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

D.V. Ovchinnikov, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.M. Odinak, Corresponding Member of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the RF,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

I.A. Odintsova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

K.A. Pashkov, Professor of the RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

N.V. Polunina, academician RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.I. Pirogov National medical surgical Center (Moscow, Russia)

S.N. Puzin, academician RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

S.V. Sazonov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia)

E.I. Sakanyan, MD, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

A.B. Seleznev, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine (Saint Petersburg, Russia)

A.I. Solov'yov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

N.D. Ushakova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

A.Ya. Fisun, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy, branch (Moscow, Russia)

Yu.R. Khankevich, MD, Cand. Sci. (Med.), Military Unit (Saint Petersburg, Russia)

D.V. Cherkashin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

V.S. Chirskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.A. Shapovalova, MD, Dr. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

A.M. Shelepov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russia, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

D.L. Shukevich, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

R.I. Yagudina, MD, Dr. Sci. (Pharm.), 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)

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.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.Н. Базилевич, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, Н.В. Цыган

Эпилептические приступы после огнестрельной черепно-мозговой травмы.

Роль и место противосудорожной терапии. 377

Л.С. Онищенко, А.Ю. Емелин, О.В. Зуева, Д.Е. Дыскин

Ультрасонографические особенности головного мозга пациентов с когнитивными нарушениями

при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции 393

М.Ю. Прокудин, Б.В. Мартынов, И.В. Литвиненко, Д.В. Свистов, О.А. Клиценко, Р.С. Мартынов,

Э.Ю. Клименкова, Д.Е. Дыскин

Клинические прогностические факторы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга 401

К.М. Наумов, И.Ю. Чаплиев, И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган, В.Ю. Лобзин, А.В. Рябцев

Система оценки отслеживания линий взгляда (ай-трекинг) для диагностики состояния интегративных

функций головного мозга 411

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

Ранняя диагностика болезни Альцгеймера: возможности ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ как биомаркера нейродегенерации 419

В.О. Никишин, И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган, М.М. Одинак, К.М. Наумов, С.Ю. Голохвастов, А.Ф. Иволгин, Т.Т. Жирнова

Клинико-инструментальная характеристика легкой черепно-мозговой травмы и акубаротравмы вследствие

воздействия ударной взрывной волны 429

К.М. Наумов, Ю.Е. Рубцов, С.А. Кузнецов, А.В. Жданов, К.А. Колмакова

Характеристики нарушений сна у лиц, работающих в условиях ультравысоких широт Арктического региона,

и возможности их немедикаментозной коррекции в период полярного дня 439

Р.В. Гудков, А.И. Соловьев, К.В. Козлов, Д.В. Овчинников, О.В. Мальцев, В.С. Сукачев, А.Р. Арюков, А.В. Романенко, А.И. Ракин,

Л.Т. Мо, Н.В.Т. Нам, Ч.В. Чыонг, Н.В. Хиен, Ф.В. Биен

Комары (Diptera: Culicidae) — переносчики трансмиссивных инфекций в Южном Вьетнаме

(материалы весенней экспедиции 2024 г.) 447

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Е.В. Ивченко, Д.В. Овчинников

Основные научно-практические итоги изучения в Военно-медицинской академии боевой патологии периода

Специальной военной операции 457

С.В. Коломенцев, Н.М. Родюков, В.А. Яковлева, Е.И. Шерматюк, М.В. Захаров

Особенности патогенеза и тактика ведения пациентов с ишемическим инсультом на фоне терминальной

стадии хронической болезни почек 471

ДИСКУССИИ

И.В. Красаков, И.В. Литвиненко, Д.Е. Дыскин

Сложности диагностики синдрома тремора и атаксии, ассоциированного с ломкой X-хромосомой 481

ИСТОРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.О. Андреева, М.М. Одинак, В.Н. Цыган, И.В. Литвиненко, С.А. Мамаева

Событие II. Развитие восточной медицины в России в XX веке. Вклад ученых петербургской-

ленинградской школы 489

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

S.N. Bazilevich, I.V. Litvinenko, M.M. Odinak, N.V. Tsygan

Epileptic seizures after the combat traumatic brain injury. The role and place of antiepileptic therapy 377

L.S. Onishchenko, A.Yu. Emelin, O.V. Zueva, D.E. Dyskin

Ultrastructural features of the brain of patients with cognitive impairment in Alzheimer's disease
and vascular dementia 393

M.Yu. Prokudin, B.V. Martynov, I.V. Litvinenko, D.V. Svystov, O.A. Klitsenko, R.S. Martynov, E.Yu. Klimenkova, D.E. Dyskin

Clinical prognostic factors in patients with diffuse gliomas of the brain 401

K.M. Naumov, I.U. Chapliev, I.V. Litvinenko, N.V. Tsygan, V.Yu. Lobzin, A.V. Ryabtsev

Eye line tracking evaluation system (Eye-tracking) for diagnosing the state of integrative brain functions 411

A.Yu. Emelin, I.V. Litvinenko, V.Yu. Lobzin, I.A. Lupanov, K.A. Kolmakova, P.S. Dynin, I.V. Boykov

Early diagnosis of Alzheimer's disease: potential of ¹⁸F-FDG PET as a biomarker of neurodegeneration 419

V.O. Nikishin, I.V. Litvinenko, N.V. Tsygan, M.M. Odinak, K.M. Naumov, S.Yu. Golokhvastov, A.F. Ivolgin, T.T. Zhirnova

Clinical and instrumental characteristics of mild traumatic brain injury and acubarotrauma due to the impact
of an explosive shock wave 429

K.M. Naumov, Yu.E. Rubtsov, S.A. Kuznetsov, A.V. Zhdanov, K.A. Kolmakova

Characteristics of sleep disorders in persons working in conditions of ultra-high latitudes of Arctic region
and possibility of their non-drug correction during Polar Day 439

R.V. Gudkov, A.I. Solov'ev, K.V. Kozlov, D.V. Ovchinnikov, O.V. Mal'tsev, V.S. Sukachev, A.R. Aryukov, V.A. Romanenko,

A.I. Rakin, L.T.Mo, N.V.T. Nam, T.V. Truong, N.V. Hiep, F.V. Bien

Mosquitoes (Diptera: *Culicidae*) are vectors of vector-borne infections in South Vietnam
(materials of the spring expedition 2024) 447

REVIEWS

E.V. Ivchenko, D.V. Ovchinnikov

The main scientific and practical results of the study at the Military Medical Academy of combat pathology during
the Special Military operation. 457

S.V. Kolomentsev, N.M. Rodyukov, V.A. Yakovleva, E.I. Shermatyuk, M.V. Zakharov

Features of pathogenesis and tactics of management of patients with ischemic stroke against the background
of end-stage chronic kidney disease 471

DISCUSSION

I.V. Krasakov, I.V. Litvinenko, D.E. Dyskin

Challenges in diagnosis of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome 481

HISTORY OF MEDICINE

G.O. Andreeva, M.M. Odinak, V.N. Tsygan, I.V. Litvinenko, S.A. Mamaeva

Event II. The development of Eastern medicine in Russia in the 20th century. The contribution of scientists
of the Saint Petersburg-Leningrad school 489

УДК 616.853-009.24-08:616.831-001.45
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

Эпилептические приступы после огнестрельной черепно-мозговой травмы. Роль и место противэпилептической терапии

С.Н. Базилевич, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, Н.В. Цыган

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. С учетом возросшего количества вооруженных конфликтов закономерно увеличивается число боевой травмы головы и ее последствий, с которыми сталкиваются не только военные врачи, но и гражданское здравоохранение.

Цель: обратить внимание практикующих неврологов и нейрохирургов на современные принципы диагностики и лечения посттравматических эпилептических приступов после высокоэнергетической боевой травмы головы различной степени тяжести.

Материалы и методы. В статье обсуждаются вопросы клинического применения ряда теоретических понятий, определений и рекомендаций, используемых по отношению к эпилептическим приступам после травмы и посттравматической эпилепсии. Представлен проспективный анализ 224 пациентов с боевой тяжелой черепно-мозговой травмой. Для оценки разных подходов к профилактической терапии эпилептических приступов вся когорта исследуемых пациентов была разделена на две группы: первая группа ($n = 122$, 54,5 % пациентов) — без профилактического применения антиэпилептических препаратов; вторая группа ($n = 102$, 45,5 % пациентов) — с профилактическим применением антиэпилептических препаратов. Всем пациентам выполняли электроэнцефалографию, компьютерную томографию головного мозга, при отсутствии осколков в теле магнитно-резонансную томографию головного мозга. Катамнез составил 12–18 мес. Отдельно проанализированы данные 79 пациентов с сотрясением головного мозга в структуре минно-взрывной травмы.

Результаты. Проведен анализ частоты ранних и поздних острых посттравматических приступов, обсуждаются различные подходы к их лечению в зависимости от клинической картины и диагностических находок. Затрагивается исторический аспект сравнения частоты возникновения посттравматической эпилепсии в крупных войнах XX в. и нынешних вооруженных конфликтах с учетом изменившихся подходов — доступности специализированной медицинской помощи, возможностями современных методов обследования и терапии.

Заключение. Полученные в работе результаты дают основания пересмотреть стратегию профилактического назначения антиэпилептических препаратов пациентам с тяжелой травмой головы в современных условиях оказания специализированной помощи.

Ключевые слова: антиэпилептический препарат; военная травма; огнестрельная травма мозга; острые симптоматические эпилептические приступы; посттравматическая эпилепсия; посттравматические приступы; проникающее ранение головы; профилактика эпилепсии; профилактика эпилептических приступов; черепно-мозговая травма.

Как цитировать

Базилевич С.Н., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Цыган Н.В. Эпилептические приступы после огнестрельной черепно-мозговой травмы. Роль и место противэпилептической терапии // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 377–392.
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

Epileptic seizures after the combat traumatic brain injury. The role and place of antiepileptic therapy

Sergey N. Bazilevich, Igor V. Litvinenko, Miroslav M. Odinak, Nikolay V. Tsygan

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Taking into account the increasing number of armed conflicts, the number of combat head traumatic injuries and their consequences, which are faced not only by military doctors, but also by civilian healthcare, is thereof increasing.

AIM: The purpose of this article is to focus the attention of practicing neurologists and neurosurgeons to the modern principles of diagnostic and treatment of post-traumatic epileptic seizures after high-energy combat traumatic brain injury of various severity.

MATERIALS AND METHODS: The article presents the discussion of the clinical application of a number of theoretical concepts, definitions and recommendations used in cases to epileptic seizures after trauma and post-traumatic epilepsy. A prospective analysis of 224 patients with severe combat traumatic brain injury is presented. To evaluate different approaches to preventive therapy of epileptic seizures, the entire cohort of patients was divided into two groups: the first group ($n = 122$, 54.5% of patients) — without prophylactic use of antiepileptic drugs; the second group ($n = 102$, 45.5% of patients) — with prophylactic use of antiepileptic drugs. All patients underwent EEG, CT of the brain, and MRI of the brain in the absence of metal fragments in the body. The follow-up period was 12–18 months. Data from 79 patients with concussion in the structure of mine-blast injury were analyzed separately.

RESULTS: The analysis of the incidence of early and late acute post-traumatic seizures is carried out, various approaches to their treatment are discussed, depending on the clinical and diagnostic findings. The historical aspect of comparing the incidence of post-traumatic epilepsy in major wars of the twentieth century and current armed conflicts is touched upon, taking into account the contemporary approaches — the availability of specialized medical care, the possibility of current methods of examination and therapy.

CONCLUSION: The results obtained in the work provide grounds for revising the strategy of prophylactic administration of antiepileptic drugs to patients with severe head injury in modern conditions of providing specialized care.

Keywords: acute symptomatic epileptic seizures; antiepileptic drug; combat brain injury; military trauma; penetrating head injuries; post-traumatic epilepsy; post-traumatic seizures; prophylaxis of epilepsy; prophylaxis of epileptic seizures; traumatic brain injury.

To cite this article

Bazilevich SN, Litvinenko IV, Odinak MM, Tsygan NV. Epileptic seizures after the combat traumatic brain injury. The role and place of antiepileptic therapy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):377–392. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

Received: 09.10.2024

Accepted: 25.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

火器性颅脑损伤后癫痫发作：抗癫痫治疗的作用和地位

Sergey N. Bazilevich, Igor V. Litvinenko, Miroslav M. Odinak, Nikolay V. Tsygan

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

背景。随着武装冲突的增加，战斗性头部创伤及其后果的发生率也在上升，这不仅是军事医生所面临的问题，也涉及民用医疗系统。

研究目的。引起临床神经科医生和神经外科医生对不同程度高能战斗性头部创伤后创伤性癫痫发作的现代诊断和治疗原则的关注。

材料和方法。本文讨论了与创伤性癫痫发作和创伤后癫痫相关的一些理论概念、定义和建议的临床应用。文章对224例重度战斗性颅脑创伤患者进行了前瞻性分析。为评估不同癫痫发作预防治疗方法，将所有患者分为两组：第一组（ $n = 122$ ，占54.5%）未进行预防性抗癫痫药物治疗；第二组（ $n = 102$ ，占45.5%）接受了预防性抗癫痫药物治疗。所有患者均进行了脑电图和头部CT检查，在无异物的情况下还进行了头部MRI检查。随访期为12~18个月。还单独分析了79例因爆炸伤导致脑震荡患者的数据。

结果。分析了早期和晚期急性创伤后癫痫发作的频率，并讨论了基于临床表现和诊断发现的不同治疗方法。通过对比二十世纪的大型战争和当前武装冲突中的创伤后癫痫发生率，考虑了专科医疗的可行性以及现代检查和治疗方法的进展。

结论。研究结果为在现代专科医疗条件下重度头部创伤患者的抗癫痫药物预防策略的重新审视提供了依据。

关键词：抗癫痫药物；战斗性损伤；火器性脑损伤；急性症状性癫痫发作；创伤后癫痫；创伤后发作；贯通性头部伤；癫痫预防；癫痫发作预防；颅脑损伤。

To cite this article

Bazilevich SN, Litvinenko IV, Odinak MM, Tsygan NV. 火器性颅脑损伤后癫痫发作：抗癫痫治疗的作用和地位. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):377–392. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636870>

Received: 09.10.2024

Accepted: 25.10.2024

Published: 15.11.2024

Теория без практики мертва, практика без теории слепа.
А.В. Суворов

Согласно данным, представленным в «Национальном руководстве по неврологии», в мирное время в Российской Федерации черепно-мозговую травму (ЧМТ) получают до 600 тыс. человек в год. Из них около 50 тыс. погибают и около 50 тыс. становятся инвалидами. Количество инвалидов вследствие повреждения мозга к концу XX в. достигло 2 млн человек [1].

Если мы обратимся к эпидемиологическим исследованиям эпилепсии в нашей стране, то увидим, что фокальные формы эпилепсии у взрослых составляют более 80 %. При этом первое место среди этиологических факторов занимает ЧМТ [2]. Нет никакого сомнения, что увеличение частоты ЧМТ в последние годы автоматически приведет к увеличению и посттравматической эпилепсии (ПТЭ), с которой сталкиваются не только военные врачи, но и гражданское здравоохранение. Диагноз «посттравматическая эпилепсия» устанавливается при наличии повторных неспровоцированных эпилептических приступов, имеющих причинно-следственную связь с полученной ранее травмой мозга. Важно понимать, что травма мозга не только предшествует приступам, но и является ее причиной. ПТЭ может оказаться единственным последствием ЧМТ и значительно ухудшает качество жизни пациентов.

Посттравматическая эпилепсия развивается у 4 % пациентов получивших травму мозга. Частота развития ПТЭ зависит от тяжести ЧМТ. После легкой ЧМТ, к которой относятся сотрясение головного мозга (СГМ) и ушиб головного мозга (УГМ) легкой степени, ПТЭ развивается у 0,5–1,5 % пациентов [3]. Следует напомнить, что распространенность эпилепсии в популяции составляет 0,5–1,0 % [1]. Соответственно, при легкой ЧМТ имеется незначительное преобладание ПТЭ, вероятно, за счет последствий УГМ легкой степени тяжести. После тяжелой ЧМТ частота развития ПТЭ резко увеличивается, достигая 15–20 % при непроникающих травмах, эпидуральных гематомах, кортикальных очагах; 25 % при внутримозговых и субдуральных гематомах, вдавленных переломах; 30–50 % при огнестрельных проникающих ранениях черепа [3–5].

В мирной жизни легкая ЧМТ составляет 80–90 % от всех травм головы. В связи с высокой социальной и экономической значимостью полученных военными служащими травм и их последствий, сотрудниками кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии проведен ряд исследовательских работ, посвященных поиску причинно-следственной связи между СГМ и последующим развитием эпилепсии [6, 7]. Один из основных выводов — отсутствие причинно-следственной связи между СГМ и возникающими повторными неспровоцированными приступами. На сегодняшний день под СГМ понимают функционально обратимое состояние без выявляемого очагового поражения мозгового вещества [8, 9]. Понимая,

что в медицине не бывает категоричных выводов и утверждений, авторы пишут о наличии исключений. Индивидуальный подход к оценке связи травмы и приступов возможен, но только в том случае, когда врач располагает убедительными сведениями на основании дополнительной анамнестической и клинической информации о том, что ранее установленный клинический диагноз СГМ был неверным и что в острый период степень тяжести травмы была недооценена, то есть вместо СГМ имел место УГМ легкой степени. Также авторы предполагают, что диагностированное СГМ при минно-взрывной травме (МВТ), которая несет в себе комбинацию механизмов повреждения мозговой ткани, может при определенных условиях рассматриваться как причина ПТЭ, например, при выявленных региональных эпилептиформных изменениях по данным ЭЭГ. Начиная с 2022 г. в клинике нервных болезней получен уникальный опыт оказания медицинской помощи пациентам с достоверно установленным диагнозом СГМ в структуре МВТ. В связи с этим нами комплексно обследованы и проанализированы данные 79 пациентов с СГМ в структуре МВТ, из которых 40,5 % имели сочетанную акубаротравму. Длительность катамнеза составила 6–18 мес. КТ головы и ЭЭГ были выполнены 100 % пациентам. В связи с наличием металлических осколков в теле, МРТ головы с целью верификации повреждений, невидимых на КТ, было проведено у 25 пациентов. У 3 из них на МРТ были обнаружены зоны травматического повреждения при отсутствии таковых по данным проведенной ранее КТ, что позволило установить диагноз УГМ легкой степени тяжести. По данным ЭЭГ эпилептиформная активность (ЭА) не выявлялась (рис. 1, 2).

Это лишний раз подтверждает, что при МВТ, а возможно, и при небоевой травме головного мозга, за клинической, анамнестической и рентгенологической (КТ головы) картиной СГМ может скрываться диагноз УГМ легкой степени тяжести. Эти 3 пациента были исключены из группы пациентов с СГМ для дальнейшего анализа. Ни у одного из 76 пациентов с диагнозом СГМ мы не наблюдали эпилептических приступов. ЭЭГ выявила эпилептиформную активность лишь у 2 (2,6 %) человек. У первого пациента ЭЭГ выполнено на 3-и сут после травмы — выявлены билатерально-синхронные вспышки «острых» волн амплитудой до 210 мкВ длительностью 1 с (рис. 3).

У второго пациента через 107 дней после СГМ на ЭЭГ обнаружена ЭА — на стыках веретен альфа-ритма низкочастотные комплексы «острая-медленная» волна амплитудой 101 мкВ, частотой 3 колеб./с, преобладающие в височно-теменно-затылочной области (слева больше, чем справа), периодически имеющие наклонность к синхронизации (рис. 4). На выполненной пациенту МРТ головного мозга очаговые изменения отсутствовали.

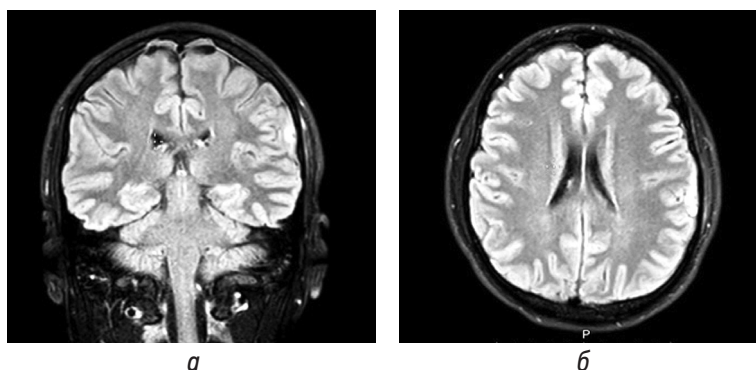


Рис. 1. Пациент Л. МРТ головного мозга — на корональном (а) и аксиальном срезах (б) (режим FLAIR) картина участка контузионных изменений в субкортикально-кортикальных отделах левой теменной доли размерами до $14 \times 6 \times 9$ мм. До проведения МРТ пациент в течение 6 дней проходил лечение с диагнозом ЗЧМТ, СГМ. По данным КТ головы на 3-й день после травмы структурных нарушений выявлено не было

Fig. 1. Patient L. MRI of the brain — on coronal (a) and axial sections (b) (FLAIR mode) the area of contusion in the subcortical-cortical area of the left parietal lobe measuring up to $14 \times 6 \times 9$ mm. Before the MRI, the patient had been treated for 6 days with a diagnosis of traumatic brain injury — brain commotion. According to CT of the head on the 3rd day after the injury, no structural disorders were detected

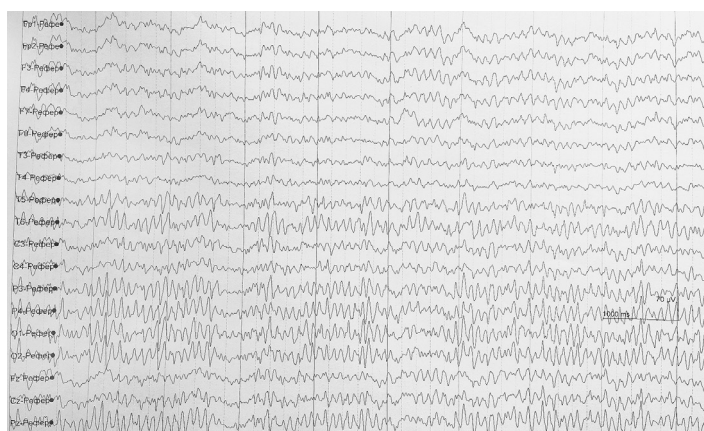


Рис. 2. Пациент Л. ЭЭГ без признаков очаговой и пароксизмальной активности в покое и при функциональных пробах

Fig. 2. Patient L. EEG without signs of focal and paroxysmal activity at rest and during functional tests

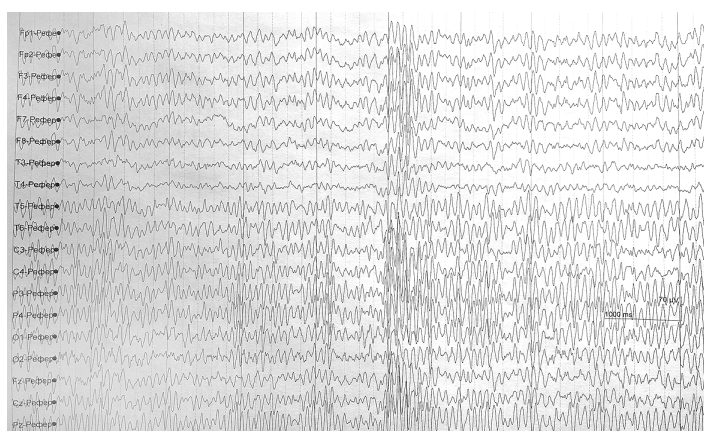


Рис. 3. Пациент А. ЭЭГ в условиях покоя в теменно-затылочных отведениях регистрируется регулярный, хорошо модулированный, экзальтированный, гиперсинхронный, доминирующий альфа-ритм с частотой 10 колебаний в с, амплитудой 140 мкВ, симметричен, искажен билатерально-синхронными всплесками «острых» волн амплитудой 210 мкВ, длительностью 1 с. Зональные различия нарушены, альфа-ритм периодически имеет пароксизмальный характер

Fig. 3. Patient A. EEG in resting conditions shows regular, well-modulated, exalted, hypersynchronous, dominant alpha rhythm with a frequency of 10 oscillations per second, an amplitude of 140 mcV, symmetrical, distorted by bilaterally synchronous bursts of “sharp” waves with an amplitude of 210 mcV, duration of 1 s in the parietal-occipital leads. Zonal differences are impaired, the alpha rhythm periodically has a paroxysmal character

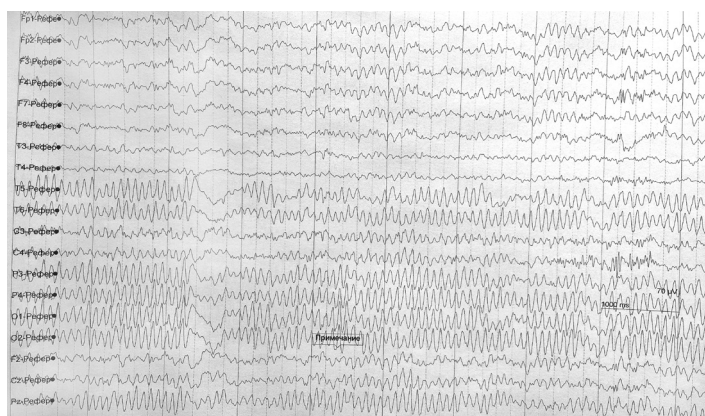


Рис. 4. Пациент В. ЭЭГ — на стыках веретен альфа-ритма низкочастотный бета-ритм, амплитудой 13 мкВ, комплексы «острая-медленная» волна амплитудой 101 мкВ, частотой 3 колеб./с, преобладающие в височно-теменно-затылочной области (слева больше, чем справа), периодически имеющие наклонность к синхронизации

Fig. 4. Patient V. EEG — at the junctions of the alpha rhythm spindles, a low-frequency beta rhythm with an amplitude of 13 mcV, complexes of “sharp-slow” wave with an amplitude of 101 mcV, a frequency of 3 oscillations/s, prevailing in the temporo-parietal-occipital region on the left more than on the right, periodically tending to synchronize

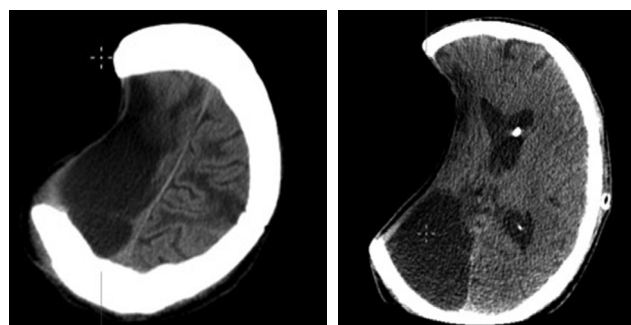


Рис. 5. Пациент С. КТ — трепанационный дефект в лобно-височно-теменной области справа размерами 9,2 × 13,7 см (площадь дефекта 153 см²). Определяется зона кистозно-атрофических изменений правой гемисферы. Срединные структуры смещены влево до 0,4 см. Боковые желудочки расширены, симметричны. В области тела левого бокового желудочка имеется проксимальный край вентрикулярного шунта (в анамнезе минно-взрывная травма)

Fig. 5. Patient S. CT — trepanation defect in the frontal-temporal-parietal region on the right, measuring 9.2 × 13.7 cm (defect area 153 cm²). A zone of cystic-atrophic changes in the right hemisphere is determined. The median structures are shifted to the left by up to 0.4 cm. The lateral ventricles are dilated and symmetrical. In the area of the body of the left lateral ventricle, there is a proximal edge of the ventricular shunt (history of mine-blast injury)

Анализируя этих двух пациентов, у которых ранее отсутствовали эпилептические приступы и которым ранее никогда не выполняли ЭЭГ, мы не можем исключить вероятное влияние высокоэнергетической боевой травмы головы на формирование выявленных патологических изменений биоэлектрической активности. При этом не вызывает сомнений, что выявленные по данным ЭЭГ генерализованные эпилептиформные паттерны связаны с врожденной предрасположенностью к формированию патологической синхронной биоэлектрической активности больших популяций нейронов.

Оптимизм, связанный лишь с незначительным ростом частоты ПТЗ после легкой ЧМТ в структуре MBT, сменяется ожиданием большего числа пациентов с ПТЗ после тяжелых огнестрельных проникающих травм черепа (до 50 %) [3, 4]. Описанный в литературе такой большой процент развития ПТЗ делает результаты обследования пациентов особенно ценными для изучения, так как мы точно знаем, когда происходит факт повреждения структур мозга.

Это дает возможность отслеживать во времени процесс формирования эпилептических систем с последующим дебютом ПТЗ, что лежит в основе поиска средств, блокирующих эпилептогенез.

Изменения структуры санитарных потерь по локализации ранений в современных локальных войнах и вооруженных конфликтах в основном сводятся к увеличению числа раненных в голову (в 2–2,5 раза), превалируют осколочные ранения и взрывные травмы в результате воздействия высокоэнергетических боеприпасов взрывного действия (снаряды, мины, ракеты, гранаты, бомбы и т. д.) [10, 11]. В современных конфликтах санитарные потери нейрохирургического профиля достигают 30 %, частота ЧМТ 15 %. Взрывные повреждения составляют 51 %; огнестрельные ранения — 38 % (осколочные ранения, пулевые ранения); неогнестрельные травмы — 11 %. Среди ранений черепа и головного мозга: ранения мягких тканей — 34 %; проникающие ранения костей черепа — 15 %; проникающие черепно-мозговые ранения — 51 % (рис. 5, 6).

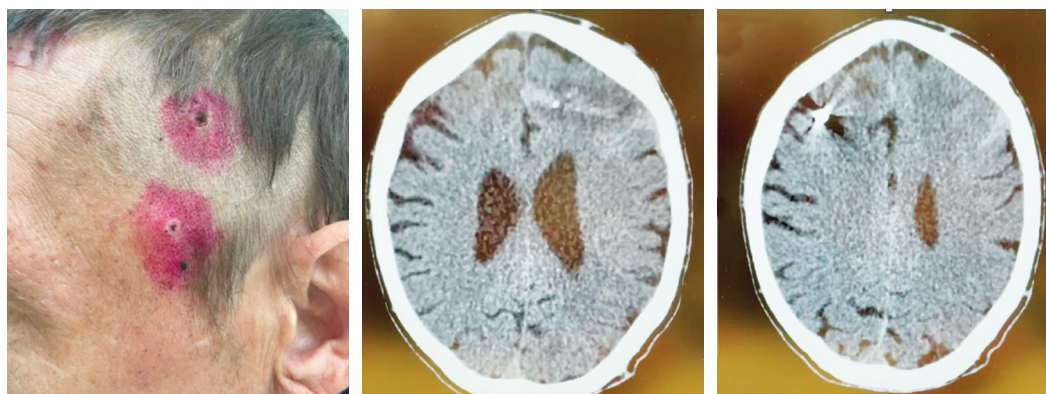


Рис. 6. Пациент Г. Без активных жалоб, соответствующих травме мозга, в ясном сознании, без неврологической симптоматики. При осмотре в левой височной области визуализируются входные отверстия проникающего слепого черепно-мозгового ранения (в момент получения травмы сознание не терял). КТ головы — в левой лобной области выявлен гиподенсный раневой канал с наличием инородных тел костной плотности, раневой канал идет вверх в правую лобную область мозга с наличием инородного тела металлической плотности

Fig. 6. Patient G. No active complaints consistent with brain injury, conscious, no neurological symptoms. Upon examination, the entrance holes of a penetrating blind craniocerebral wound are visualized in the left temporal region (at the time of injury, consciousness was not lost). CT of the head — a hypodense wound channel with the presence of foreign bodies of bone density was detected in the left frontal region, the wound channel goes upwards into the right frontal region of the brain with the presence of a foreign body of metallic density

Перед тем как представить наши промежуточные результаты обследований пациентов, получивших тяжелую огнестрельную травму головы, мы хотим прояснить и уточнить некоторые термины, определения и данные, представленные в современной научной литературе. Нет никаких сомнений, что не каждый эпилептический приступ — это эпилепсия. В 2010 г. в журнале «Epilepsia» комиссия по эпидемиологии Международной противоэпилептической лиги представила итоговую работу по определению понятия «острый симптоматический эпилептический приступ» (ОСЭП) для эпидемиологических исследований и уточнила критерии, используемые для отличия этих приступов от неспровоцированных [12]. Под ОСЭП понимают клинический приступ, возникающий в тесной временной связи с документированным острым повреждением центральной нервной системы (ЦНС). В отличие от неспровоцированного приступа (при эпилепсии), для ОСЭП характерны две составляющие:

- всегда должно быть идентифицировано сопутствующее острое причинное состояние, возникающее незадолго до приступа;
- приступы обычно не повторяются после устранения провоцирующего фактора или состояния и восстановления функциональной целостности ЦНС.

Комиссия предложила больше не использовать термины «реактивный», «спровоцированный», «индуцированный», «ситуационно обусловленный приступ», считая их синонимами. В понятие ОСЭП были включены как приступы после острой структурной патологии головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, травмы головы, инфекция ЦНС и др.), так и приступы, связанные с отменой (пропуском) приема антиэпилептического препарата (АЭП), токсические приступы (на фоне злоупотребления алкоголем и его отмены), метаболические

приступы (на фоне гипонатриемии, гипокальциемии, гипер- или гипогликемии и др.). Приступы, возникшие в первые 7 дней после ЧМТ, предложили считать ОСЭП, их также обозначили как «ранние эпилептические приступы». «Поздние эпилептические приступы», возникающие с 8-го дня после ЧМТ, было рекомендовано считать неспровоцированными эпилептическими приступами и, соответственно, при их повторении устанавливать диагноз «посттравматическая эпилепсия».

Основными ссылками на такую градацию явились эпидемиологические работы исследователей в середине XX в. В них сообщается, что 90 % приступов, возникающих в течение 1-го мес после травмы головы, происходят в течение первой нед, а 80 % из всех ранних приступов происходят в первые сут. В связи с этим выделяют немедленные (острейшие) приступы, которые случаются в первые сут и входят в структуру ранних [3]. В дополнение предложенный интервал в 7 дней обосновывается экспертами Международной противоэпилептической лиги на основании полученной D. Hesdorffer et al. разницы в риске повторения приступов и смертности между ОСЭП и неспровоцированными эпилептическими приступами [13]. Авторы показали, что после ОСЭП у 13 % пациентов развивается неспровоцированный эпилептический приступ (НЭП), а после первого неспровоцированного эпилептического приступа в 46 % случаев развивается второй НЭП. Смертность в 1-й мес после ЧМТ у пациентов с ОСЭП в 9 раз больше, чем у пациентов без ОСЭП. При этом в работе D. Hesdorffer et al. отсутствовало разделение пациентов по степени тяжести травм.

Таким образом, теоретической основой определения ОСЭП послужило понимание того, что риск последующего неспровоцированного эпилептического приступа должен быть относительно низким. Но справедливо ли это

разделение на 7-й день, например, у пациентов с тяжелой ЧМТ? Неужели есть научно доказанное патогенетическое обоснование разделения приступов в столь короткий срок? Считается, что «ранние приступы» (ОСЭП) возникают от прямых последствий травмы головы, а в основе патофизиологических механизмов «поздних приступов» (неспровоцированных эпилептических приступов) лежат изменения в структурах головного мозга, которые могут являться результатом хронического нейронального и синаптического повреждения, аберантного спрутинга и ремоделирования. Для этих сложных посттравматических процессов формирования эпилептической системы требуется время, и это явно больше, чем 7 дней. Какая патогенетическая разница на границе между 7-м и 8-м днем у пациента с проникающей тяжелой ЧМТ, диаметральным или сквозным ранением головного мозга, множеством внутричерепных кровоизлияний, участками размножения? Мы уже писали выше, что, согласно определению, ОСЭП обычно не повторяются после устранения провоцирующего фактора (состояния) и восстановления функциональной целостности ЦНС. Совершенно справедливо данное выражение для приступов токсических, метаболических, связанных с отменой препарата и др. Пациент восстановил прием лекарств — нет приступов, не употребляет алкоголь — нет приступов, восстановлена концентрация натрия — нет приступов. О каком «восстановлении функциональной целостности ЦНС» можно говорить через 7 дней при остром структурном повреждении? Повседневная клиническая работа не позволяет выполнять данные теоретические рекомендации в полном объеме, что, как мы увидим ниже, создает трудности в однозначной трактовке клинических рекомендаций, учебников и монографий, включая вопросы назначения АЭП.

Мы считаем, что необходимо придерживаться классификаций отечественной школы неврологии, наших учителей, которые разделяют спровоцированные эпилептические приступы на ситуационно обусловленные у пациентов без актуальной структурной патологии головного мозга (приступы, связанные с отменой АЭП, высокой температурой тела, употреблением алкоголя, дисметаболическими причинами, депривацией сна и др.), а также острые симптоматические эпилептические приступы как синдром актуальной церебральной патологии (приступы острого периода травм и заболеваний головного мозга) [8, 14].

Если говорить о периодах течения травматической болезни головного мозга, то острый период длится от 2 до 10 нед (продолжительность зависит от клинической формы ЧМТ), промежуточный — от 2 до 6 мес, отдаленный при клиническом выздоровлении — до 2 лет (при прогрессивном течении ЧМТ не ограничен) [9, 14].

Термин «острый период» отражает совокупность реакций повреждения и защиты в ответ на воздействие травмирующего фактора. По времени он длится от момента повреждающего воздействия на головной мозг

с внезапным расстройством его интегративных и очаговых функций до стабилизации на том или ином уровне нарушенных общемозговых, вегетативных и соматических функций либо смерти пострадавшего. Следовательно, применительно к тяжелой травме головы под ОСЭП необходимо понимать приступы до 10 нед, а эпилептические приступы, возникшие позже, считать неспровоцированными и устанавливать диагноз ПТЭ. И это важно для дальнейшего совершенствования и оптимизации тактики ведения таких пациентов.

Справедливо будет заметить, что в клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» МЗ РФ в разделе «Термины и определения» в пояснении определения «приступ случайный (ситуационно обусловленный) эпилептический» сохранено понятие «острый симптоматический эпилептический приступ» как приступ, проявляющийся только в острой стадии органического поражения мозга (нарушение мозгового кровообращения, ЧМТ и т. д.) [15].

Таким образом, мы видим сложность трактовки предложенных Международной противосудорожной лигой терминов в повседневной клинической практике. В представленном ниже исследовании мы использовали 10 нед в качестве границы появления неспровоцированных приступов при тяжелой ЧМТ.

Профилактика эпилептических приступов после тяжелой ЧМТ до сих пор остается сложным, неоднозначным и спорным вопросом. Эпилептический приступ относится к внутричерепным причинам вторичного повреждения мозга после травмы, так же как отек головного мозга, внутричерепная гипертензия/гипотензия, сосудистый спазм, ишемия, контакт крови с нервной тканью. В то же время АЭП обладают известными побочными эффектами, диагностика которых может быть затруднена у пациентов с тяжелой ЧМТ. На сегодняшний день в медицинском сообществе устоявшимся является следующее мнение: «...профилактическое назначение АЭП при тяжелой ЧМТ уменьшает частоту возникновения ранних эпилептических приступов, но не влияет на эпилептогенез и развитие поздних эпилептических приступов», что подразумевает назначение АЭП в первые 7 дней после тяжелой травмы без эпилептических приступов всем пациентам. Дальнейший прием лекарств считается необоснованным.

Давайте коротко рассмотрим исторические предпосылки рекомендации профилактического приема АЭП. Отправной ее точкой является рандомизированное двойное-слепое исследование фенитоина для профилактики посттравматических приступов после тяжелой ЧМТ ($n = 404$) [16]. Дизайн рандомизированного исследования предполагал использование фенитоина в основной группе в течение года. В работе авторами показано, что в основной группе ($n = 208$) отмечалось меньшее количество эпилептических приступов в первые 7 дней по сравнению с группой плацебо (3,6 и 14,2 % соответственно, $p < 0,001$). Через год использования фенитоина

исследователями был сделан следующий важный вывод: нет значимой разницы в частоте эпилептических приступов в основной группе по сравнению с группой плацебо (21,5 и 15,7 % соответственно, $p > 0,2$), при этом мы видим тенденцию к увеличению частоты эпилептических приступов в группе с фенитоином. Через год после отмены фенитоина тенденция сохранилась: частота эпилептических приступов в основной группе составила 27,5 %, в группе плацебо — 21,1 %, $p > 0,2$.

Через 9 лет этот же исследовательский коллектив сравнил профилактическое влияние фенитоина и вальпроевой кислоты на развитие приступов и ПТЗ с плацебо [17]. Полученные результаты были не в пользу приема лекарств — отсутствие значимой разницы между фенитоином, вальпроевой кислотой в первую нед, в течение 1 и 6 мес по сравнению с плацебо; вальпроевая кислота оказалась не лучше фенитоина в первую нед. Более того, авторы отмечают незначительное повышение смертности в группе пациентов, получавших вальпроаты.

В 2013 г. K. Inaba et al. провели мультицентровое сравнительное исследование леветирацетама и фенитоина для профилактики посттравматических приступов [18]. Вывод — леветирацетам не лучше фенитоина для профилактики ранних приступов; побочных эффектов и показатель смертности при использовании леветирацетама не меньше.

Накопленный международный опыт по данному вопросу позволил в 2015 г. провести метаанализ, представленный в Кохрейновской базе данных [19]. Авторы приходят к следующим выводам:

- имеется низкий уровень доказательства того, что профилактическое назначение АЭП уменьшает риск посттравматических эпилептических приступов по сравнению с плацебо;
- нет доказательств того, что профилактическое назначение АЭП уменьшает риск возникновения поздних приступов и смертности после травмы;
- недостаточно доказательств для сравнения эффективности применения фенитоина и других АЭП для уменьшения риска посттравматических эпилептических приступов.

Более того, была опубликована работа в противовес профилактическому использованию АЭП, в которой обсуждался вопрос о преобладании вреда над пользой рекомендуемого парентерального использования фенитоина в первые 7 дней [20]. Авторы заявляют, что профилактическое назначение фенитоина не влияет на частоту возникновения ранних посттравматических приступов после тяжелой ЧМТ, при этом использование АЭП ухудшает функциональный исход по шкале исходов Глазго и модифицированной шкале Рэнкин, а также в виде более длительного пребывания в стационаре.

Что касается актуальных российских рекомендаций по поводу профилактики и лечения посттравматических приступов, то мы должны обращаться в своей повседневной

практике к Национальному руководству по неврологии [1] и клиническим рекомендациям МЗ РФ «Очаговая травма головного мозга» [9].

В Национальном руководстве по неврологии имеются два упоминания по данной проблеме. Во-первых, в разделе «Противосудорожная профилактическая терапия» в подглаве «Диагностика и лечение тяжелой ЧМТ». В ней указывается, что «рекомендован прием антиэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин) в острый период ЧМТ лицам с повышенным риском развития ранних приступов: вдавленный перелом черепа, внутричерепные гематомы, корковые контузионные очаги, проникающие ЧМТ, развитие судорожного припадка в первые 24 ч после травмы. Результаты исследований 1 класса доказано, что профилактическое использование фенитоина, карбамазепина, фенobarбитала, вальпроата неэффективно для предупреждения поздней посттравматической эпилепсии (более 7 дней)». Во-вторых, в разделе «Профилактика эпилепсии» в подглаве «Диагностика, лечение и прогноз проникающей ЧМТ» авторы рекомендуют «для профилактики ранней эпилепсии в течение первой недели после ранения назначать антиэпилептические препараты (фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин, вальпроат); профилактическое назначение антиэпилептических препаратов в более поздние сроки не рекомендовано, поскольку их эффективность не доказана». Несмотря на появление новых терминов «ранняя эпилепсия» (приступы развиваются до 7 дней после травмы) и «поздняя эпилепсия» (приступы развиваются после 7 дней), основной рекомендацией остается — назначение антиэпилептических препаратов только в первые 7 дней.

В клинических рекомендациях МЗ РФ «Очаговая травма головного мозга», подготовленных Ассоциацией нейрохирургов России, имеются следующие рекомендации:

- «возможна профилактика ранних припадков у пациентов с факторами риска их развития — ШКГ менее 10, вдавленные переломы черепа, внутричерепные гематомы, корковые контузионные очаги, проникающая ЧМТ, развитие судорожного припадка в первые 24 ч после травмы»;
- «профилактически антиэпилептические препараты не следует применять регулярно после первой недели, если только другие клинические показатели не оправдывают их применение (проникающая травма, обширное внутримозговое кровоизлияние или другие)»;
- «профилактика ранних приступов не влияет на отдаленный исход или развитие поздних припадков или эпилепсии» [9].

С учетом вышеизложенного невролог и нейрохирург могут принимать в каждом конкретном случае индивидуальное решение о профилактическом назначении АЭП и ее продолжительности при тяжелых ЧМТ.

Завершая вводную теоретическую часть нашей статьи, мы хотим подчеркнуть существующие неопределенности

в данном вопросе и трудности в принятии лечащим врачом целого ряда решений: когда ставить диагноз ПТЭ, назначать АЭП или нет, при каких травмах назначать, какой АЭП лучше, в какой дозе и на какой срок. Как понять все «за» и «против»? Позволит ли профилактическое назначение АЭП избежать развития эпилептического приступа, который может привести к значимым вторичным повреждениям мозга при изначально тяжелой травме, или профилактическое лечение будет вызывать только ряд побочных эффектов, усугублять течение травматической болезни мозга и, более того, нарушать функцию крови, печени, почек, гематологических показателей и др. Немаловажный финансово-экономический вопрос: длительный прием недешевых препаратов при отсутствии однозначной необходимости. Несмотря на быстро накапливающийся опыт, медицинское сообщество находится в поиске правильных решений. Мы не можем игнорировать результаты двойных-слепых рандомизированных клинических исследований. Но при этом из-за огромной разнородности мозговых травм, неизвестной частоты предрасположенности к эпилепсии в данной когорте, различий в лечебных и диагностических возможностях во всем мире реальная клиническая практика отличается в разных отделениях, стационарах, научных школах.

Мы представляем проспективный анализ 224 пациентов с боевой тяжелой ЧМТ и ЧМТ средней степени тяжести (с огнестрельными проникающими ранениями головы — 116 человек, с непроникающими ЧМТ — 108), проходивших обследование и лечение в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии. По данным литературы, именно у этой когорты пациентов наиболее часто развиваются посттравматические приступы. Согласно эпидемиологическим данным, представленным Lauren C. Frey (2003) в обзорной статье, охватывающей Первую и Вторую мировые, Корейскую и Вьетнамскую войны, число пациентов с ПТЭ при проникающих ЧМТ достигало 42–53 % [3]. Интересно, что эта цифра не менялась (даже со склонностью к увеличению) при явно разных лечебных возможностях в начале и конце XX в. Наиболее подробное описание развития ПТЭ после боевой травмы приводится по результатам наблюдений за ветеранами Вьетнамской войны через 5, 15 и 35 лет после ЧМТ [21]. Большинство пострадавших имели проникающую травму головы. Через 5 лет авторы представили результаты наблюдения за 1221 пациентом. ПТЭ развилась через 5 лет у 27,9 %. Цифра 53 % раненых с ПТЭ появляется только лишь через 15 лет (по результатам обследования 421 ветерана). У 18 % пациентов приступы дебютировали только через 10 лет после травмы, при этом только 66 % пациентов с ПТЭ принимали АЭП. Через 35 лет исследователи оценивали группу всего из 199 человек. В этой когорте пациентов с ПТЭ оказалось 47 %. У 12,6 % приступы впервые появились после 15 лет. Любопытно, что на начало XXI в. 96 % ветеранов получали фенobarбитал или фенитоин и лишь 4 % — вальпроат и карбамазепин.

В нашем исследовании все 224 пациента получили специализированную нейрохирургическую помощь в течение 1-х сут после тяжелой ЧМТ. В зависимости от дальнейших мест эвакуации и подходов к лечению при отсутствии эпилептических приступов пациентам назначались или не назначались АЭП с профилактической целью.

Для оценки разных подходов к терапии вся когорта исследуемых в клинике пациентов была разделена на две группы:

- первая группа ($n = 122$, 54,5 % пациентов) — без профилактического применения АЭП;
- вторая группа ($n = 102$, 45,5 % пациентов) — с профилактическим применением АЭП.

Пациентам второй группы АЭП назначали на 2–14-е сут в специализированном стационаре с последующей отменой на 14–90-е сут в зависимости от решения невролога после перевода из хирургического стационара. Всем пациентам выполняли ЭЭГ, КТ головного мозга, при отсутствии осколков в теле — МРТ головного мозга. Катамнез составил 12–18 мес.

Первым и, наверное, основным неожиданным результатом для нас стало отсутствие у раненых в обеих группах острых симптоматических эпилептических приступов в течение 10-недельного периода после ранения.

В ретроспективном анализе результатов клинично-инструментальных исследований и хирургического лечения 1770 пострадавших, оперированных по поводу тяжелой ЧМТ в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, эпилептические приступы в остром периоде ЧМТ развивались у 140 пациентов (7,9 %), в том числе немедленные эпилептические приступы — 81,4 %, ранние — 15,7, поздние — 2,9 % [22].

Почему в нашем исследовании у пациентов отсутствовали острые симптоматические приступы? Почему проникающие высокоэнергетические травмы головы, включающие ишемические и геморрагические повреждения мозговой ткани, нарушения ликвородинамики, обширные очаги размножения, вдавленные переломы, костные и металлические осколки, не приводят к развитию эпилептических приступов?

Нами на обсуждение выносятся следующие причины, возможно, влияющие на отсутствие острых симптоматических эпилептических приступов.

Во-первых, патогенез боевой высокоэнергетической проникающей ЧМТ предполагает поражение мозгового вещества, значительно выходящее за область структурных повреждений, видимых по данным структурной нейровизуализации, с возможным включением механизма патологического торможения нейронов (по типу «спинального шока»), не позволяющего объединить большую группу нейронов в патологическую чрезмерную активность с развитием клинического проявления в виде эпилептического приступа.

Во-вторых, короткое время между получением травмы и оказанием специализированной анестезиологической и нейрохирургической помощи, а значит, ранее

использование парентеральных анестетиков в связи с тяжестью ЧМТ, частой тяжелой сочетанной травмой, требующей интубации и/или проведения первичной хирургической обработки под наркозом, необходимость эвакуации раненых по этапу с анестезиологическим пособием в центральные специализированные учреждения Минобороны России. Несмотря на тяжесть ЧМТ, около 20 % пострадавших с проникающими черепно-мозговыми ранениями поступали на этап специализированной помощи в ясном сознании. Из 80 % пациентов с различным нарушением сознания кома наблюдалась только у половины. Короткие сроки доставки раненых мы можем сравнить с данными, представленными нейрохирургической службой Донецкой Народной Республики, которая за время боевых действий на Донбассе (2014–2015 гг.) в условиях неэвакуированного мегаполиса (г. Донецк) оказала помощь 3679 пострадавшим с ранениями головы (огнестрельная проникающая ЧМТ — 45,3 %), 96,2 % раненых были доставлены в отделения в 1-е сут, из них 40,4 % — в первые 3 ч [23]. Соответственно, в течение такого короткого срока все раненые получают первичную хирургическую обработку по общепринятым требованиям военно-полевой хирургии под общим наркозом. Таким образом, большое количество пациентов с тяжелыми ЧМТ получают анестетики, которые могут снижать эпилептическую активность нейронов и не давать развиваться ранним приступам.

В-третьих, использование ранеными при само- и взаимопомощи в качестве обезболивающего средства шприц-тюбика с раствором нефопама. Несмотря на наличие в инструкции противопоказаний к использованию у пациентов с эпилепсией и возможности провоцирования судорог, есть достаточно работ о предотвращении нефопамом экспериментальных судорог у животных [24, 25]. Возможно, именно раннее, в короткий период после травмы, введение с помощью шприц-тюбика данного лекарства прерывает патогенез ОСЭП. Более частое использование данного препарата в условиях боевой обстановки связано с тем, что он не относится к наркотическим препаратам, а при изолированных черепно-мозговых ранениях наркотические обезболивающие препараты запрещены из-за угрозы угнетения дыхания.

В нашем исследовании ПТЭ выявлена у 21 из 224 (9,4 %) пациентов.

В первой группе ПТЭ была диагностирована у 8 из 122 (6,6 %) пациентов. Сроки развития первого неспровоцированного эпилептического приступа — 103–145-е сут после даты ранения. На ЭЭГ ЗА была выявлена у 11 из 122 (9,0 %) пациентов, из них 7 пациентов с ПТЭ, 4 — без эпилептических приступов.

Во второй группе ПТЭ была диагностирована у 13 из 102 (12,7 %) пациентов. Сроки развития первого неспровоцированного эпилептического приступа — 75–50 сут после даты ранения и 40–45 сут после даты отмены АЭП. На ЭЭГ ЗА выявлялась у 13 из 102 (12,7 %) пациентов, во всех случаях — пациенты с ПТЭ.

Всем пациентам выполнялись ЭЭГ, или ЭЭГ-мониторинг, или видео-ЭЭГ-мониторинг. ЗА была выявлена у 24 из 224 (10,7 %) раненых, при этом у 20 (83 %) из них развивалась ПТЭ.

Важно напомнить, что всем пациентам, получающим АЭП с профилактической целью, перед принятием решения об отмене АЭП необходимо выполнение ЭЭГ. В случае выявления эпилептиформной активности необходимо продолжить прием АЭП в острый и промежуточный периоды ЧМТ, для тяжелой ЧМТ их продолжительность составляет 6 мес [9, 14]. Обнаружение эпилептиформной активности на ЭЭГ у пациентов без эпилептических приступов, не принимающих АЭП, не дает повода для начала профилактического приема АЭП, но является для врача поводом ужесточить требования к соблюдению режима пациентом, исключению приема алкоголя и скорректировать медикаментозную терапию.

В исследуемой когорте у 10 из 21 пациента с ПТЭ в головном мозге обнаруживалось инородное металлическое тело с невозможностью его удаления, а у 4 из 21 инородное металлическое тело было удалено при первичной или повторной хирургической обработке раны головы.

При этом следует заметить, что у 24 пациентов с невозможностью удаления металлического осколка и у 16 пациентов с костными осколками в головном мозге эпилептических приступов не было. Также у них не было эпилептиформной активности на ЭЭГ и они не получали АЭП (рис. 7–10). Это лишний раз доказывает, что в основе возникновения ПТЭ огромную роль играет генетическая предрасположенность человека к формированию эпилептической системы после травмы с развитием приступов на фоне недостаточной работы собственной противозипептической системы.

В отличие от костных отломков, наличие металлических осколков является одним из значимых факторов риска развития ПТЭ. Она развивалась у 10 из 34 (29,4 %) раненых с неудаленным осколком в головном мозге.

У 3 пациентов из 21 с ПТЭ первый эпилептический приступ (расцененный нами как ОСЭП) развивался в день после плановой краниопластики индивидуально смоделированной пластиной. У всех трех пациентов впоследствии возник НЭП. Таким образом, возникновение эпилептического приступа непосредственно после краниопластики у пациентов с проникающими ранениями головы можно расценивать как предиктор развития ПТЭ, что требует назначения АЭП.

Традиционно считается, что «нет диагноза эпилепсии — нет лечения». Можно ли после ЧМТ ставить диагноз эпилепсии и назначать лечение после одного неспровоцированного приступа?

Согласно классическому определению Г. Гасто (1975), принятому Всемирной организацией здравоохранения, эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, сопровождающееся повторными неспровоцированными

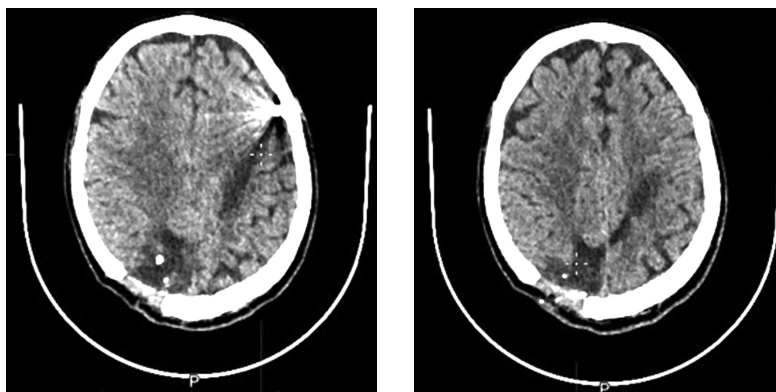


Рис. 7. Пациент Д. КТ головы — состояние после резекционно-декомпрессионной трепанации теменной кости справа; отмечается массивный участок кистозно-атрофических изменений в правой затылочной, в обеих теменных долях и лобной доли слева приблизительно размерами 105 × 20 мм; в кортикальных отделах левой лобной доли отмечается инородное тело металлической плотности размерами 9 × 8 мм

Fig. 7. Patient D. Head CT — condition after resection-decompression trepanation of the parietal bone on the right; a massive area of cystic-atrophic changes is noted in the right occipital, both parietal lobes and the frontal lobe on the left with approximate dimensions of 105 × 20 mm; in the cortical sections of the left frontal lobe, a foreign body of metallic density with dimensions of 9 × 8 mm is noted



Рис. 8. Пациент Д. ЭЭГ — замедление основного ритма без признаков очаговой и пароксизмальной активности в покое и при функциональных пробах

Fig. 8. Patient D. EEG — slowing of the basic rhythm, without signs of focal and paroxysmal activity at rest and during functional tests

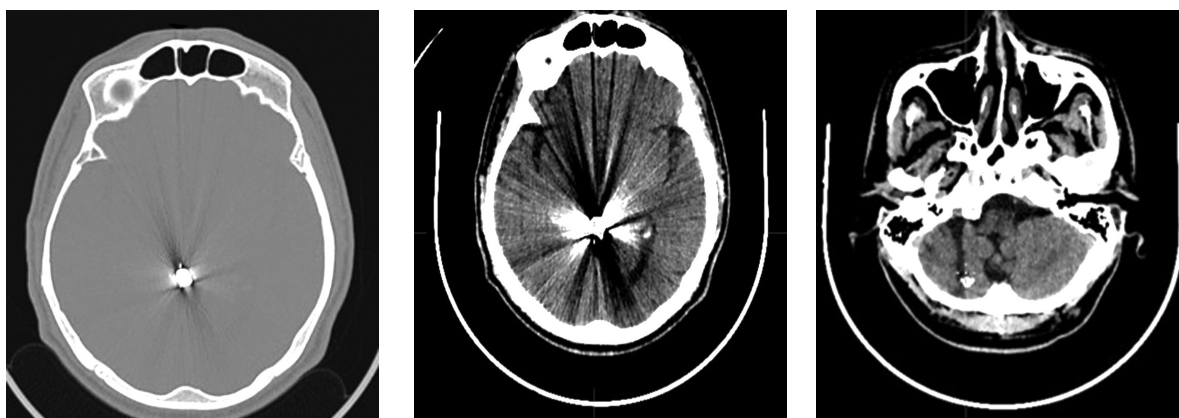


Рис. 9. Пациент Ф. КТ головы — в правом полушарии мозжечка выявлен гиподенсный раневой канал с наличием инородных тел костной плотности, единичных и группированных, общими размерами до 4 × 6 мм; с учетом рикошетирующего ранения, раневой канал идет вверх через мозжечок и правую ножку мозга с наличием инородного тела металлической плотности размерами 8 × 9 мм, расположенного краниальнее охватывающей цистерны, справа от шишковидной железы

Fig. 9. Patient F. Head CT — in the right hemisphere of the cerebellum, a hypodense wound channel was revealed with the presence of foreign bodies of bone density, single and grouped, with a total size of up to 4 × 6 mm; taking into account the ricochet wound, the wound channel goes upward through the cerebellum and the right cerebral peduncle with the presence of a foreign body of metallic density measuring 8 × 9 mm, located cranial to the enveloping cistern, to the right of the pineal gland

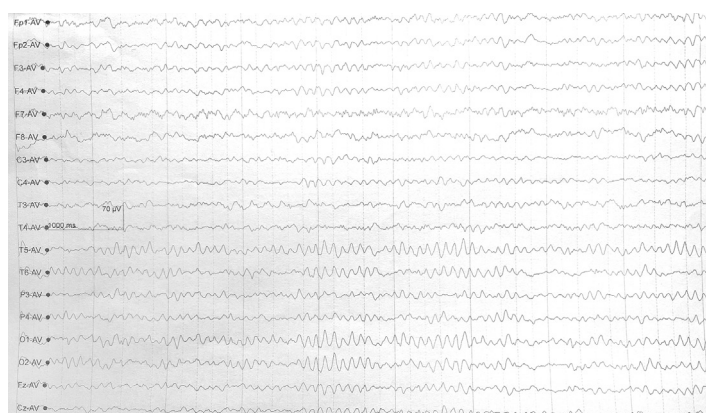


Рис. 10. Пациент Ф. ЗЭГ — в пределах варианта нормы, без признаков эпилептиформной активности в покое и при функциональных пробах

Fig. 10. Patient F. EEG — within the normal range, without signs of epileptiform activity at rest and during functional tests

приступами, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов, и сопровождающееся разнообразными клиническими и параклиническими проявлениями. С учетом накопленного опыта Международная противосудорожная лига в 2005 г. предложила новое концептуальное определение эпилепсии, которое так же разрешено к применению в клинической практике: эпилепсия — заболевание головного мозга, характеризующееся стойким предрасположением к генерированию эпилептических приступов и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [26]. Предлагается эпилепсию диагностировать, когда состояние отвечает одному из следующих условий [27]:

- по крайней мере два неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступа, наблюдаемых с интервалом более 24 ч;
- один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность дальнейших приступов, аналогичных общему риску рецидива (по крайней мере, 60 %) после двух неспровоцированных приступов, наблюдаемых в течение следующих 10 лет;
- наличие достаточной информации для постановки специфического эпилептического синдрома.

В крупном эпидемиологическом исследовании показано, что вероятность развития повторного неспровоцированного приступа после травмы составляет всего 46,3 % [10]. Так как данный показатель (46,3 %) меньше 60 %, получается, что после первого неспровоцированного эпилептического приступа диагноз эпилепсии устанавливать не рекомендуется, а назначение АЭП необоснованно. Однако авторы отмечают, что этот процент общий после всех травм, без разделения на степени тяжести.

В клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова принято решение после первого неспровоцированного приступа (приступ более чем через 4–10 нед в зависимости от степени тяжести черепно-мозговой травмы) устанавливать диагноз (например,

«однократный билатеральный тонико-клонический приступ с фокальным началом») и назначать терапию АЭП. Препарат назначается в режиме монотерапии в минимальной терапевтической дозе с постепенным титрованием (вальпроаты 900–1000 мг/сут, левитирацетам 1000 мг/сут).

Несмотря на назначение АЭП, у всех пациентов приступы повторялись, что позволило нам уточнить диагноз — посттравматическая эпилепсия — и произвести коррекцию дозы АЭП до максимально эффективной. При появлении побочных эффектов назначалась альтернативная монотерапия или рациональная политерапия в зависимости от эффективности первого препарата при хорошей его переносимости.

Таким образом, по нашим данным частота возникновения второго и более неспровоцированного эпилептического приступа у пациентов после средней и тяжелой огнестрельной ЧМТ составляет 100 %. Следовательно, диагноз ПТЭ можно устанавливать и после первого неспровоцированного эпилептического приступа.

На основе собственного опыта мы представляем рекомендации по назначению/отмене и длительности приема АЭП у пациентов с огнестрельной ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести (таблица).

При отсутствии эпилептического приступа профилактическое лечение АЭП не назначается.

При отсутствии эпилептического приступа и назначении врачами АЭП с профилактической целью на предыдущих этапах длительность терапии составляет:

- при отсутствии эпилептиформной активности на ЗЭГ — постепенная отмена АЭП;
- при наличии эпилептиформной активности на ЗЭГ — острый и промежуточный период травмы (для тяжелой ЧМТ — 6 мес);
- при наличии металлического инородного тела в головном мозге — острый период травмы при отсутствии эпилептиформной активности на ЗЭГ; до 12 мес при наличии эпилептиформной активности на ЗЭГ с постепенной отменой.

Таблица. Рекомендации по назначению/отмене и длительности приема АЭП у пациентов с огнестрельной ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести

Table. Recommendations for prescribing/withdrawing and duration of AED administration in patients with moderate to severe gunshot TBI

Эпилептический приступ	ЭЭГ (при возможности ЭЭГ-мониторинг со сном)							
	острый период травмы		10 нед–6 мес		6–12 мес		12–24 мес	
	Нет ЭА	Есть ЭА	Нет ЭА	Есть ЭА	Нет ЭА	Есть ЭА	Нет ЭА	Есть ЭА
Нет	–	–	–	–	–	–	–	–
Нет (но АЭП были назначены)	+(*)	+	–	+	–	+(*)	–	–
ОСЭП	+	+	+(*)	+	–	+	–	+(*)
ПТЭ (однократный НЭП)	**	**	+	+	+	+	+	+

Примечание. «–» — не назначаем/отменяем АЭП; «+» — назначаем/продолжаем АЭП; «+(*)» — если есть внутримозговой металлический осколок — назначаем/продолжаем, если нет внутримозгового металлического осколка — отменяем АЭП; ** — в остром периоде ЧМТ эпилептические приступы расцениваются как ОСЭП, а не НЭП или ПТЭ.

При ОСЭП (в первые 10 нед после травмы) необходимо назначить АЭП, длительность терапии составляет:

- в течение острого периода травмы (независимо от данных ЭЭГ);
- при наличии ЭА на ЭЭГ — до 12 мес;
- при наличии металлического инородного тела в головном мозге — до 6 мес при отсутствии эпилептиформной активности на ЭЭГ и до 2 лет при наличии эпилептиформной активности на ЭЭГ.

При однократном неспровоцированном эпилептическом приступе или ПТЭ назначается АЭП. Ведение пациента осуществляется согласно Российским клиническим рекомендациям «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» [15].

Основной целью лечения пациентов с эпилепсией является прекращение у них эпилептических приступов без появления побочных эффектов от назначенных АЭП.

Современные АЭП имеют большой спектр побочных эффектов, вероятность их развития может достигать 37 % [28]. Более того, при профилактическом применении АЭП проблематично оценить необходимую эффективную дозу назначаемого препарата, установить в последующем адекватный медицинский контроль за возможно развивающимися исподволь побочными эффектами назначенных препаратов. Побочные эффекты часто трудно выявить в связи с тяжестью состояния пациента не только вследствие повреждения ЦНС, но и в связи с тяжелой сочетанной травмой других органов и систем, а также необходимостью приема большого спектра других препаратов. При этом в ряде случаев уменьшение дозировки или замена АЭП приводит к улучшению состояния пациента, в том числе и в когнитивной сфере.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология: национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1064 с.
2. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Hauser W.A., и др. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации. В сб.: Современная эпилептология. М., 2011. С. 77–85. EDN: YYZRGF

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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».

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethical expertise. The study was approved by the local ethics committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy.

Funding. The search and analytical work was carried out at the personal expense of the author's team.

3. Frey L.C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review // *Epilepsia*. 2003. Vol. 44, Suppl. 10. P. 11–17. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x
4. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C., et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition // *Neurosurgery*. 2017. Vol. 80, N 1. P. 6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
5. Одинак М.М., Корнилов Н.В., Грицанов А.И., и др. Невропатология контузионно-коммоционных повреждений мирного и военного времени / Под ред. проф. А.И. Грицанова. СПб.: МОРСП АВ, 2000. 432 с., ил.
6. Литвиненко И.В., Базилевич С.Н., Одинак М.М., и др. Военно-врачебная экспертиза военнослужащих с последствиями закрытых черепно-мозговых травм // *Военно-медицинский журнал*. 2018. Т. 339, № 5. С. 15–22. EDN: ХУРНКН
7. Литвиненко И.В., Базилевич С.Н., Одинак М.М., и др. Эпилептические приступы после сотрясения головного мозга — актуальный и сложный вопрос военно-врачебной экспертизы // *Военно-медицинский журнал*. 2021. Т. 342, № 1. С. 27–37. EDN: ZWRKSZ
8. Нервные болезни: учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. М.М. Одинака, И.В. Литвиненко. СПб.: СпецЛит, 2020. 575 с.
9. Клинические рекомендации «Очаговая травма головного мозга». Утверждены Минздравом РФ. 2022. 59 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/12/1200_kr22S06MZ.pdf Дата обращения: 03.09.2024.
10. Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии / Под ред. В.Е. Парфенова, Д.В. Свистова. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. 456 с.
11. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., и др. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. М.: МО РФ ГВМУ, 2022. 373 с.
12. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure: Report from the ILAE Commission on Epidemiology // *Epilepsia*. 2010. Vol. 51, N 4. P. 671–675. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
13. Hesdorffer D., Benn E., Cascino G., Hauser W. Is a first acute symptomatic seizures epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure // *Epilepsia*. 2009. Vol. 50, N 5. P. 1102–1108. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
14. Военная неврология: учебник / Под редакцией М.М. Одинака. СПб.: ВМедА, 2004. 356 с.
15. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей». МЗ РФ. 2022. 277 с. Режим доступа: <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf> Дата обращения: 03.09.2024.
16. Temkin N.R., Dikmen S.S., Wilensky A.J., et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures // *N Engl J Med*. 1990. Vol. 323, N 8. P. 497–502. doi: 10.1056/NEJM199008233230801
17. Temkin N.R., Dikmen S.S., Anderson G.D., et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial // *J. Neurosurg*. 1999. Vol. 91, N 4. P. 593–600. doi: 10.3171/jns.1999.91.4.0593
18. Inaba K., Menaker J., Branco B.C., et al. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early post-traumatic seizure prophylaxis // *J. Trauma Acute Care Surg*. 2013. Vol. 74, N 3. P. 766–771. doi: 10.1097/TA.0b013e3182826e84
19. Tompson K., Pohlmann-Eden B., Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015. Vol. 2015, N 8. P. CD009900. doi: 10.1002/14651858.CD009900.pub2
20. Bhullar I., Johnson D., Paul J., et al. More harm than good: antiseizure prophylaxis after traumatic brain injury does not decrease seizure rates but may inhibit functional recovery // *J. Trauma Acute Care Surg*. 2014. Vol. 76, N. 1 P. 54–60. doi: 10.1097/TA.0b013e3182aafd15
21. Raymont V., Salazar A., Lipsky R., et al. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury // *Neurology*. 2010. Vol. 75, N 3. P. 224–229. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e6d0
22. Пурас Ю.В., Талыпов А.Е., Трифонов И.С., Крылов В.В. Судорожный синдром в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // *Нейрохирургия*. 2011. № 2. С. 35–40. EDN: NXTКНН
23. Кардаш А.М., Листратенко А.И., Кардаш К.А. Боевая травма черепа и головного мозга при военных действиях в мегаполисе // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015. № 10–4. С. 58–60. EDN: VHRUJZ doi: 10.18454/IRJ.2015.41.140
24. Novelli A., Groppetti A., Rossoni G., et al. Nefopam is more potent than carbamazepine for neuroprotection against veratridine in vitro and has anticonvulsant properties against both electrical and chemical stimulation // *Amino Acids*. 2007. Vol. 32, N 3. P. 323–332. doi: 10.1007/s00726-006-0419-6
25. Verleye M., Andre N., Heulard I., et al. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents // *Brain Res*. 2004. Vol. 1013, N 2. P. 249–255. doi: 10.1016/j.brainres.2004.04.035
26. Fisher R.S., Boas W.V., Blume W.T., et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International league against epilepsy (ILAE) and the International bureau for epilepsy (IBE) // *Epilepsia*. 2005. Vol. 46, N 4. P. 470–472. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
27. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, N 4. P. 475–482. doi: 10.1111/epi.12550
28. Krumholz A., Wiebe S., Gronseth G.S., et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*. 2015. Vol. 84, N 16. P. 1705–1713. doi: 10.1212/WNL.0000000000001487

REFERENCES

1. Guseva EI, Kononova AN Skvortsova VI, ed. *Neurology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1064 p. (In Russ.)
2. Gusev E.I., Gekht A.B., Hauser W.A., et al. Epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. In: *Modern epileptology*. Moscow; 2011. P. 77–85. (In Russ.) EDN: YYZRGP

3. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 2003;44(s10):11–17. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x
4. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432
5. Odinak MM, Kornilov NV, Gritsanov AI, et al. *Neuropathology of contusion-commotion injuries of world and war times*. Gritsanov AI, ed. Saint Petersburg: MORSAR AV; 2000. 432 p. (In Russ.)
6. Litvinenko IV, Bazilevich SN, Odinak MM, et al. Military medical examination of military personnel with the consequences of closed traumatic brain injuries. *Voen Med Zh*. 2018;339(5):15–22. (In Russ.) EDN: YYPNKH
7. Litvinenko IV, Bazilevich SN, Odinak MM, et al. Epileptic seizures after concussion of the brain — an urgent and complex issue of military medical expertise. *Voen Med Zh*. 2021;342(1):27–37. (In Russ.) EDN: ZWRKSZ
8. Odinak MM, Litvinenko IV, eds. *Nervous diseases: a textbook for students of medical universities*. Saint Petersburg: SpecLit; 2020. 575 p. (In Russ.)
9. Clinical recommendations “Focal brain injury” Ministry of Health of the Russian Federation. 2022. 59 p. Available from: http://disuria.ru/_ld/12/1200_kr22S06MZ.pdf (In Russ.)
10. Parfenov VE, Svistov DV, eds. *Collection of lectures on topical issues of neurosurgery*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2008. 456 p. (In Russ.)
11. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Chuprina A.P., et al. Methodological recommendations for the treatment of combat surgical injury. Moscow: Ministry of Defense of the Russian Federation Main Military Medical Department; 2022. 373 p. (In Russ.)
12. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure: Report from the ILAE Commission on Epidemiology. *Epilepsia*. 2010;51(4):671–675. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
13. Hesdorffer DC, Benn Emma KT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizures epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102–1108. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
14. Odinak MM, ed. *Military neurology: textbook*. Saint Petersburg: VMedA; 2004. 356 p. (In Russ.)
15. Clinical recommendations “Epilepsy and epileptic status in adults and children”. Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. 277 p. Available from: <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf> (In Russ.)
16. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med*. 1990;323(8):497–502. doi: 10.1056/NEJM199008233230801
17. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg*. 1999;91(4):593–600. doi: 10.3171/jns.1999.91.4.0593
18. Inaba K, Menaker J, Branco BC, et al. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(3):766–771. doi: 10.1097/TA.0b013e3182826e84
19. Tompson K., Pohlmann-Eden B., Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8): CD009900. doi: 10.1002/14651858.CD009900.pub2
20. Bhullar I, Johnson D, Paul J, et al. More harm than good: anti-seizure prophylaxis after traumatic brain injury does not decrease seizure rates but may inhibit functional recovery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(1):54–60. doi: 10.1097/TA.0b013e3182aafd15
21. Raymont V, Salazar A, Lpsky R, et al. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury. *Neurology*. 2010;20(3):224–229. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e6d0
22. Puras YuV, Talypov AE, Trifonov IS, Krylov VV Convulsive syndrome in the acute period of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011;(2):35–40. (In Russ.) EDN: NXXKHH
23. Kardash AM, Listratenko AI, Kardash KA Combat trauma of the skull and brain during military operations in the megalopolis. *International Scientific Research Journal*. 2015;(10–4):58–60. (In Russ.) EDN: VHTUZ doi: 10.18454/IRJ.2015.41.140
24. Novelli A, Groppetti A, Rossoni G, et al. Nefopam is more potent than carbamazepine for neuroprotection against veratridine in vitro and has anticonvulsant properties against both electrical and chemical stimulation. *Amino Acids*. 2007;32(3):323–332. doi: 10.1007/s00726-006-0419-6
25. Verleye M, Andre N, Heulard I, et al. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res*. 2004;1013(2):249–255. doi: 10.1016/j.brainres.2004.04.035
26. Fisher RS, Boas WV, Blume WT, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International league against epilepsy (ILAE) and the International bureau for epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470–472. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
27. 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
28. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84(16):1705–1713. doi: 10.1212/WNL.0000000000001487

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Николаевич Базилевич**, канд. мед. наук, доцент; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-4248-9321; eLibrary SPIN: 9785-0471; ResearcherID: J-1416-2016; Scopus Author ID: 6505963201; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

AUTHORS' INFO

***Sergei N. Bazilevich**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-4248-9321; eLibrary SPIN: 9785-0471; ResearcherID: J-1416-2016; Scopus Author ID: 6505963201; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Igor' V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Мирослав Михайлович Одинак, член-корреспондент РАН,
докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732;
ResearcherID: I-6024-2016;
Scopus Author ID: 7003327776

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845;
ResearcherID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200

AUTHORS' INFO

Miroslav M. Odinak, Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732;
ResearcherID: I-6024-2016;
Scopus Author ID: 7003327776

Nikolay V. Tsygan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845;
ResearcherID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200

УДК 616.894-053.8:616.831-091

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

Ультраструктурные особенности головного мозга пациентов с когнитивными нарушениями при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции

Л.С. Онищенко¹, А.Ю. Емелин¹, О.В. Зуева², Д.Е. Дыскин¹¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;² Городская поликлиника № 106, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни чрезвычайно актуальной является проблема когнитивных нарушений, довольно часто обнаруживаемых у пожилых людей и являющихся грозным синдромом целого ряда нейродегенеративных заболеваний. Согласно эпидемиологическим данным, самыми частыми причинами развития когнитивной дисфункции являются болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания, в сумме составляя около 90 % всех случаев.

Цель исследования: изучение морфологических особенностей, лежащих в основе развития когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы. По разработанному и запатентованному нами методу подготовки секционного материала для электронной микроскопии на аутопсийном материале выполнено детальное исследование головного мозга пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера и цереброваскулярной патологией.

Результаты. При электронной микроскопии головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера часто обнаруживаются крупные внеклеточные сетчато-волокнистые структуры, вплотную прилежавшие к миелиновым волокнам, являющиеся частью волокнистой бляшки. При сосудистой деменции в нейропиле встречаются гиперхромные образования неправильной формы с гетерогенным содержимым, которые могут представлять собой будущие так называемые «диффузные» бляшки. При болезни Альцгеймера в цитоплазме некоторых олигодендроцитов коры головного мозга также наблюдаются фрагменты будущих «диффузных» бляшек. У всех умерших с болезнью Альцгеймера обнаруживались изменения синапсов в виде грубогранулярного распада всего синаптокомплекса, т. е. синаптических везикул, митохондрий и собственно синаптической щели.

Заключение. Проведенное исследование дает возможность по-новому взглянуть на некоторые вопросы этиологии и патогенеза такого непростого для диагностики и лечения состояния, как когнитивные нарушения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; волокнистые бляшки; головной мозг; диффузные бляшки; деструкция синапсов; сосудистая деменция; электронная микроскопия.

Как цитировать

Онищенко Л.С., Емелин А.Ю., Зуева О.В., Дыскин Д.Е. Ультраструктурные особенности головного мозга пациентов с когнитивными нарушениями при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 393–399.
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

Ultrastructural features of the brain of patients with cognitive impairment in Alzheimer's disease and vascular dementia

Ludmila S. Onishchenko¹, Andrey Yu. Emelin¹, Olga V. Zueva², Dmitry E. Dyskin¹¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² City Polyclinic N 106, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Nowadays, due to the increase in life expectancy, the problem of cognitive disorders, quite often found in elderly people and being a formidable syndrome of a number of neurodegenerative diseases, is extremely relevant. According to epidemiological data, the most common causes of cognitive dysfunction are Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases, accounting for about 90% of all cases.

AIM: to investigate the morphological features underlying the development of cognitive disorders in Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology.

MATERIALS AND METHODS: According to our developed and patented method of preparation of sectional material for electron microscopy a detailed study of the brain of elderly patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology was carried out using electron microscopy on autopsy material.

RESULTS: Electron microscopy of the brains of patients with Alzheimer's disease often reveals large extracellular reticulate-fiber structures closely adjacent to myelin fibers, which are part of a fibrous plaque. In vascular dementia, irregularly shaped hyperchromic masses with heterogeneous contents are found in the neuropil, which may represent future so-called "diffuse" plaques. In Alzheimer's disease, fragments of future "diffuse" plaques are also observed in the cytoplasm of some cortical oligodendrocytes. In all deceased with Alzheimer's disease, synaptic changes were found in the form of roughly granular disintegration of the entire synaptocomplex, i.e., synaptic vesicles, mitochondria, and the synaptic cleft proper.

CONCLUSION: This study provides an opportunity to take a new look at some questions of etiology and pathogenesis of such a disease as cognitive disorders, which is not easy to diagnose and treat.

Keywords: Alzheimer's disease; brain; destruction of synapses; diffuse plaques; electron microscopy; fibrous plaques; vascular dementia.

To cite this article

Onishchenko LS, Emelin AY, Zueva OV, Dyskin DE. Ultrastructural features of the brain of patients with cognitive impairment in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):393–399. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

Received: 25.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

阿尔茨海默病和血管性痴呆患者脑部的超微结构特征

Ludmila S. Onishchenko¹, Andrey Yu. Emelin¹, Olga V. Zueva², Dmitry E. Dyskin¹¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² City Polyclinic N 106, Saint Petersburg, Russia

摘要

背景。随着人类寿命的延长，认知障碍问题变得日益紧迫，这种问题在老年人中较为常见，且是多种神经退行性疾病的严重综合征。根据流行病学数据，阿尔茨海默病和脑血管疾病是导致认知功能障碍的最常见原因，二者合计约占所有病例的90%。

研究目的。探讨阿尔茨海默病和脑血管病理中导致认知障碍的形态学特征。

材料和方法。本研究采用我们开发并获得专利的电子显微镜切片材料制备方法，对阿尔茨海默病和脑血管病理的老年患者的尸检脑组织进行了详细研究。

结果。电子显微镜显示，阿尔茨海默病患者的脑部常见大块网状纤维结构，紧贴髓鞘纤维，构成纤维斑块的一部分。在血管性痴呆患者的神经胶质中观察到形状不规则、内容异质的高染色物，可能是未来“弥散性”斑块的前兆。在阿尔茨海默病患者的部分脑皮层少突胶质细胞的细胞质中也可见未来“弥散性”斑块的碎片。所有阿尔茨海默病去世患者的突触均出现了粗颗粒解体现象，包括突触复合体（即突触小泡、线粒体和突触间隙）的解体。

结论。本研究为重新认识这种难以诊断和治疗的认知障碍状态的某些病因和发病机制提供了新的视角。

关键词：阿尔茨海默病；纤维斑块；大脑；弥散性斑块；突触破坏；血管性痴呆；电子显微镜。

To cite this article

Onishchenko LS, Emelin AY, Zueva OV, Dyskin DE. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者脑部的超微结构特征. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):393–399. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636479>

Received: 25.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди разнообразных и многочисленных неврологических синдромов, формирующихся в результате органических и функциональных повреждений структур головного мозга различной этиологии, важнейшую роль играют нарушения высших мозговых функций, что крайне негативно влияет на качество жизни пациентов и членов их семей.

Патоморфологическое исследование при болезни Альцгеймера (БА) выявляет следующие макроскопические признаки: кортикальная атрофия с преимущественным поражением медиобазальных отделов височных долей, включая энторинальную кору и структуры гиппокампальной формации, а также ассоциативной коры височных и теменных долей. При микроскопическом исследовании для подтверждения патологии альцгеймеровского типа необходимо выявление типичных нейропатологических маркеров заболевания, к которым относятся амилоидные (сенильные) бляшки, преимущественно экстрацеллюлярной локализации, и нейрофибриллярные клубки (НФК). Состав сенильных бляшек представлен в основном скоплением фибрилл бета-амилоида (А-бета_{42/40}), а также отложением микроглобулина, убиквитина и некоторых других белков. НФК располагаются в нейропиле и представлены парными спиральными нитями филаментов, образованных гиперфосфорилированным тау-белком. Амилоидные бляшки являются маркером патологического амилоидоза, а НФК являются маркером нейродегенеративного процесса, коррелируя с тяжестью нейрональной потери и выраженностью когнитивного дефицита при БА [1].

В основе развития сосудистой деменции лежат органические структурные изменения ткани головного мозга, включающие инфаркты (точнее, постинфарктные кисты), как правило, множественные, а также распространенное ишемическое повреждение подкоркового белого и серого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) [2–6]. Микроскопическая оценка изменений белого вещества, формирующихся в результате хронической гипоперфузии и гипоксии подкорковых структур зон конечного кровоснабжения, позволяет выявить разнообразный спектр повреждений: очаги коагулопатического полного и неполного некроза (лакуны), разрежения нейропила, спонгиоз, частичная демиелинизация, гибель аксонов, глиоз и расширение периваскулярных пространств (криблоры) [2, 7–11].

Однако оценка патоморфологических изменений с помощью электронной микроскопии в литературе представлена недостаточно. Ранее нами было показано образование в головном мозге пациентов с БА так называемых «нейронов деменции», не обнаруживаемых при других нейродегенеративных заболеваниях [1, 2, 11]. С целью определения особенностей ультраструктурных изменений, происходящих в головном мозге пациентов с БА и сосудистой деменции, нами было предпринято

детальное электронно-микроскопическое исследование различных структур головного мозга в рамках выполнения диссертационного исследования [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были взяты макропрепараты головного мозга 4 пациентов с БА и 3 — с сосудистой деменцией. Материал для электронной микроскопии был взят на аутопсии и приготовлен по методике подготовки секционного материала для электронной микроскопии, предложенной в Военно-медицинской академии и успешно применявшейся нами в последние годы [13]. Ультратонкие срезы головного мозга изготавливали при помощи ультратома III фирмы LKB (Швеция) и изучали в электронных микроскопах JEM-100CX (Япония), LEO-910 (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При электронной микроскопии препаратов головного мозга умерших пациентов с диагнозом БА наиболее часто выявлялись экстрацеллюлярные крупные образования, характеризующиеся сетчато-волоконистым строением и располагающиеся в непосредственной близости от миелиновых волокон (рис. 1). Мы полагаем, что такие структуры являются частью волокнистой амилоидной бляшки [2].

Электронная микроскопия препаратов мозга умерших пациентов с прижизненно установленной сосудистой деменцией выявила гиперхромные образования неправильной формы с гетерогенным содержимым, локализованные в нейропиле, которые могут представлять собой начальные стадии формирования так называемых «диффузных» бляшек. Кроме того, фрагменты будущих «диффузных» бляшек при БА обнаруживались в цитоплазме некоторых олигодендроцитов коры головного мозга (рис. 2) [2].

Интересной находкой при альцгеймеровской патологии явилось обнаружение необычных, «пальцевидных» структур в цитоплазме некоторых очень крупных нейронов, которые, вероятно, были измененными канальцами гранулярной эндоплазматической сети. Мы полагаем, что вышеописанные цитоплазматические структуры формируются вследствие дисбаланса внутриклеточного метаболизма (в частности, белкового синтеза), что может в дальнейшем привести к образованию типичной «диффузной» бляшки (рис. 3) [2].

В связи с тем, что еще одним типичным признаком патологии альцгеймеровского типа является синаптическая дисфункция, нами были исследованы синапсы и установлено, что в изученном материале у всех умерших с БА практически всегда обнаруживались ультраструктурные изменения. В пресинаптической части синаптического аппарата митохондрии либо отсутствовали вовсе, либо их структура была нарушена; часто были разрушены митохондриальные матрикс и кристы, при этом сами митохондрии становились почти прозрачными (рис. 4).

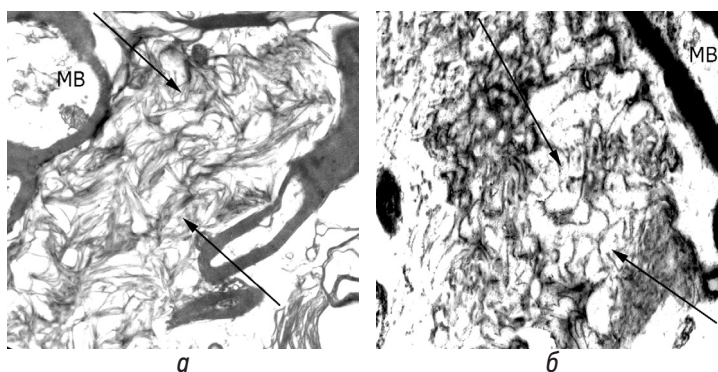


Рис. 1. Волокнистые бляшки (стрелки) в теменной коре головного мозга при деменции альцгеймеровского типа. MB — миелинизированные волокна. Ув. *a* $\times 10\,000$, *б* $\times 12\,500$

Fig. 1. Fiber plaques (arrows) in the parietal cortex of the brain in dementia of the Alzheimer's type. MB — myelinated fibers. Magn. *a* $\times 10,000$, *b* $\times 12,500$

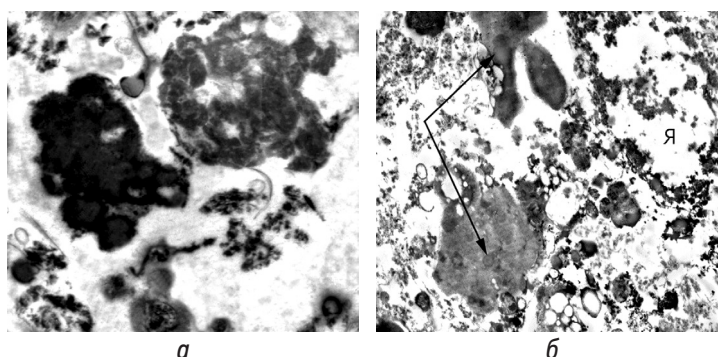


Рис. 2. *a* — формирование «диффузной» бляшки в нейропиле при сосудистой деменции. Ув. $\times 20\,000$; *б* — деменция альцгеймеровского типа. Фрагменты незрелой «диффузной» бляшки в цитоплазме олигодендроцита (стрелки). Я — ядро олигодендроцита. Ув. $\times 6300$

Fig. 2. *a* — formation of a "diffuse" plaque in the neuropil in vascular dementia. Magn. $\times 20,000$; *b* — dementia of the Alzheimer's type. Fragments of immature "diffuse" plaque in the cytoplasm of oligodendrocyte (arrows). Я — nucleus of the oligodendrocyte. Magn. $\times 6300$

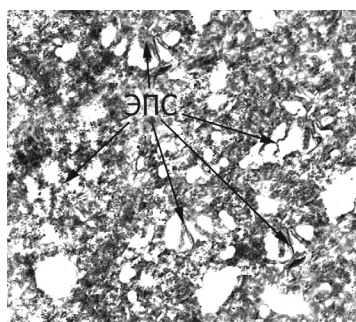


Рис. 3. Гиперхромный нейрон при деменции альцгеймеровского типа. В цитоплазме нейрона — «пальцевидные» образования из канальцев гранулярной эндоплазматической сети (стрелки). Ув. $\times 6600$

Fig. 3. Hyperchromic neuron in dementia of the Alzheimer's type. In the cytoplasm of the neuron are "finger-like" formations from the tubules of the granular endoplasmic reticulum (arrows). Magn. $\times 6600$

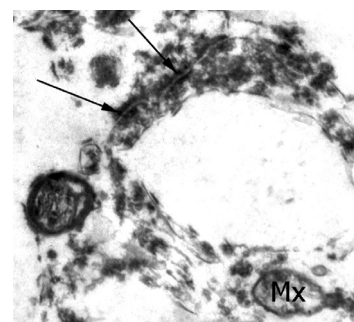


Рис. 4. Многополюсный синапс при деменции альцгеймеровского типа. Мх — митохондрия, стрелки — зоны синаптических контактов. Ув. $\times 25\,000$

Fig. 4. Multipolar synapse in dementia of the Alzheimer's type. Мх — mitochondrion, arrows — synaptic contact zones. Magn. $\times 25,000$

Обнаруживались различные изменения синаптических везикул: с одной стороны, они были слипшимися, с другой — разрушенными и нередко располагались на расстоянии от синаптической щели. Непосредственно зона синаптического контакта характеризовалась повышенной плотностью, особенно в постсинаптической части,

при этом терминали, прилежавшие к этой зоне контакта, нередко были прозрачными. Кроме того, в некоторых синаптических терминалях наблюдались картины грубогранулярного распада всего синаптического комплекса, т. е. синаптических везикул, митохондрий и собственно синаптической щели [2].

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования, у умерших с БА были обнаружены классические маркеры этого заболевания в виде амилоидных (сенильных) бляшек и патологии синапсов [5]. По мнению многих исследователей, отложение нерастворимых форм амилоида играет основную иницирующую роль в патогенезе БА, приводя к последующей гибели нейронов, находящихся рядом с сенильными бляшками, за счет как прямого токсического действия, так и включения ряда опосредованных механизмов [14].

В нашей работе скопления амилоида обнаруживались как в экстрацеллюлярном пространстве, так и внутриклеточно, причем не только в нейронах, но и в олигодендроцитах. Отложения амилоида были представлены не только сформировавшимися сенильными бляшками, но и диффузными скоплениями амилоидных нитей [2]. Это представляется особенно важным, так как, согласно современным данным, именно олигомерные формы амилоидного белка обладают наибольшим токсическим влиянием на нейроны, приводя их к гибели [15]. Наличие включений амилоидного белка в глиальных клетках (олигодендроцитах) является очень интересной находкой и в определенной степени может рассматриваться как один из механизмов, отражающих повреждение белого вещества при БА, что может влиять на элиминацию патологических веществ, включая амилоид.

Важным результатом исследования явилось обнаружение подобных БА изменений амилоидного обмена при сосудистой деменции. Это хорошо согласуется с концепцией «смешанной сосудисто-нейродегенеративной патологии» [16, 17].

Смешанная деменция патоморфологически характеризуется накоплением амилоида как в мозговой ткани, так и в сосудистой стенке, накоплением гиперфосфорилированного и общего тау-белка, нейровоспалительными реакциями, синаптической и клеточной гибелью [1]. На аутопсийном материале показано, что у 70–90 % больных с прижизненно диагностированной БА выявляются скопления β -амилоида в меди и адвентиции артерий, что приводит к нарушению целостности сосудистой стенки в сосудах и способствует церебральной гипоперфузии, гипоксии, тем самым поддерживая порочный круг нейродегенерации. Внутрисосудистое накопление амилоида лежит в основе церебральной амилоидной ангиопатии, которая клинически в первую очередь проявляется геморрагическим повреждением мозга, однако в настоящее время все больше исследователей склоняются к тому, что она может быть также и причиной ишемии с последующим развитием когнитивных нарушений.

Таким образом, цепь патологических изменений, приводящих к возникновению амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков при БА и подключению дополнительных звеньев патогенеза, может быть обусловлена прогрессирующей ишемией головного мозга.

Наличие признаков нейродегенеративного и сосудистого процессов — это не просто параллельные состояния, проявляющиеся суммацией их клинического эффекта, а патологический синергизм за счет взаимного влияния на уровне промежуточных звеньев патогенеза. При цереброваскулярной патологии и БА формируется порочный круг, основными звеньями которого являются снижение реактивности сосудов микроциркуляторного русла, ишемия, нейрогенное воспаление, нарушение клиренса и накопление β -амилоида [1, 2, 18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате электронно-микроскопического исследования были установлены типичные признаки БА в виде амилоидных отложений и нарушения структуры синапсов, приводящих к патологии синаптической передачи. Полученные данные позволяют уточнить основные причины развития когнитивных нарушений и дают возможность по-новому взглянуть на некоторые вопросы этиологии и патогенеза таких непростых для диагностики и лечения состояний, как БА и сосудистая деменция.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Л.С. Онищенко — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; А.Ю. Емелин — сбор материала, анализ полученных данных, подготовка рукописи; О.В. Зуева — обработка материала; Д.Е. Дыскин — участие в подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза. Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: L.S. Onishchenko — collection and processing of material, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript; A.Yu. Emelin — collection of material, analysis of the obtained data, preparation of the manuscript; O.V. Zueva — processing of material; D.E. Dyskin — participation in preparation of the manuscript.

Funding source. The authors declare that they have no competing interests.

Ethical expertise. The conducted study was approved by the local ethics committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М., 2019. 416 с.: ил.
2. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика): дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2010. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/kognitivnye-narusheniya-pri-tserebrovaskulyarnoi-bolezni-patogenez-klinika-differentsialnaya-diagnostika> yscldid=m2f6vuqu5a535301348 Дата обращения: 30.09.2024.
3. Gorelick P., Scuteri A., Black S., Decarli C. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2011. Vol. 42, N 9. P. 2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
4. Jellinger K.A. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment — a critical update // *Front. Aging. Neurosci.* 2013. Vol. 5. P. 17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017
5. Barbay M., Taillia H., Nédélec-Ciceri C., et al. GRECOG–VASC Study Group. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit // *Stroke*. 2018. Vol. 49, N 5. P. 1141–1147. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889
6. Gearing M., Mirra S.S., Hedreen J., et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease // *Neurology*. 1995. Vol. 45, N 3, Pt. 1. P. 461–466. doi: 10.1212/wnl.45.3.461
7. Esiri M.M., Wilcock G.K., Morris J.H. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1997. Vol. 63, N 6. P. 749–753. doi: 10.1136/jnnp.63.6.749
8. Gold G., Bouras C., Canuto A., et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia // *Amer. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159, N 1. P. 82–87. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.82
9. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts // *Int. J. Stroke*. 2016. Vol. 11, N 1. P. 6–18. doi: 10.1177/1747493015607485
10. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia // *Neuron*. 2013. Vol. 80, N 4. P. 844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
11. McAleese K., Alafuzoff I., Charidimou A., et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations // *BMC Medicine*. 2016. Vol. 14, N 1. P. 129. doi: 10.1186/s12916-016-0676-5
12. Гайкова О.Н., Трофимова Т.Н., Онищенко Л.С., и др. Морфологические особенности нейронов коры головного мозга при деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012. № 3 (39). P. 193–200. EDN: PKBRIN
13. Патент РФ на изобретение № 2790929 С1 / 28.02.2023. МПК G01N33/48, G01N1/28. Онищенко Л.С., Гневышев Е.Н., Живолупов С.А. и др. Способ подготовки секционного материала для электронно-микроскопического исследования нервной системы. Дата обращения: 30 сентября 2024 г. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2790929C1_20230228?ysclid=m2f8jujhsp272284920 EDN: BAMQBA
14. Nagy Z. The last neuronal division: a unifying hypothesis for the pathogenesis of Alzheimer's disease // *J. Cell. Mol. Med.* 2005. Vol. 9, N 3. P. 531–541. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00485.x
15. Walsh D.M., Klyubin I., Fadeeva J.V., et al. Amyloid- β oligomers: their production, toxicity and therapeutic inhibition // *Biochem. Soc. Trans.* 2002. Vol. 30 (4):552–557. doi: 10.1042/bst0300552
16. Korczyn A.D. Mixed dementia the most common cause of dementia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 977. P. 129–134. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04807.x
17. Sadowski M., Pankiewicz J., Scholtzova H., et al. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia // *Neurochem. Res.* 2004. Vol. 29, N 6. P. 1257–1266. doi: 10.1023/b: nere.0000023612.66691.e6
18. Jellinger K.A., Mitter-Ferstl E. The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease — a comparative autopsy study // *J. Neurol.* 2003. Vol. 250, N 9. P. 1050–1055. doi: 10.1007/s00415-003-0142-0
19. Kalaria R.N. Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations // *Cerebrovasc. Dis.* 2002. Vol. 13, Suppl 2. P. 48–52. doi: 10.1159/000049150

REFERENCES

1. Emelin AYu, Lobzin VYu, Vorobyov SV. *Cognitive impairment: a guide for physicians*. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)
2. Emelin AYu. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnoi bolezni (patogenez, klinika, differentsialnaya diagnostika)* [dissertation]. Saint Petersburg; 2010. Available from: <https://www.dissercat.com/content/kognitivnye-narusheniya-pri-tserebrovaskulyarnoi-bolezni-patogenez-klinika-differentsialnaya-diagnostika> yaysclid=m2f6vuqu5a535301348 (In Russ.)
3. Gorelick P, Scuteri A, Black S, Decarli C. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
4. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment — a critical update. *Front Aging Neurosci* 2013;5:17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017
5. Barbay M, Taillia H, Nédélec-Ciceri C, et al. GRECOG–VASC Study Group. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke*. 2018;49(5):1141–1147. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889
6. Gearing M, Mirra SS, Hedreen J, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995;45(3 Pt 1):461–466. doi: 10.1212/wnl.45.3.461

7. Esiri MM, Wilcock GK, Morris JH. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(6):749–753. doi: 10.1136/jnnp.63.6.749
8. Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Amer J Psychiatry*. 2002;159(1):82–87. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.82
9. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11(1):6–18. doi: 10.1177/1747493015607485
10. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia // *Neuron*. 2013;80(4):844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
11. McAleese K, Alafuzoff I, Charidimou A, et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Medicine*. 2016; 14:129. doi: 10.1186/s12916-016-0676-5
12. Gaikova ON, Trofimova TN, Onishchenko LS, et al. Morphological specificities of brain cortex neurons in Alzheimer's type dementia and vascular dementia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;(3(39)):193–200. (In Russ.) EDN: PKBRIN
13. Patent RUS N2790929 C1 / 28.02.2023. MPK G01N33/48, G01N1/28. Onishchenko LS, Gnevyshev EN, Zhivolupov SA et al. Method for preparing sectional material for electron microscopic study of the nervous system. EDN: BAMQBA. Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2790929C1_20230228?ysclid=m2f8jujhsp272284920 (In Russ.) EDN: BAMQBA
14. Nagy Z. The last neuronal division: a unifying hypothesis for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*. 2005;9(3): 531–541. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb.00485.x
15. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Amyloid- β oligomers: their production, toxicity and therapeutic inhibition. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(4):552–557. doi: 10.1042/bst0300552x
16. Korczyn AD. Mixed dementia the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;977:129–134. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04807.x
17. Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, et al. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res*. 2004; 29(6):1257–1266. doi: 10.1023/b: nere.0000023612.66691.e6
18. Jellinger KA, Mitter-Ferstl E. The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease — a comparative autopsy study. *J Neurol*. 2003; 250(9):1050–1055. doi: 10.1007/s00415-003-0142-0
19. Kalaria RN. Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:48–52. doi: 10.1159/000049150

ОБ АВТОРАХ

Людмила Семеновна Онищенко, канд. биол. наук,
ORCID: 0000-0003-3562-1029;
ResearcherID: I-7566-2016;
eLibrary SPIN: 4985-7683;

***Андрей Юрьевич Емелин**, докт. мед. наук, профессор
кафедры нервных болезней; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: 0000-0002-4723-802X; Scopus Author ID: 35773115100;
eLibrary SPIN: 9650-1368; ResearcherID: 1-8241-2016;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Ольга Викторовна Зуева, врач-невролог

Дмитрий Ефимович Дыскин, докт. мед. наук, доцент
кафедры нервных болезней; ORCID: 0000-0002-2855-2953;
eLibrary SPIN: 6662-9481; ResearcherID: J-3336-2016;
Scopus Author ID: 6602481680

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Lyudmila S. Onishchenko, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-3562-1029;
ResearcherID: I-7566-2016;
eLibrary SPIN: 4985-7683;

***Andrey Yu. Emelin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,
Russia; ORCID: 0000-0002-4723-802X;
Scopus Author ID: 35773115100; eLibrary SPIN: 9650-1368;
ResearcherID: 1-8241-2016; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Olga V. Zueva, MD

Dmitry E. Dyskin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-2855-2953; eLibrary SPIN: 6662-9481;
ResearcherID: J-3336-2016;
Scopus Author ID: 6602481680

УДК 616.831-006.484-037

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

Клинические прогностические факторы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга

М.Ю. Прокудин¹, Б.В. Мартынов¹, И.В. Литвиненко¹, Д.В. Свистов¹, О.А. Клиценко²,
Р.С. Мартынов¹, Э.Ю. Клименкова^{1, 3}, Д.Е. Дыскин¹

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Диффузные глиомы головного мозга представляют собой гетерогенную группу, отличающуюся по возрасту начала заболевания, гистологической характеристике, степени злокачественности, молекулярно-генетическим маркерам и прогнозу.

Цель исследования: на основании комплексного анализа клинических синдромов и симптомов установить факторы, влияющие на длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Материалы и методы. Исследование выполнено на кафедрах нейрохирургии и нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В исследование включено 390 пациентов с диффузными глиомами головного мозга, находившихся на стационарном лечении в период с 2004 по 2006 г. и с 2014 по 2022 г. Возраст на момент установления диагноза составил $45,26 \pm 15,72$ лет. В исследование вошло 218 (55,9 %) мужчин и 172 (44,1 %) женщины.

Результаты. К благоприятным демографическим факторам относятся возраст 18–39 лет (длительность безрецидивного периода $p < 0,01$, продолжительность жизни $p < 0,001$) и женский пол (длительность безрецидивного периода $p = 0,02$, продолжительность жизни $p = 0,03$). К прогностически благоприятным клиническим проявлениям относятся эпилептические приступы до оперативного лечения (безрецидивный период $p < 0,01$, продолжительность жизни $p < 0,02$). К прогностически неблагоприятным клиническим проявлениям относятся пирамидный синдром (безрецидивный период $p < 0,01$, продолжительность жизни $p < 0,001$), чувствительные расстройства (безрецидивный период $p = 0,045–0,12$, продолжительность жизни $p = 0,09–0,17$), нарушения речи (безрецидивный период $p < 0,02$, продолжительность жизни $p = 0,02–0,12$), мозжечковый синдром (безрецидивный период $p < 0,02$, продолжительность жизни $p < 0,001$). Такие клинические проявления, как головная боль, тошнота и рвота, астения, рассеянная неврологическая симптоматика, вовлечение черепно-мозговых нервов, зрительные нарушения не оказывают влияния ($p > 0,05$) на исходы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Заключение. К прогностически благоприятным демографическим факторам относятся женский пол и возраст 18–39 лет, к клиническим — наличие эпилептических приступов до хирургического лечения. К прогностически неблагоприятным клиническим факторам — наличие двигательных, чувствительных расстройств, нарушение речи и мозжечковый синдром.

Ключевые слова: анапластическая астроцитома; глиобластома; диффузная астроцитома; диффузные глиомы; длительность безрецидивного периода; прогноз; продолжительность жизни; синдром.

Как цитировать

Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Литвиненко И.В., Свистов Д.В., Клиценко О.А., Мартынов Р.С., Клименкова Э.Ю., Дыскин Д.Е. Клинические прогностические факторы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 401–409. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

Clinical prognostic factors in patients with diffuse gliomas of the brain

Mikhail Yu. Prokudin¹, Boris V. Martynov¹, Igor' V. Litvinenko¹, Dmitriy V. Svystov¹, Olga A. Klitsenko², Roman S. Martynov¹, Emma Yu. Klimenkova^{1, 3}, Dmitrii E. Dyskin¹

¹ Medical Military Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ City Hospital N 26, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Diffuse gliomas of the brain represent a heterogeneous group, which differs in age of the disease onset, histologic characteristics, tumor grade, molecular genetic markers and prognosis.

AIM: of the present study is to identify the factors, which affect the duration of the relapse-free period and life expectancy in patients with diffuse brain gliomas, based on a comprehensive analysis of clinical syndromes and symptoms.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out at the Departments of Neurosurgery and Nerve Diseases of the S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia). It included 390 in-patients with diffuse brain gliomas who underwent treatment over the periods of 2014–2022 and 2004–2006. Age at time of diagnosis was 45.26 ± 15.72 years old. The study included 218 (55.9%) male and 172 (44.1%) female patients. It was a single-centre prospective study.

RESULTS: of the author's research. Favourable demographic factors include the age range of 18–39 (relapse-free period duration $p < 0.01$, life expectancy $p < 0.001$) and female sex (relapse-free period $p = 0.02$, life expectancy $p = 0.03$). Prognostically favourable clinical manifestations include epileptic seizures before surgery (relapse-free period $p < 0.01$, life expectancy $p < 0.02$); unfavourable clinical manifestations are pyramidal syndrome (relapse-free period $p < 0.01$, life expectancy $p < 0.001$), sensitive disorders (relapse-free period $p = 0.045$ – 0.12 , life expectancy $p = 0.09$ – 0.17), speech pathology (relapse-free period $p < 0.02$, life expectancy $p = 0.02$ – 0.12) and cerebellar syndrome (relapse-free period $p < 0.02$, life expectancy $p < 0.001$). Clinical signs such as headache, nausea and vomiting, asthenia, diffuse neurological symptoms, craniocerebral nerve involvement and visual impairment do not affect ($p > 0.05$) the outcomes of the patients with diffuse brain gliomas.

CONCLUSION: Thus, favourable demographic prognostic factors include female sex and age range of 18–39, favourable clinical prognostic factors include epileptic seizures before surgery. Unfavourable clinical prognostic factors include presence of motor, sensory disorders, speech impairment and cerebellar syndrome.

Keywords: anaplastic astrocytoma; diffuse astrocytoma; diffuse glioma; glioblastoma; life expectancy; prognosis; relapse-free period duration; syndrome.

To cite this article

Prokudin MYu, Martynov BV, Litvinenko IV, Svystov DV, Klitsenko OA, Martynov RS, Klimenkova EYu, Dyskin DE. Clinical prognostic factors in patients with diffuse gliomas of the brain. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):401–409. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

Received: 27.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

弥漫性脑胶质瘤患者的临床预后因素

Mikhail Yu. Prokudin¹, Boris V. Martynov¹, Igor' V. Litvinenko¹, Dmitriy V. Svystov¹,
Olga A. Klitsenko², Roman S. Martynov¹, Emma Yu. Klimenkova^{1, 3}, Dmitrii E. Dyskin¹

¹ Medical Military Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ City Hospital N 26, Saint Petersburg, Russia

摘要

背景。背景。弥漫性脑胶质瘤是一组异质性疾病，其发病年龄、组织学特征、恶性程度、分子遗传标志物和预后各不相同。

研究目的。通过综合分析临床综合征和症状，确定影响弥漫性脑胶质瘤患者无复发生存期和总生存期的因素。

材料和方法。研究在S. M. 基洛夫军医学院神经外科和神经病学系进行，共纳入390例弥漫性脑胶质瘤住院患者，诊断时间为2004至2006年和2014至2022年。确诊时患者的平均年龄为45.26±15.72岁，包括218名（55.9%）男性和172名（44.1%）女性。

结果。有利的人口学因素包括年龄在18至39岁（无复发生存期 $p < 0.01$ ，生存期 $p < 0.001$ ）和女性（无复发生存期 $p = 0.02$ ，生存期 $p = 0.03$ ）。有利的临床表现包括术前癫痫发作（无复发生存期 $p < 0.01$ ，生存期 $p < 0.02$ ）。不利的临床表现包括锥体综合征（无复发生存期 $p < 0.01$ ，生存期 $p < 0.001$ ）、感觉障碍（无复发生存期 $p = 0.045 \sim 0.12$ ，生存期 $p = 0.09 \sim 0.17$ ）、语言障碍（无复发生存期 $p < 0.02$ ，生存期 $p = 0.02 \sim 0.12$ ）、小脑综合征（无复发生存期 $p < 0.02$ ，生存期 $p < 0.001$ ）。头痛、恶心呕吐、乏力、弥散性神经症状、颅神经受累和视觉障碍等症状对弥漫性脑胶质瘤患者的预后无显著影响（ $p > 0.05$ ）。

结论。有利的预后人口学因素为女性和18至39岁年龄段，临床因素为术前癫痫发作。不利的临床因素包括运动障碍、感觉障碍、语言障碍和小脑综合征。

关键词：间变性星形细胞瘤；胶质母细胞瘤；弥漫性星形细胞瘤；弥漫性胶质瘤；无复发生存期；预后；生存期；综合征。

To cite this article

Prokudin MYu, Martynov BV, Litvinenko IV, Svystov DV, Klitsenko OA, Martynov RS, Klimenkova EYu, Dyskin DE. 弥漫性脑胶质瘤患者的临床预后因素. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):401–409. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

Received: 27.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Глиомы являются опухолями, возникающими из глии или клеток-предшественниц и включают глиобластому, астроцитому, олигодендроглиому, эпендимому, олигоастроцитому (смешанные глиомы) и несколько редких гистологических типов опухолей [1]. Диффузные глиомы головного мозга представляют собой гетерогенную группу, отличающуюся по возрасту начала заболевания, гистологической характеристике, степени злокачественности, молекулярно-генетическим маркерам и прогнозу. Критериями успешности проводимого лечения выступают увеличение показателей качества жизни, достижение контроля над эпилептическими приступами, увеличение длительности безрецидивного периода и продолжительности жизни. Актуальным является выделение клинических прогностических факторов, отражающих характер течения заболевания.

Цель исследования: на основании комплексного анализа клинических синдромов и симптомов установить факторы, влияющие на длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кафедр нейрохирургии и нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В исследование включено 390 пациентов с диффузными глиомами головного мозга, находившихся на стационарном лечении в период с 2004 по 2006-й и с 2014 по 2022 г.

Дизайн исследования: одноцентровое проспективное исследование. Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство по поводу опухоли головного мозга с установлением окончательного диагноза в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2007, 2016 гг. [2, 3]. Критерии включения: возраст 18 лет и старше; опухоли головного мозга, гистологическая характеристика которых соответствует диффузным астроцитарным и олигодендроглиальным опухолям; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: лица моложе 18 лет; отсутствие гистологического подтверждения диагноза.

Возраст на момент установления диагноза составил $45,26 \pm 15,72$ лет. В исследование вошли 218 (55,9 %) мужчин и 172 (44,1 %) женщины. По результатам морфологических исследований диффузная астроцитома (grade II) диагностирована у 90 (23,08 %) пациентов (без дополнительного уточнения (БДУ) — 45; с мутацией в генах *IDH1/2* — $n = 17$, без мутации в генах *IDH1/2* — $n = 28$); анапластическая астроцитома (grade III) — у 102 (26,15 %) пациентов (с мутацией в генах *IDH1/2* — $n = 20$ пациентов; без мутации в генах *IDH1/2* (дикий тип) — $n = 21$; БДУ — $n = 61$); глиобластома — у 150 (38,46 %) пациентов (БДУ — $n = 114$; без мутации в генах *IDH1/2* (дикий тип) — $n = 33$; с мутацией в генах *IDH1/2* — $n = 3$); олигодендроглиома (grade II/III) — у 44 (11,28 %) (у 31 пациента диагноз подтвержден наличием мутации в генах *IDH1/2* и коделецией 1p/19q); олигоастроцитома (grade II/III) — 4 (1,03 %). По степени злокачественности: grade IV — 150 (38,46 %); grade III — 128 (32,82 %); grade II — 112 (28,72 %).

Статистический анализ проводился при помощи программы Statistica for Windows (версия 12). Для качественных переменных определяли число наблюдений и процентные доли. Сравнение их частотных характеристик выполнялось с помощью критериев хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса для малых групп, Фишера

Сравнительный анализ выживаемости и безрецидивности между подгруппами пациентов с различными характеристиками проводился с использованием модуля «Анализ выживаемости» (Survival Analysis) при построении функции выживаемости по методике Каплана–Мейера и при применении комплекса критериев (Gehan's Wilcoxon test, Cox's F-test, Cox-Mantel test, Log-Rank test, Peto&Peto's Wilcoxon test). Уровень различий оценивался как достоверный при $p < 0,05$, при $0,05 < p < 0,1$ — как тенденция, при $p > 0,05$ — группы сравнения сопоставимы.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 278 от 30 мая 2023 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

С целью определения исходов хирургического лечения выполнена оценка длительности безрецидивного периода и продолжительности жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга. Нами рассматривались следующие демографические и клинические факторы: демографические (возраст, пол), клинические синдромы и симптомы (астения, зрительные нарушения, головная боль, тошнота и рвота, уровень сознания, рассеянная симптоматика, вовлечение черепных нервов, пирамидный синдром, сенсорные нарушения, мозжечковый синдром, нарушения речи, тазовые нарушения; факт наличия эпилептических приступов до хирургического лечения).

Оценка демографических факторов (пол, возраст) являлась первым этапом работы. С учетом анализа литературы взято пороговое значение возраста постановки диагноза диффузной глиомы головного мозга — 40 лет [4]. Получены статистически значимые различия в отношении длительности безрецидивного периода (анализ Каплана–Мейера, $p < 0,01$, табл. 1), а также продолжительности жизни (анализ Каплана–Мейера, $p < 0,001$, рис. 1) с более благоприятными исходами в группе пациентов от 18 до 39 лет.

Таблица 1. Длительность безрецидивного периода у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от возраста
Table 1. Duration of the relapse-free period in patients with diffuse brain gliomas depending on age

Показатель	Возраст	
	18–39 лет	старше 40 лет
25 процентиль (нижний квартиль), дни	766,41	196,32
50 процентиль (медиана), дни	1612,92	558,9
75 процентиль (верхний квартиль), дни	2558,75	2389,1
Значение p	<0,01	

Таблица 2. Распределение пациентов по гистологическим подтипам диффузных глиом в зависимости от возраста

Гистологический подтип	Возраст		Значение p
	18–39 лет	старше 40 лет	
Диффузная астроцитома	57 (37,01 %)	33 (13,98 %)	критерий Пирсона (Хи-квадрат) $p < 0,00001$ Хи-квадрат $p < 0,00001$ (многомерная оценка)
Олигоастроцитома	2 (1,3 %)	2 (0,85 %)	
Олигодендроглиома	25 (16,23 %)	19 (8,05 %)	
Анапластическая астроцитома	44 (28,57 %)	58 (24,58 %)	
Глиобластома	26 (16,88 %)	124 (52,54 %)	
Всего	154 (39,49 %)	236 (60,51 %)	

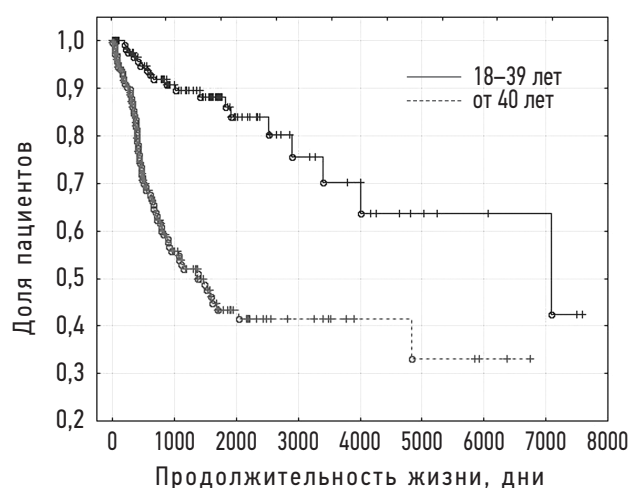


Рис. 1. Продолжительности жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга с учетом возраста (анализ Каплана–Мейера, $p < 0,001$)

Fig. 1. Life expectancy in patients with diffuse brain gliomas, taking into account age (Kaplan–Meier analysis, $p < 0.001$)

Распределение пациентов по гистологическому типу диффузных глиом в зависимости от порогового значения возраста в 40 лет представлено в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 результатов, в группе старше 40 лет преобладали пациенты с глиобластомами, grade IV ($n = 124$, 52,54 %); в группе пациентов от 18 до 39 лет — с диффузными астроцитомами, grade II ($n = 57$, 37,01 %).

Исходы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от демографического показателя (пола), представлено на рис. 2 и в табл. 3.

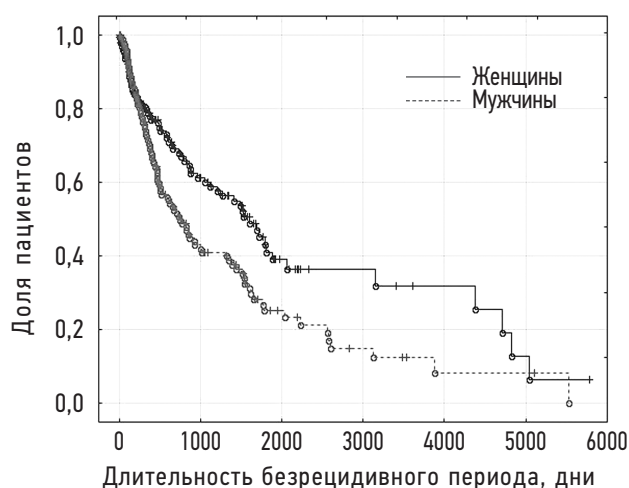


Рис. 2. Длительность безрецидивного периода у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от пола (анализ Каплана–Мейера, $p = 0,02$)

Fig. 2. Duration of the relapse-free period in patients with diffuse brain gliomas depending on gender (Kaplan–Meier analysis, $p = 0.02$)

Как видно из представленных данных, у женщин наблюдаются более благоприятные исходы.

Следующим этапом работы был анализ клинических симптомов и синдромов. По частоте встречаемости они распределились следующим образом: головная боль — 63,08 % (246); эпилептические приступы — 49,74 % (194); пирамидный синдром — 32,56 % (127); астенический синдром — 24,1 % (94); мозжечковый синдром — 16,41 % (64); нарушение полей зрения — 14,1 % (55); афазии — 13,85 % (54); рассеянная симптоматика — 13,59 % (53); тошнота и рвота — 7,95 % (31); нарушения

Таблица 3. Продолжительность жизни пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от пола
Table 3. Life expectancy in patients with diffuse brain gliomas depending on gender

Показатель	Мужчины (n = 218)	Женщины (n = 172)
25 процентиль (нижний квартиль), дни	523,26	1075,15
50 процентиль (медиана), дни	3010,72	5162,58
75 процентиль (верхний квартиль), дни	Не достигнут	Не достигнут
Значение <i>p</i>	0,03	

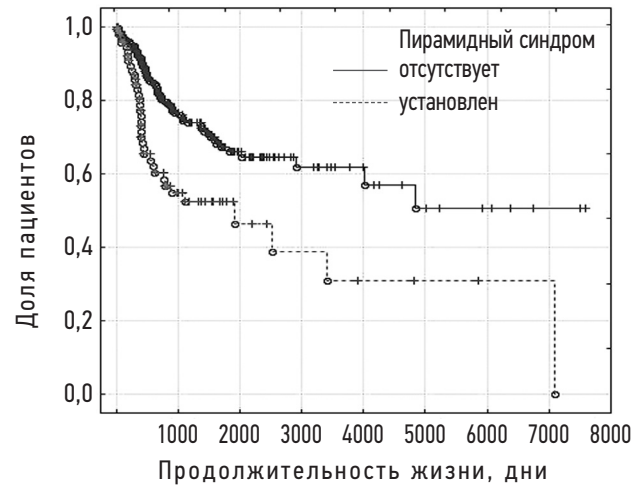


Рис. 3. Продолжительность жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от факта пирамидного синдрома (анализ Каплана–Мейера $p < 0,001$)
Fig. 3. Life expectancy in patients with diffuse gliomas of the brain depending on the fact of pyramidal syndrome (Kaplan–Meier analysis $p < 0,001$)

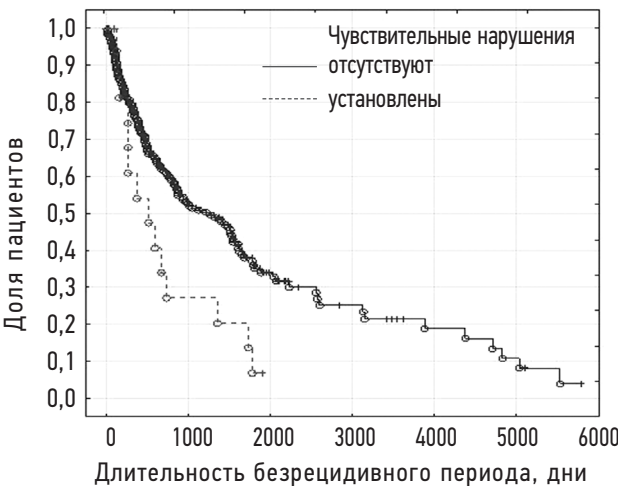


Рис. 4. Длительность безрецидивного периода у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от факта нарушения чувствительности (анализ Каплана–Мейера $p = 0,045–0,12$; 0,045 — Log Rank test; 0,12 — Gehan’s Wilcoxon test)
Fig. 4. Duration of the relapse-free period in patients with diffuse gliomas of the brain depending on the fact of sensitivity impairment (Kaplan–Meier analysis $p = 0,045–0,12$; 0,045 — Log Rank test; 0,12 — Gehan’s Wilcoxon test)

чувствительности — 7,69 % (30); поражение черепных нервов — 5,64 % (22); тазовые нарушения — 1,54 % (6); угнетение сознания — 0,77 (3).

Наличие пирамидного синдрома является прогностически неблагоприятным фактором в отношении как длительности безрецидивного периода (анализ Каплана–Мейера $p < 0,01$), так и продолжительности жизни (анализ Каплана–Мейера $p < 0,001$) (рис. 3).

Нарушения чувствительности также являются прогностически неблагоприятным синдромом в отношении длительности безрецидивного периода (анализ Каплана–Мейера $p = 0,045–0,12$; 0,045 — Log Rank test; 0,12 — Gehan’s Wilcoxon test) (рис. 4), в меньшей степени тенденция прослеживается в отношении продолжительности жизни (анализ Каплана–Мейера $p = 0,09–0,17$; 0,9 — Gehan’s Wilcoxon test; 0,17 — Log Rank test).

Нарушения речи (афазии) до оперативного лечения являются достоверным клинически неблагоприятным синдромом как в отношении длительности безрецидивного периода ($p < 0,02$ по всему комплексу критериев) (рис. 5), так и продолжительности жизни ($p = 0,02–0,12$; 0,02 — Cox-Mantel test; 0,12 — Gehan’s Wilcoxon test).

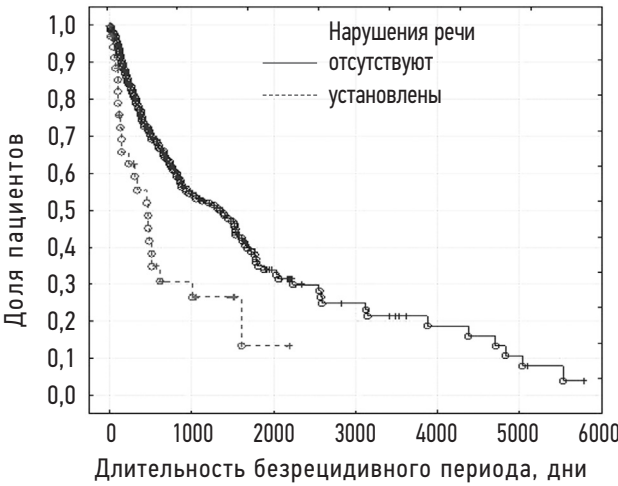


Рис. 5. Длительность безрецидивного периода у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от факта речевых нарушений ($p < 0,02$ по всему комплексу критериев)
Fig. 5. Duration of the relapse-free period in patients with diffuse gliomas of the brain depending on the fact of speech disorders ($p < 0,02$ for the entire set of criteria)

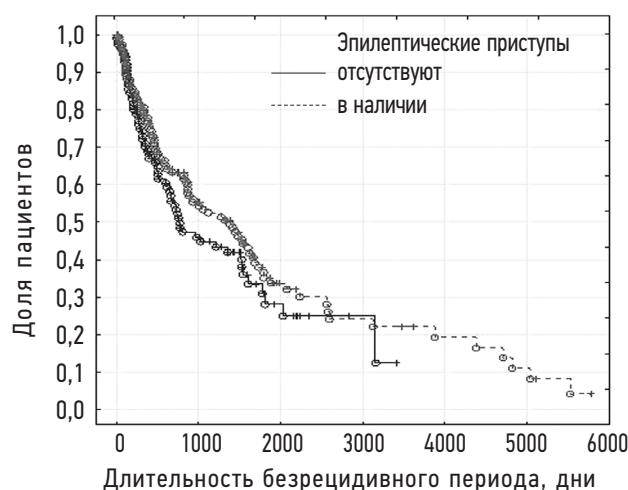


Рис. 6. Длительность безрецидивного периода у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от факта эпилепсии или однократного неспровоцированного эпилептического приступа до оперативного лечения ($p < 0,01$ по всему комплексу критериев)

Fig. 6. Duration of the relapse-free period in patients with diffuse gliomas of the brain depending on the fact of epilepsy or a single unprovoked epileptic seizure before surgical treatment ($p < 0.01$ for the entire set of criteria)

Наличие мозжечкового синдрома является клинически неблагоприятным синдромом как в отношении безрецидивного периода ($p < 0,02$ по всему комплексу критериев), так и продолжительности жизни ($p < 0,001$ по всему комплексу критериев).

Факт эпилепсии или однократного неспровоцированного эпилептического приступа до оперативного лечения на основании анализа Каплана–Мейера является статистически значимым благоприятным клиническим проявлением в отношении как длительности безрецидивного периода ($p < 0,01$ по всему комплексу критериев, рис. 6), так и продолжительности жизни ($p < 0,02$ по всему комплексу критериев, рис. 7) у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Такие клинические проявления, как головная боль (длительность безрецидивного периода $p > 0,26$, продолжительность жизни $p > 0,63$), тошнота и рвота (длительность безрецидивного периода $p > 0,2$, продолжительность жизни $p > 0,74$), астения (длительность безрецидивного периода $p > 0,23$, продолжительность жизни $p > 0,13$), рассеянная неврологическая симптоматика (длительность безрецидивного периода $p > 0,7$, продолжительность жизни $p > 0,8$), вовлечение черепно-мозговых нервов (длительность безрецидивного периода $p > 0,09$, продолжительность жизни $p > 0,3$), зрительные нарушения (длительность безрецидивного периода $p > 0,42$, продолжительность жизни $p > 0,11$) не оказывают влияния на исходы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Такие проявления, как количественное угнетение сознания (оглушение, сопор, кома) и тазовые нарушения

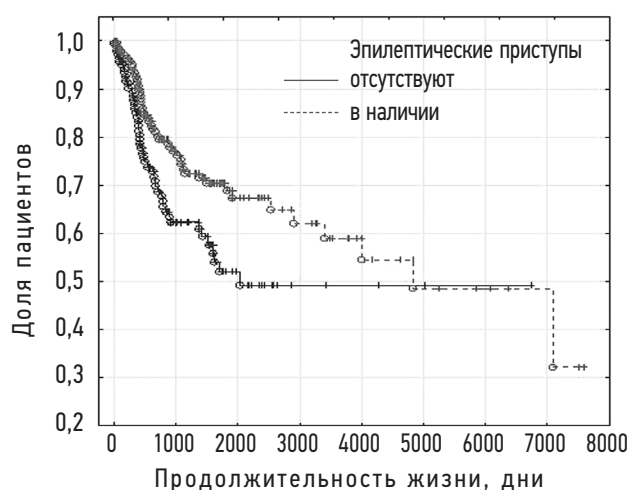


Рис. 7. Продолжительность жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от факта эпилепсии или однократного неспровоцированного эпилептического приступа до оперативного лечения ($p < 0,02$ по всему комплексу критериев)

Fig. 7. Life expectancy in patients with diffuse gliomas of the brain depending on the fact of epilepsy or a single unprovoked epileptic seizure before surgical treatment ($p < 0.02$ for the entire set of criteria)

в статистический анализ не вошли по причине малого количества наблюдений.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одними из приоритетных задач являются поиск и выделение демографических и клинических факторов, отражающих прогноз заболевания до получения результатов морфологических исследований.

В результате нашего исследования обнаружены различия в исходах у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от пола. Более благоприятные показатели как в отношении длительности безрецидивного периода, так и продолжительности жизни были у лиц женского пола. Полученные результаты подтверждаются работой Tewari S. et al. (2022), по результатам которой у женщин с диффузными глиомами низкой степени злокачественности 5-летняя выживаемость составила 87 % (95 % ДИ: 83–91 %) и была выше по сравнению с лицами мужского пола — 78 % (95 % ДИ: 73–84 %) ($p = 0,0045$). Выживаемость без оперативного вмешательства у женщин составила 68 % (95 % ДИ: 62–74 %) по сравнению с 57 % (95 % ДИ: 51–64 %) у мужчин ($p = 0,009$) [5]. Это диктует необходимость поиска возможных причин данного факта, которые могут быть связаны с эндокринным статусом.

Более молодой возраст (18–39 лет) является прогностическим благоприятным фактором, а возраст 40 лет и старше — неблагоприятным. Это может быть связано с тем, что по результатам нашей работы и эпидемиологических

исследований заболеваемость наиболее злокачественными диффузными глиомами (например, глиобластомами) увеличивается с возрастом и наиболее высока в группе 75–84 года [1].

Пирамидный синдром, который проявлялся в виде парезов различной степени выраженности, свидетельствует о вовлечении области Роландовой борозды (коры) и/или двигательных проводящих путей головного мозга. Он относится к прогностически неблагоприятному клиническому синдрому. Данное положение подтверждается результатами, полученными Kivioja T. et al. (2024), парезы являются независимым неблагоприятным фактором у пациентов с диффузными глиомами головного мозга со степенью злокачественности 2–4 [6]. Можно предполагать, что вовлечение пирамидных трактов, в том числе с учетом результатов интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, не позволяет радикально удалить новообразование. Как и в случае моторных проявлений, чувствительные нарушения выступают прогностически неблагоприятным фактором, что также связано с локализацией опухоли в сенсомоторной области.

Нарушения речи являются проявлением очагового неврологического дефицита либо при вовлечении ассоциативных корковых полей либо при поражении трактов (аркуатного пучка) [7]. Это определяет необходимость картирования речи не только в кортикальных, но и в субкортикальных отделах с терминалями аркуатного пучка [8]. Наиболее типично развитие афазии при вовлечении в патологический процесс доминантного полушария, однако возможны нарушения речи и при вовлечении недоминантного полушария [9]. Это свидетельствует о вариабельности функциональной архитектуры, в том числе вторичных корковых полей головного мозга. Условием проведения картирования речи являются операции, выполняемые в условиях пробуждения с предъявлением тестирования. Тотальное удаление новообразования при вовлечении речевых областей приведет к грубому функциональному дефициту. Поэтому можно предполагать, что невозможность радикального удаления диффузной глиомы является причиной того, что нарушение речи до операции является прогностически неблагоприятным клиническим фактором.

Следующий этап работы заключался в оценке влияния факта наличия эпилептических приступов до оперативного лечения. Полученные результаты показывают, что приступы являются независимым прогностическим благоприятным клиническим маркером в отношении как длительности безрецидивного периода ($p < 0,01$), так и продолжительности жизни ($p < 0,02$) у пациентов с диффузными глиомами головного мозга. Полученные нами результаты подтверждаются результатами отечественных [4] и зарубежных авторов [10]. По нашему мнению, это объясняется рядом причин: более ранней диагностикой новообразования головного мозга по методам структурной нейровизуализации вследствие развития эпилептического

приступа; более высокой частотой встречаемости эпилепсии у пациентов с меньшей степенью злокачественности диффузных глиом головного мозга [11]. Данный факт также может объясняться более высокой частотой встречаемости мутации IDH1/2 у пациентов с наличием эпилепсии при условии, что данная мутация является прогностически благоприятной в отношении продолжительности жизни [12, 13].

Безусловно, прогноз определяется гистологическим типом опухоли, степенью злокачественности, молекулярно-генетическими маркерами. По результатам эпидемиологических исследований среди диффузных глиом головного мозга олигодендроглиомы имеют самый благоприятный прогноз с медианой выживаемости, составляющей 199 мес (16,5 лет), при анапластических олигодендроглиомах (grade 3) — 97 мес (8 лет). В случае диффузных астроцитом показатели выживаемости хуже и составляют 59 мес для диффузных астроцитом (grade 2), 20 мес для анапластических астроцитом (grade 3), 8 мес для глиобластом (grade 4). В целом 1-, 5-, 10-летняя выживаемость для глиобластом составляет 40,9 %, 6,6, 4,3 % соответственно [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сделать вывод, что к прогностически благоприятным демографическим факторам относятся женский пол и возраст до 40 лет, к клиническим — наличие эпилептических приступов до хирургического лечения; к прогностически неблагоприятным клиническим факторам — наличие двигательных, чувствительных расстройств, нарушение речи и мозжечковый синдром.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: М.Ю. Прокудин — разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, лечение пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Б.В. Мартынов — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных; И.В. Литвиненко — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Д.В. Свистов — отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; О.А. Клиценко — статистическая обработка результатов; Р.С. Мартынов — лечение и отбор пациентов; Э.Ю. Клименкова — лечение и отбор пациентов; Д.Е. Дыскин — проверка критически важного содержания.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: M.Yu. Prokudin — development of research design, collection of clinical material, treatment of patients, processing, analysis and interpretation of data, writing text, B.V. Martynov — development of research design, selection, examination and treatment of patients,

analysis and interpretation of data, I.V. Litvinenko — development of research design, analysis and interpretation of data, approval of the manuscript for publication, D.V. Svistov — selection, examination and treatment of patients, analysis and interpretation of data, approval of the manuscript for publication, O.A. Klitsenko — statistical processing of results, R.S. Martynov — treatment and selection of patients, E.Y. Klimenkova — treatment and selection of patients, D.E. Dyskin — verification of critical content.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ostrom Q.T., Price M., Neff C., et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019 // *Neuro Oncol.* 2022. Vol. 24, Suppl. 5. P. v1–v95. doi: 10.1093/neuonc/noac202
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system // *Acta Neuropathol.* 2007. Vol. 114, N 2. P. 97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., eds. The WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th ed. Lyon: IARC, 2016. 408 p.
- Мартынов Б.В., Парфенов В.Е., Труфанов Г.Е., и др. Прогностические факторы у больных с глиомами: симптомно-синдромальный анализ // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2010. № 1 (29). С. 7–14. EDN: MRMNKZ
- Tewari S., Tom M.C., Park D.Y.J., et al. Sex-Specific Differences in Low-Grade Glioma Presentation and Outcome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2022. Vol. 114, N 2. P. 283–292. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.036
- Kivioja T., Posti J.P., Sipilä J., et al. Motor dysfunction as a primary symptom predicts poor outcome: multicenter study of glioma symptoms // *Front Oncol.* 2024. Vol. 13. P. 1305725. doi: 10.3389/fonc.2023.1305725
- Лурия А.Р. Нарушения высших корковых функций при очаговых поражениях головного мозга. М.: Изд-во МГУ, 1962.
- Жуков В.Ю., Горайнов С.А., Буклина С.Б., и др. Картирование кортикальных речевых зон и аркуатного тракта у пациентов с глиомами височной доли левого полушария (анализ серии из 27 наблюдений) // *Нейрохирургия.* 2023. Т. 25, № 1. С. 53–61. EDN: YZCLIM doi: 10.17650/1683-3295-2023-25-1-53-61
- Prater S., Anand N., Wei L., Horner N. Crossed Aphasia in a Patient with Anaplastic Astrocytoma of the Non-Dominant Hemisphere // *J. Radiol. Case Rep.* 2017. Vol. 11, N 9. P. 1–9. doi: 10.3941/jrcr.v11i9.3154
- Pallud J., Roux A., Moiraghi A., et al. Characteristics and Prognosis of Tumor-Related Epilepsy During Tumor Evolution in Patients With IDH Wild-Type Glioblastoma // *Neurology.* 2024. Vol. 102, N 1. P. e207902. doi: 10.1212/WNL.0000000000207902
- 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. EDN: ZJREMK doi: 10.17116/jnevro202012011122
- 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. EDN: FDOBAI doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66
- Zhong Q., Luo D., Chen D., et al. The prognosis of gliomas with different molecular subtypes in the era of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) // *Aging (Albany NY).* 2023. Vol. 15, N 15. P. 7781–7793. doi: 10.18632/aging.204942
- Low J.T., Ostrom Q.T., Cioffi G., et al. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014–2018): A summary of the CBTRUS statistical report for clinicians // *Neurooncol. Pract.* 2022. Vol. 9, N 3. P. 165–182. doi: 10.1093/nop/npac015

REFERENCES

- Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 5): v1–v95. doi: 10.1093/neuonc/noac202
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *The WHO classification of tumours of the central nervous system.* Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2016. 408 p.
- Martynov BV, Parfenov VE, Trufanov GE, et al. Prognostic factors of patients with gliomas: symptomatic-syndrome analysis. *Bulletin of the Russian military medical academy.* 2010;(1(29)):7–14. (In Russ.) EDN: MRMNKZ

5. Tewari S, Tom MC, Park DYJ, et al. Sex-Specific Differences in Low-Grade Glioma Presentation and Outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(2):283–292. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.036
6. Kivioja T, Posti JP, Sipilä J, et al. Motor dysfunction as a primary symptom predicts poor outcome: multicenter study of glioma symptoms. *Front Oncol.* 2024;13:1305725. doi: 10.3389/fonc.2023.1305725
7. Luria AR. *Disorders of higher cortical functions in focal lesions of the brain.* Moscow: Publishing House of Moscow State University, 1962. (In Russ.)
8. Zhukov VYu, Goryainov SA, Buklina SB, et al. Mapping of cortical speech zones and arcuate tract in patients with gliomas of temporal lobe of left hemisphere (analysis of a series of 27 observations). *Russian journal of neurosurgery.* 2023;25(1):53–61. (In Russ.) EDN: YZCLIM doi: 10.17650/1683-3295-2023-25-1-53-61
9. Prater S, Anand N, Wei L, Horner N. Crossed Aphasia in a Patient with Anaplastic Astrocytoma of the Non-Dominant Hemisphere. *J Radiol Case Rep.* 2017;11(9):1–9. doi: 10.3941/jrcr.v11i9.3154
10. Pallud J, Roux A, Moiraghi A, et al. Characteristics and Prognosis of Tumor-Related Epilepsy During Tumor Evolution in Patients With IDH Wild-Type Glioblastoma. *Neurology.* 2024;102(1):e207902. doi: 10.1212/WNL.0000000000207902
11. Prokudin MYu, Odinak MM, Litvinenko IV, et al. Clinical and morphological risk factors for epilepsy in patients with glial and metastatic brain tumors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(11):22–28. (In Russ.) EDN: ZJREMK doi: 10.17116/jnevro202012011122
12. Prokudin MYu, Martynov BV, Svistov DV, et al. Genetic Biomarkers Of Glial Brain Tumors: Idh1 And Idh2 Mutations. *Siberian journal of oncology.* 2020;19(4):59–66. (In Russ.) EDN: FDOBAI doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66
13. Zhong Q, Luo D, Chen D, et al. The prognosis of gliomas with different molecular subtypes in the era of intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Aging (Albany NY).* 2023;15(15):7781–7793. doi: 10.18632/aging.204942
14. Low JT, Ostrom QT, Cioffi G, et al. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014–2018): A summary of the CBTRUS statistical report for clinicians. *Neurooncol Pract.* 2022;9(3):165–182. doi: 10.1093/nop/npac015

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: vmeda-nio@mil.ru

Борис Владимирович Мартынов, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-8459-2466; eLibrary SPIN: 9953-3997

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

Дмитрий Владимирович Свистов, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-3922-9887; eLibrary SPIN: 3184-5590

Ольга Анатольевна Клиценко, канд. биол. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-2686-8786; eLibrary SPIN: 7354-3080

Роман Сергеевич Мартынов, врач-нейрохирург; ORCID: 0000-0002-2769-3551; eLibrary SPIN: 1175-2029

Эмма Юрьевна Клименкова, врач-нейрохирург; ORCID: 0000-0001-8845-2164; eLibrary SPIN: 7024-1116

Дмитрий Ефимович Дыскин, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-2855-2953; Scopus Author ID: 6602481680; eLibrary SPIN: 6662-9481; ResearcherID: J-3336-2016

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Mikhail Yu. Prokudin**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1545-8877; eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Boris V. Martynov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-8459-2466; eLibrary SPIN: 9953-3997

Igor' V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

Dmitriy V. Svystov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-3922-9887; eLibrary SPIN: 3184-5590

Olga A. Klitsenko, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0002-2686-8786; eLibrary SPIN: 7354-3080

Roman S. Martynov, MD, Neurosurgeon; ORCID: 0000-0002-2769-3551; eLibrary SPIN: 1175-2029

Emma Yu. Klimenkova, MD, Neurosurgeon; ORCID: 0000-0001-8845-2164; eLibrary SPIN: 7024-1116

Dmitrii E. Dyskin, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-2855-2953; Scopus Author ID: 6602481680; eLibrary SPIN: 6662-9481; ResearcherID: J-3336-2016

УДК 616-009.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636667>

Система оценки отслеживания линий взгляда (ай-трекинг) для диагностики состояния интегративных функций головного мозга

К.М. Наумов¹, И.Ю. Чаплиев^{1, 3}, И.В. Литвиненко¹, Н.В. Цыган¹, В.Ю. Лобзин^{1, 2}, А.В. Рябцев¹¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;² Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия;³ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В настоящее время на фоне увеличения в мире доли населения старшей возрастной группы все более актуальным становится вопрос ранней диагностики развивающихся когнитивных нарушений у пациентов с различными заболеваниями нервной системы, а также поиск эффективных биомаркеров, которые бы свидетельствовали о начале их развития. Когнитивные функции являются высшим проявлением сложных интегративных процессов, протекающих в центральной нервной системе, одним из наиболее важных путей поступления информации в которую является зрительный анализатор. В процессе оценки окружающего пространства глазодвигательная система выполняет сложнейшую работу по синхронизации зрительных осей глаз для получения максимально четкого изображения. Последовательность и продолжительность фиксации на элементах объекта определяются в том числе и процессом мышления, который определяет анализ и усвоение получаемых сведений через интеграцию афферентной информации. Именно нарушения в работе этой системы могут возникать на ранних этапах развития когнитивных дисфункций, как следствие дезинтеграционных процессов в головном мозге. Таким образом, маркеры дезинтеграции могут быть важными предикторами развивающихся когнитивных нарушений при различных заболеваниях нервной системы.

Цель: разработать методику оценки состояния системы положения глаз у пациентов в норме и при различных заболеваниях нервной системы.

Материалы и методы. В процессе работы нами был разработан эксперимент в виде последовательности визуальных стимулов с аудио- и текстовым сопровождением, которые предъявлялись с определенной последовательностью и за ограниченное время, который предъявлялся обследуемым лицам в рамках решения поставленной им когнитивной задачи. Фиксация движений глаз осуществлялась в реальном времени с помощью системы ай-трекинга Pupil Invisible, содержащей в своей конструкции две интегрированные инфракрасные камеры с частотой 200 Гц. По результатам оценки цифровых характеристик параметров движений глаз (количество фиксаций, их длительность и положение на координатной оси) генерировались и анализировались т.н. «тепловые карты».

Результаты. В целях улучшения возможности количественной оценки получаемых тепловых карт нами разработана методика количественной оценки получаемых результатов. Разработанные методики позволяют начать сбор данных для выделения типовых глазодвигательных паттернов дезинтеграции при решении когнитивных задач, как у здоровых лиц, так и у пациентов с когнитивными нарушениями для последующего применения методики в клинической практике.

Ключевые слова: ай-трекинг; биомаркер; движения глаз; дезинтеграционные процессы; деменция; когнитивные нарушения; тепловая карта.

Как цитировать

Наумов К.М., Чаплиев И.Ю., Литвиненко И.В., Цыган Н.В., Лобзин В.Ю., Рябцев А.В. Система оценки отслеживания линий взгляда (ай-трекинг) для диагностики состояния интегративных функций головного мозга // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 411–418. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636667>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636667>

Eye line tracking evaluation system (Eye-tracking) for diagnosing the state of integrative brain functions

Konstantin M. Naumov¹, Il'ya U. Chapliev^{1, 3}, Igor' V. Litvinenko¹, Nikolay V. Tsygan¹, Vladimir Yu. Lobzin^{1, 2}, Aleksandr V. Ryabtsev¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Postgraduate Medical Education, Saint Petersburg, Russia;

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, against the background of an increase in the proportion of the population of the older age group in the world, the issue of early diagnosis of developing cognitive impairment in patients with various diseases of the nervous system, as well as the search for effective biomarkers that would indicate the beginning of their development, is becoming more and more urgent. Cognitive functions are the highest manifestation of complex integrative processes occurring in the central nervous system, one of the most important ways of information entry into which is the visual analyzer. In the process of assessing the surrounding space, the oculomotor system performs the most difficult work to synchronize the visual axes of the eyes to obtain the clearest possible image. The sequence and duration of fixations on the elements of the object are determined, among other things, by the thinking process, which determines the analysis and assimilation of the received information. It is the disturbances in the work of this system that can occur at the early stages of the development of cognitive dysfunctions, as a result of disintegration processes in the brain. Thus, disintegration markers may be important predictors of developing cognitive impairment in nervous system diseases.

AIM: of the work was to develop a method for assessing the state of the eye position system in patients with initial cognitive dysfunctions.

MATERIALS AND METHODS: In the process, we developed an experiment in the form of a sequence of visual stimuli with audio and text accompaniment, which were presented with a certain sequence and for a limited time, which was presented to the subjects as part of the solution of the cognitive task. Eye movements were recorded in real time using the Pupil Invisible ai-tracking system, which contains two integrated infrared cameras with a frequency of 200 Hz in its design. Based on the results of assessing the digital characteristics of the parameters of eye movements (the number of fixations, their duration and position on the coordinate axis), the so-called "heat maps" were generated and analyzed.

RESULTS: In order to be able to quantify the resulting heat maps, we have developed a methodology for quantifying the results obtained. The developed methods make it possible to start collecting data to identify typical oculomotor patterns in solving cognitive tasks, both in healthy people and in patients with mild cognitive impairment, for the subsequent application of the method in clinical practice.

Keywords: biomarker; cognitive impairment; dementia; disintegration processes; eye movements; eye-tracking; heatmap.

To cite this article

Naumov KM, Chapliev IU, Litvinenko IV, Tsygan NV, Lobzin VYu, Ryabtsev AV. Eye line tracking evaluation system (Eye-tracking) for diagnosing the state of integrative brain functions. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):411–418. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636667>

Received: 02.10.2024

Accepted: 19.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636667>

用于诊断脑整合功能状态的视线跟踪（眼动追踪） 评估系统

Konstantin M. Naumov¹, Il'ya U. Chapliev^{1, 3}, Igor' V. Litvinenko¹, Nikolay V. Tsygan¹,
Vladimir Yu. Lobzin^{1, 2}, Aleksandr V. Ryabtsev¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Postgraduate Medical Education, Saint Petersburg, Russia;

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

摘要

背景。随着全球老年人口比例的增加，对神经系统各种疾病患者进行早期认知障碍诊断，并寻找有效的生物标志物以识别其早期发展已变得越来越重要。认知功能是中枢神经系统复杂整合过程的高级表现，其中视觉分析器是信息输入的最重要途径之一。眼动系统在评估周围空间时通过同步视觉轴线获取最清晰的图像。眼睛对物体元素的注视顺序和持续时间在一定程度上受到思维过程的影响，该过程决定了通过整合传入信息对所获得数据的分析和理解。该系统的功能障碍可能在认知功能障碍的早期阶段出现，反映了大脑中的解整合过程。因此，解整合标志物可能是神经系统疾病进展中认知障碍的重要预测指标。

研究目的。开发一种评估正常及神经系统各种疾病患者眼位系统状态的方法。

材料和方法。我们设计了一个实验，通过带有音频和文本提示的视觉刺激序列呈现给受试者，并在限定时间内按特定顺序显示，以帮助受试者完成指定的认知任务。使用Pupil Invisible眼动追踪系统实时记录眼动，该系统包含两个200 Hz的集成红外摄像头。通过分析眼动参数（注视次数、持续时间及坐标轴位置）的数字特征生成并分析所谓的“热图”。

结果。为了提高获得的热图的量化评估能力，我们开发了一种量化评估方法。该方法可以开始收集数据，以识别健康人和认知障碍患者在完成认知任务时的典型解整合眼动模式，从而促进该方法在临床实践中的应用。

关键词：眼动追踪；生物标志物；眼动；解整合过程；痴呆；认知障碍；热图。

To cite this article

Naumov KM, Chapliev IU, Litvinenko IV, Tsygan NV, Lobzin VYu, Ryabtsev AV. 用于诊断脑整合功能状态的视线跟踪（眼动追踪）评估系统. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):411–418. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636667>

Received: 02.10.2024

Accepted: 19.10.2024

Published: 15.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время все чаще звучат призывы к формированию здорового образа жизни, которые находят отклик среди молодежи. Однако не следует забывать о том, что одной из наиболее многочисленных групп населения являются люди пожилого и старческого возраста. Для них вопрос формирования условий, позволяющих продлить физическое и когнитивное здоровье, представляется не менее актуальным. С середины XX в. благодаря научным открытиям, достижениям медицины, а также успехам в социальной и экономической сферах большинства стран доля людей старше 65 лет неуклонно растет. Это сопровождается увеличением числа возрастзависимых заболеваний, включая в том числе и связанные с нейродегенеративными процессами, такие как болезнь Альцгеймера и другие формы деменции.

Процесс старения связан с повышенным риском развития нейродегенеративных заболеваний, так как чаще всего они сопровождаются развитием когнитивных нарушений. Особое внимание в настоящее время уделяется поиску предикторов и биомаркеров, которые бы свидетельствовали о начале их развития, поскольку предполагается, что раннее выявление признаков заболеваний позволит более эффективно проводить их профилактику и лечение. Таким образом, одними из главных задач здравоохранения становятся профилактика, ранняя диагностика и лечение возрастзависимых заболеваний. Важной целью в данном направлении является развитие концепции «здорового старения», которую Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет как процесс развития и поддержания функциональных возможностей, необходимых для активной и полноценной жизни в пожилом возрасте [1].

Согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается около 50 млн человек, страдающих деменцией, большинство из которых — пациенты с болезнью Альцгеймера [2]. Развивающиеся нарушения когнитивных функций у этих пациентов существенно ухудшают качество их жизни и увеличивают расходы как родственников, так и государства на оказываемую таким людям помощь, медицинскую и социальную. Существующие методы диагностики, которые позволяют выявлять развитие данных состояний, не обладают необходимой чувствительностью на ранних стадиях развивающегося патологического процесса, а также требуют участия высококвалифицированных специалистов. Активно используемые методы нейровизуализации, такие как магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография и пр., не обладают в настоящий момент высокой чувствительностью на ранних стадиях, являются дорогостоящими и недоступными для массового применения. Из вышесказанного становится ясно, что заболевание чаще всего обнаруживается на стадии выраженных клинических проявлений родственниками пациента, то есть в тот момент, когда патологический

процесс уже давно активно прогрессирует. Вследствие этого назначаемое лечение носит симптоматический характер и не позволяет воздействовать на ни одну из причин заболевания.

Таким образом, для обеспечения концепции здорового старения существует потребность в разработке таких методов исследования, которые позволяли бы диагностировать предикторы и биомаркеры на самых ранних стадиях заболеваний, приводящих к развитию когнитивных нарушений. В данном контексте мы предлагаем обратить внимание на исследование движений глаз и самой зрительной функции при выполнении когнитивных задач как потенциального биомаркера ранних когнитивных нарушений. Зрение — это основной источник получения информации об окружающем мире, на основании которого человек идентифицирует окружающее его пространство, осуществляет взаимодействие с ним и оценивает результаты этого взаимодействия. Во многом это обеспечивается зрительной системой, принимающей участие в сложных интегративных процессах сенсорно-биологической конвергенции в процессе гнозиса с участием сложно организованного вспомогательного аппарата органа зрения, осуществляющего настройку нашей оптической системы на объект нашего внимания в текущий момент. Глаза человека произвольно и непроизвольно фиксируют «узловые» элементы объектов, несущие в себе принципиальные сведения о них. Чем больше характеристик содержат в себе эти элементы, тем дольше на них задерживается взгляд. В соответствии с задачами, стоящими перед наблюдателем, соответственно изменяется и распределение между точками фиксации на объекте, поскольку различные области объекта содержат разную информацию о нем. Последовательность и продолжительность фиксаций на элементах объекта определяются процессом мышления, который определяет усвоение получаемых сведений. Через данные процессы происходит в том числе и реализация когнитивных функций, и это позволяет предполагать, что по мере их ухудшения вследствие развития различных по этиологии дезинтеграционных процессов будут нарушаться сложные механизмы обеспечения направления взгляда. Возможности оценки движений глаз привлекали внимание исследователей достаточно давно, и классиком в этой области является А.Л. Ярбус, чей труд «Роль движений глаз в процессе зрения» многократно переиздавался [3].

В настоящее время существуют различные методы измерения движения глаз, например такие, как электроокулография, нейрофизиологический и др. Наибольшую популярность приобретает оптический метод или видеоокулография. Принцип его работы заключается в комбинации использования пучков инфракрасного света, которые формируют корнеальное отражение, воспринимаемое оптическим сенсором, и видеокамеры, захватывающей изображение глаз. В результате полученные данные с помощью различных алгоритмов преобразуются в числовые

значения, на основании которых уже и происходит оценка движений глаз.

Оптические методы широко используются для отслеживания взгляда и пользуются популярностью благодаря своей неинвазивности и доступности. Системы отслеживания глаз измеряют положение глазных яблок, их движения и размер зрачков для выявления зон, к которым человек проявляет особый интерес в определенное время, — так называемые точки фиксации. Это области, в которых взгляд пользователя перестает совершать активные движения, задерживаясь достаточно долго, чтобы он мог обработать полученную информацию. Движение глаз между точками фиксации называются саккадами, то есть скачками. И хотя во время этих скачков от одной точки фиксации к другой человек не воспринимает визуальную информацию, визуализация саккад показывает путь, который глаза проходят между фиксациями.

В настоящее время в физиологии зрения выделяют достаточно большое количество характеристик, которые могут быть инструментально измерены: саккады, моргание, вергенция, прослеживание, вестибулоокулярный рефлекс, оптокинетическая и зрачковые реакции [4]. Однако оценка большого количества динамически изменяющихся параметров требует сложных методов статистической обработки и затруднена в применении практической медициной. В имеющихся работах чаще всего оценивается ограниченное количество показателей, которые могут быть измерены количественно и опосредованно посредством визуализации так называемой тепловой карты.

С помощью ай-трекинга мы можем оценить эффективность работы мозга, которая находится в непосредственной связи с когнитивными функциями и реализует свою афферентную составляющую через зрительный анализатор. Он имеет в своем составе две сложные системы — магноцеллюлярную и парвоцеллюлярную, которые работают параллельно и позволяют обрабатывать различные аспекты визуальной информации, а также осуществлять рефлекторные (координатные) функции.

Принято считать, что вначале информация попадает в первичную зрительную (сенсорную) кору, а уже оттуда — в ассоциативные центры, которые отправляют стимулы, возбуждающие моторные и премоторные области коры, формирующие осознанное движение глаз. Зрительная система имеет множество двухсторонних связей с экстрапирамидной системой, особенно с базальными ганглиями. Если функционирование этих контуров не нарушено, то происходит стабильное функционирование синапсов на разных уровнях, тем самым обеспечивая баланс между возбуждающими и тормозящими стимулами. Однако при различных патологиях, приводящих к расстройству функционирования этих взаимосвязей, нарушается сглаженная настройка, которая влияет на функционирование головного мозга и сказывается на конечных результатах его деятельности, в том числе на зрительном восприятии и контроле глазодвигательной системы.

В основе нашей работы лежит предположение, что формирующиеся когнитивные нарушения у пациентов с различными заболеваниями центральной нервной системы найдут отражение в изменении характеристик движений глаз при выполнении когнитивных задач, связанных с визуальным восприятием информации.

Цель исследования — разработать методик оценки состояния системы положения глаз у пациентов с начальными когнитивными дисфункциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе работы мы использовали аппарат eye-tracker — Pupil Invisible [5]. Данная система содержит в своей конструкции оправу с двумя интегрированными инфракрасными камерами, используемыми для отслеживания глаз с разрешением 192×192 пикселя и частотой 200 Гц, с помощью чего производится фиксация движений глаз в реальном времени. Обработка полученной информации реализуется с помощью программного обеспечения Pupil Capture. В результате мы получаем цифровые характеристики параметров движений глаз: количество фиксаций, их длительность и положение на координатной оси. На основании этих данных для визуализации полученных результатов в последующей обработке составляется так называемая тепловая карта, которая позволяет выделить основные зоны внимания (рис. 1).

Одной из проблем на начальном этапе исследования явилось то, что в настоящее время отсутствуют программы, которые позволяют количественно оценить характеристики полученной тепловой карты. Для решения данной задачи нами была разработана методика объективизации полученных результатов тепловых карт на базе Python [6].

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

На начальном этапе работы нами было обследовано 18 условно здоровых лиц, из них 10 мужчин и 8 женщин. Средний возраст мужчин составлял 57 лет, женщин — 61 год. Перед началом исследования все пациенты проходили оценку когнитивных функций с помощью батареи тестов: MMSE (Mini-Mental State Examination), модифицированный вариант Mini-Cog и тест «Рисование часов» по стандартной методике [7]. Средние результаты для обеих групп получились следующие: MMSE — 28, модифицированный Mini-Cog — 9,5, тест «Рисование часов» — 8,6.

Специально для данного оборудования нами разработан эксперимент с использованием программы PsychoPy [8]. Данный инструмент позволил нам создать последовательность визуальных стимулов с ауди- и текстовым сопровождением, которые предъявлялись с определенной последовательностью и за ограниченное время.

Эксперимент состоял из двух частей, в каждой из которых предъявлялись одни и те же три изображения



Рис. 1. Тепловая карта изображения при выполнении пациентом когнитивной задачи

Fig. 1. Heat map of an image while a patient was performing a cognitive task

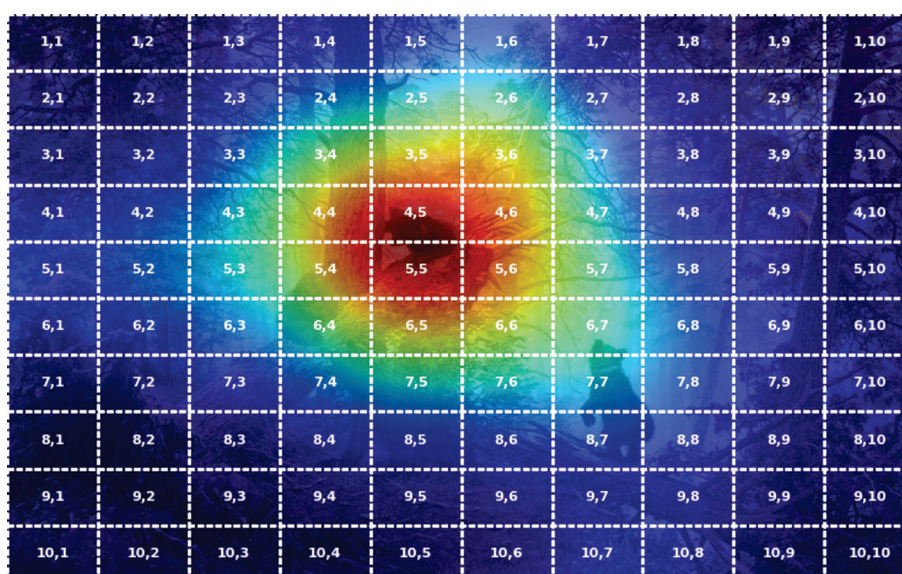


Рис. 2. Обработанная тепловая карта для получения количественной оценки характеристик движения глаз

Fig. 2. Processed heat map to quantify eye movement characteristics

в качестве основных стимулов. Главное отличие между частями заключалось в задачах, которые ставились перед испытуемыми. В первой — стимулы предъявлялись в течение 10 с с целью внимательно их осмотреть и постараться запомнить все изображенные на них элементы. Во второй же части от участников требовалось как можно быстрее найти на предъявляемом изображении конкретный элемент, зафиксировать на нем взгляд и сообщить о выполненном действии врачу. Таким образом, мы смогли выявить паттерн движений глаз, которые смогли оценить при помощи ай-трекинга при выполнении когнитивной задачи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основной проблемой для широкого применения ай-трекинга в клинической практике является сложность математической обработки получаемых результатов

(в основном это координаты точки фиксации взгляда, количество и их длительность в ключевых зонах изображений). Для упрощения анализа получаемых данных нами был выбран метод качественной оценки анализа изображений с расчетом площади анализируемой части изображения по отношению к общей площади предъявляемого изображения при выполнении поставленной когнитивной задачи. С данной целью на изображение накладывается маска, которая делит его на 100 секторов, каждый со своими уникальными координатами. В последующем при анализе производится оценка плотности засветки каждого сектора, что позволяет оценить распределение внимания на отдельных частях изображения и также используется для вычисления площади «теплого пятна» (рис. 2).

В результате обработки получаемых данных о движениях глаз получают данные, позволяющие оценить эффективность оценки обследуемым предъявляемого

Таблица. Процент покрытия тепловой карты относительно площади сектора и всего изображения

Table. Percentage of coverage of the heat map relative to the area of the sector and the entire image

Номер сектора	Покрытие сектора, %	Процент от всей площади изображения, %
4,5	99,2	0,9
5,5	100	1
6,5	47	0,47

изображения в зависимости от предъявляемой ему когнитивной задачи на основании оценки «центра тяжести», «плотности» количества фиксаций и их продолжительности относительно площади предъявляемого изображения (таблица).

Разработанная методика позволяет выявлять паттерны движений глаз у обследуемых лиц в процессе выполнения ими когнитивных задач в целях дальнейшего поиска патологических изменений у пациентов с когнитивными нарушениями различной выраженности.

Так, в таблице представлен пример оценки тепловой карты: номер сектора, плотность его покрытия и плотность покрытия части сектора относительно всей площади изображения, что позволяет в процентном соотношении соотнести плотность и длительность фиксаций взгляда на отдельных частях изображения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика когнитивных нарушений в настоящее время представляет проблему для практической медицины, требующую разработки новых простых и доступных методов, одним из которых может быть метод оценки отслеживания линий взгляда (ай-трекинг).

В настоящее время широкому применению метода ай-трекинга в процессе исследования препятствуют сложности обработки получаемых данных, поскольку они представляют собой большой массив информации, требующий сложной математической обработки, отличающийся в зависимости от поставленных задач. В настоящий момент удобные инструменты разработаны в интересах маркетинга и не позволяют производить количественную оценку. Отсутствуют стандарты оценки выявляемых отклонений.

В рамках проводимой нами работы разработана перспективная методика оценки интегративных показателей когнитивных функций, которая может быть широко использована в клинической практике с целью выявления когнитивных нарушений на ранних дезинтегративных этапах развития заболеваний нервной системы, астенических состояний, переутомления у операторов различного профиля. На втором этапе работы нами планируется выявление характерных паттернов изменений движения глаз при выполнении когнитивных задач у здоровых лиц и у пациентов, имеющих легкие когнитивные нарушения вследствие различных заболеваний нервной системы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: К.М. Наумов — концепция и дизайн исследования, разработка стимульного материала, обзор литературы, обработка материалов, написание и редактирование текста; И.Ю. Чаплиев — дизайн исследования, разработка стимульного материала, обзор литературы, сбор и обработка материалов, написание текста; И.В. Литвиненко — концепция и дизайн исследования, внесение окончательной правки; Н.В. Цыган — концепция и дизайн исследования, внесение окончательной правки; В.Ю. Лобзин — концепция и дизайн исследования, разработка стимульного материала, анализ полученных данных; П.П. Васильев — дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; А.В. Рябцев — сбор и обработка материалов, хроматографическое исследование, анализ полученных данных, обзор литературы.

Источник финансирования. 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. Все исследования проведены соблюдением требований биомедицины этики (протокол № 292 одобрен решением Регионального этического комитета медико-биологических исследований при ВМедА им. С.М. Кирова от 25.06.2024 г.).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: K.M. Naumov — concept and design of research, development of incentive material, literature review, processing of materials, writing and editing of text; I.Yu. Chapliev — design of research, development of incentive material, literature review, collection and processing of materials, writing of text; I.V. Litvinenko — concept and design of research, making final edits; N.V. Tsygan — concept and design of the study, making final edits; V.Yu. Lobzin — concept and design of the study, development of incentive material, analysis of the obtained data;

P.P. Vasiliev — design of the study, collection and processing of materials, analysis of the obtained data; A.V. Ryabtsev — collection and processing of materials, chromatographic study, analysis of the obtained data, a review of the literature.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethical expertise. All studies were conducted in compliance with the requirements of biomedical ethics (Protocol N292 was approved by the decision of the Regional Ethical Committee for Medical and Biological Research at the S.M. Kirov Military Medical Academy dated 06/25/2024).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization [Internet]. Decade of Healthy Ageing: Plan of Action 2021–2030. Geneva: WHO. 2020. Режим доступа: <https://www.who.int/initiatives/decade-of-healthy-ageing> Дата обращения: 03.09.24.
2. World Health Organization. (2023). Dementia. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> Дата обращения: 03.09.24.
3. Ярбус А.Л. Роль движений глаз в процессе зрения. М.: Наука, 1965. 166 с. 4. Военная психиатрия в XXI веке: современные проблемы и перспективы развития / Под ред. Е.В. Крюкова и В.К. Шамрея. СПб.: СпецЛит, 2022. 367 с.

4. Tonsen M., Baumann C.K., Dierkes K. A High-Level Description and Performance Evaluation of Pupil Invisible // arXiv. 2020. doi: 10.48550/arXiv.2009.00508
5. Van Rossum G., Drake F.L. Python 3 Reference Manual. Scotts Valley, CA: CreateSpace, 2009.
6. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А. Оценка когнитивных функций в клинической практике: диагностические тесты и шкалы: Учебное пособие. СПб., 2021. 144 с.
7. Peirce J.W., Gray J.R., Simpson S., et al. PsychoPy2: Experiments in behavior made easy // Behavior Research Methods. 2019. Vol. 51, N 1. P. 195–203. doi: 10.3758/13428-018-01193-y

REFERENCES

1. World Health Organization [Internet]. Decade of Healthy Ageing: Plan of Action 2021–2030. Geneva: WHO. 2020. Available at: <https://www.who.int/initiatives/decade-of-healthy-ageing>
2. World Health Organization. (2023). Dementia. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. Yarbus A.L. *Eye movements and vision*. Moscow: Nauka; 1965. 166 p. (In Russ.)
4. Kryukov E.V., Shamrey V.K., eds. Military psychiatry in the XXI century: modern problems and development prospects. Saint Petersburg: SpetsLit; 2022. 367 p. (In Russ.)

5. Tonsen M, Baumann CK, Dierkes K. A High-Level Description and Performance Evaluation of Pupil Invisible. *ArXiv*. 2020. doi: 10.48550/arXiv.2009.00508
6. Van Rossum G, Drake FL. *Python 3 Reference Manual*. Scotts Valley, CA: CreateSpace, 2009.
7. Litvinenko IV, Emelin AY, Lobzin VYu, Kolmakova KA. *Cognitive Function Assessment in Clinical Practice: Diagnostic Tests and Scales: A Study Guide*. Saint Petersburg; 2021. 144 p. (In Russ.)
8. Peirce JW, Gray JR, Simpson S, et al. PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods*. 2019;51(1): 195–203. doi: 10.3758/13428-018-01193-y

ОБ АВТОРАХ

***Константин Михайлович Наумов**, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7039-2423; eLibrary SPIN: 3996-2007; ResearcherID: I-8567-2016; Scopus Author ID: 8390739200; e-mail: vmada-nio@mail.ru

Илья Юрьевич Чаплиев, eLibrary SPIN: 9527-0719; ORCID: 0009-0003-2335-9825

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

AUTHORS' INFO

***Konstantin M. Naumov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7039-2423; eLibrary SPIN: 3996-2007; ResearcherID: I-8567-2016; Scopus Author ID: 8390739200; e-mail: vmada-nio@mail.ru

Il'ya Yu. Chapliev, eLibrary SPIN: 9527-0719; ORCID: 0009-0003-2335-9825

Igor' V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845;
Scopus Author ID: 37066611200; ResearcherID: H-9132-2016

Владимир Юрьевич Лобзин, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632;
eLibrary SPIN: 7779-3569; ResearcherID: I-4819-2016

Александр Владимирович Рябцев, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-3832-2780; eLibrary SPIN: 9915-4960;
ResearcherID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039

AUTHORS' INFO

Nikolay V. Tsygan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845;
Scopus Author ID: 37066611200; ResearcherID: H-9132-2016

Vladimir Yu. Lobzin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632;
eLibrary SPIN: 7779-3569; ResearcherID: I-4819-2016

Aleksandr V. Ryabtsev, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-3832-2780; eLibrary SPIN: 9915-4960,
ResearcherID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039

УДК 616.894-053.8-73.756.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

Ранняя диагностика болезни Альцгеймера: возможности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ как биомаркера нейродегенерации

А.Ю. Емелин¹, И.В. Литвиненко¹, В.Ю. Лобзин^{1, 2}, И.А. Лупанов¹, К.А. Колмакова¹,
П.С. Дынин¹, И.В. Бойков¹

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Деменция — это одна из самых важных и актуальных медицинских проблем современности, поскольку очень часто является причиной инвалидизации лиц пожилого возраста, а ее распространенность в ближайшие годы будет только увеличиваться. Первое место среди состояний, приводящих к деменции, занимает болезнь Альцгеймера (до 70 % всех деменций). Эффективность ее терапии во многом зависит от своевременности постановки диагноза, что приводит к необходимости поиска диагностических маркеров, позволяющих выявлять заболевание на максимально ранних стадиях.

Цель исследования: оценить возможности применения позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в диагностике заболеваний, сопровождающихся развитием расстройств высших корковых функций, и целесообразность использования метода в целях ранней диагностики болезни Альцгеймера.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 183 пациентов с разной нозологией и степенью тяжести когнитивного дефицита. Метаболизм разных отделов головного мозга изучался посредством позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ, совмещенной с компьютерной томографией.

Результаты. Установлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера имеется характерный паттерн нарушения церебрального метаболизма, выявляемый уже на додементных стадиях, который имеет определенные закономерности развития по мере прогрессирования заболевания. Данный паттерн характеризуется билатеральным гипометаболизмом в области теменной и височной коры с преобладанием в медиобазальных ее отделах. Важным маркером развития нейродегенеративного процесса является нарушение метаболизма поясной извилины, задние отделы которой страдают уже на самых ранних стадиях заболевания, тогда как вовлечение передних ее отделов отражает переход на уровень более тяжелого когнитивного дефицита. Кроме того, в динамике развития заболевания дополнительно регистрируется вторичный гипометаболизм в затылочной коре, поясной извилине (все отделы) и лобной коре. Отмечена тенденция к преобладанию описанных метаболических нарушений в доминантном (левом) полушарии головного мозга на всех стадиях заболевания.

Заключение. Выявление определенного паттерна гипометаболизма с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ, совмещенной с компьютерной томографией, дает возможность осуществлять раннюю дифференциальную диагностику болезни Альцгеймера с достаточно высокой точностью, при этом позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ является наиболее информативной из доступных для практического использования методик, отражающих начальный этап нейродегенеративных изменений.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; когнитивные расстройства; нейровизуализация; позитронно-эмиссионная томография; церебральный метаболизм; умеренное когнитивное расстройство.

Как цитировать

Емелин А.Ю., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Лупанов И.А., Колмакова К.А., Дынин П.С., Бойков И.В. Ранняя диагностика болезни Альцгеймера: возможности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ как биомаркера нейродегенерации // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 419–427. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

Early diagnosis of Alzheimer's disease: potential of ^{18}F -FDG PET as a biomarker of neurodegeneration

Andrey Yu. Emelin¹, Igor' V. Litvinenko¹, Vladimir Yu. Lobzin^{1,2}, Ivan A. Lupanov¹,
Kristina A. Kolmakova¹, Pavel S. Dynin¹, Igor' V. Boykov¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Dementia is considered one of the most actual medical problems of our time, being one of the main causes of disability among the elderly, and its prevalence will only increase in the coming years. The first place among conditions leading to dementia is given to Alzheimer's disease (up to 70%). The effectiveness of Alzheimer's disease therapy largely depends on the timeliness of diagnosis, which leads to the need to search for diagnostic markers that allow to detect the disease at the earliest stages.

AIM: To evaluate the possibilities of using ^{18}F -FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease.

MATERIALS AND METHODS: Cerebral metabolism was assessed using positron emission tomography with ^{18}F -FDG. A total of 183 patients were divided into groups depending on their diagnosis and the severity of cognitive impairment.

RESULTS: A characteristic pattern of cerebral metabolic disorders has been established in patients with Alzheimer's disease. It can be detected in the early pre-dementia stages and has developmental features as the disease progresses. The pattern was characterized by bilateral hypometabolism in the parietal and temporal cortex with a predominance in its mediobasal sections. An important marker of the development of the neurodegenerative process was a metabolic disorder of the cingulate gyrus, the posterior sections of which are affected already at the earliest stages of the disease, while the involvement of its anterior sections reflects the transition to the stage of severe dementia. Described metabolic disorders prevailed in the dominant (left) brain hemisphere at all stages of the disease.

CONCLUSION: Currently ^{18}F -FDG PET can be considered the most informative of the available methods for the early diagnosis of Alzheimer's disease which have a fairly high degree of accuracy.

Keywords: Alzheimer's disease; cerebral metabolism; cognitive disorders; dementia; neuroimaging; positron emission tomography; mild cognitive impairment.

To cite this article

Emelin AY, Litvinenko IV, Lobzin VYu, Lupanov IA, Kolmakova KA, Dynin PS, Boykov IV. Early diagnosis of Alzheimer's disease: potential of ^{18}F -FDG PET as a biomarker of neurodegeneration. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):419–427. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

Received: 26.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

阿尔茨海默病的早期诊断：¹⁸F-FDG PET作为神经退行性标志物的应用潜力

Andrey Yu. Emelin¹, Igor' V. Litvinenko¹, Vladimir Yu. Lobzin^{1,2}, Ivan A. Lupanov¹,
Kristina A. Kolmakova¹, Pavel S. Dynin¹, Igor' V. Boykov¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

摘要

背景。痴呆症是当今最重要和紧迫的医学问题之一，因为它是导致老年人残疾的主要原因之一，且其发病率在未来几年内将继续增加。阿尔茨海默病是导致痴呆的主要原因，占有痴呆病例的70%。治疗效果在很大程度上依赖于及时诊断，因此需要找到能够在早期阶段检测疾病的诊断标志物。

研究目的。评估¹⁸F-FDG PET在诊断伴随高级皮层功能障碍的疾病中的应用潜力，并验证该方法在阿尔茨海默病早期诊断中的有效性。

材料和方法。对183名具有不同疾病类型和认知缺陷程度的患者进行了综合检查。利用¹⁸F-FDG PET结合CT分析不同脑区的代谢状况。

结果。发现阿尔茨海默病患者在痴呆前阶段即存在特征性的脑代谢异常模式，且随着疾病进展呈现一定规律性。该模式表现为双侧顶叶和颞叶皮层区域的低代谢，尤其在内侧基底区域更为显著。扣带回的代谢异常是神经退行性过程的重要标志，后部区域在疾病最早期即受到影响，而前部区域受累则标志着更严重的认知缺陷。此外，随着疾病的进展，还观察到枕叶皮层、全扣带回以及额叶皮层的继发性低代谢。代谢异常在大脑优势半球（左半球）更为显著。

结论。通过¹⁸F-FDG PET结合CT检测特定的低代谢模式，可以实现阿尔茨海默病的早期鉴别诊断，并具有较高的准确性。¹⁸F-FDG PET是目前临床实践中识别神经退行性变化早期阶段的最具信息量的方法之一。

关键词：阿尔茨海默病；痴呆；认知障碍；神经影像学；正电子发射断层扫描；脑代谢；轻度认知障碍。

To cite this article

Emelin AY, Litvinenko IV, Lobzin VYu, Lupanov IA, Kolmakova KA, Dynin PS, Boykov IV. 阿尔茨海默病的早期诊断：¹⁸F-FDG PET作为神经退行性标志物的应用潜力. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):419–427. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636520>

Received: 26.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из важнейших медицинских проблем в наши дни является увеличение распространенности заболеваний, вызывающих развитие деменции. Всемирная организация здравоохранения оценивает распространенность деменции в цифру 55 млн людей во всем мире, кроме того, приводятся данные, согласно которым ежегодно регистрируется около 10 млн новых случаев деменции. Вместе с тем прогнозируется неуклонное увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста, что непременно будет сопровождаться ростом показателей заболеваемости и распространенности синдрома когнитивной дисфункции. Это положение подтверждается существующими данными о заболеваемости деменцией, которая у лиц в возрасте 65–70 лет составляет 1 на 100 случаев в год, а у лиц старше 80 лет — 4 на 100 в год [1]. Лица с додементными когнитивными нарушениями в возрасте старше 65 лет составляют около 20 % [2].

Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований, среди всех деменций пожилого возраста в 60–70 % случаев диагностируется болезнь Альцгеймера (БА). Средний прогнозируемый риск заболеть БА у лиц в возрасте 85 лет составляет 10–11 % для мужчин и 14–17 % для женщин.

БА принято рассматривать как хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и других когнитивных функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейропатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков [3].

Для диагностики БА до настоящего времени продолжают применяться критерии, предложенные в 1984 г. международной исследовательской группой Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Communicative Disorders and Stroke, NINCDS) и Ассоциацией исследования болезни Альцгеймера и относящихся к ней нарушений (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ADRDA) — NINCDS-ADRDA [4]. Применение предусматривает диагностику БА с позиции установления «возможного», или «вероятного», диагноза. Определенным, или достоверным, диагноз становится только после нейропатологической оценки с определением типичных маркеров заболевания.

Принципиальным моментом для данных критериев является наличие синдрома деменции, что не учитывает начальные стадии БА. Между тем достоверно установлены характерные патоморфологические изменения, которые выявляются на всех стадиях заболевания, включая додементные и даже досимптомные. К ним относят накопление бета-амилоида (A β) и патологические изменения белка тау с образованием нейрофибриллярных клубков,

которые приводят к нарушению синаптической передачи и последующей гибели нейронов.

В связи с этим в 2011 г. группой экспертов Американского национального института старения (National Institute on Aging, NIA) и Ассоциации по изучению болезни Альцгеймера (Alzheimer's Association, AA) было предложено более четко разграничивать клинические проявления, патоморфологические и патофизиологические процессы, лежащие в основе заболевания [5]. Была сформулирована концепция ранней диагностики БА на основе биомаркеров, что дает возможность прижизненно выявлять типичные патофизиологические проявления, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа. В 2018 г. критерии диагностики были актуализированы, подтвердив нейробиологический подход к классификации БА на основе доступных биомаркеров [6].

К настоящему времени определены наиболее информативные биомаркеры ранней диагностики БА, которые представлены следующими основными категориями (алгоритм ATN): 1) А — признаки патологического амилоидоза (отложение амилоида в головном мозге по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с соответствующими лигандами, снижение концентрации A β 42 в ликворе (цереброспинальной жидкости, ЦСЖ); 2) Т — признаки нарушения структуры тау-белка (аккумуляция тау-белка по данным ПЭТ с соответствующими лигандами, повышение концентрации фосфорилированного тау-белка в ликворе); 3) N — признаки, отражающие нейродегенерацию (повышение концентрации общего тау-белка в ликворе, регионарный гипометаболизм по результатам ПЭТ с 18 F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ ¹⁸F-ФДГ)) и признаки атрофических изменений головного мозга по данным МРТ [6]. Предложено при выявлении маркеров амилоидоза и тау-патии диагностировать БА даже при отсутствии каких-либо клинических признаков. Дополнительно обсуждаются перспективы расширения этих категорий, а также включения новых групп биомаркеров: воспаления, синуклеинопатии, цереброваскулярной патологии (соответственно: I — inflammation, S — synuclein, V — vascular).

Параллельно новые критерии были также предложены Международной исследовательской группой по болезни Альцгеймера (англ. International Working Group, IWG) в 2007 г. и впоследствии актуализированы в 2010, 2014 и 2021 гг. В отличие от критериев NIA-AA, постулировано, что диагностическое значение биомаркера должно интерпретироваться только при наличии соответствующего клинического фенотипа (фенотип-положительная БА) [7].

Данные инновации позволили изменить концептуальный подход к пониманию сущности БА от клинко-патоморфологического состояния к нейробиологическому, что дает возможность верифицировать заболевание на стадии умеренного когнитивного расстройства (УКР).

Растущий интерес к додементным стадиям обусловлен высоким риском прогрессирования, если речь идет о ранних стадиях БА, и надеждами на большую

эффективность терапевтического вмешательства до развития деменции. В клинической практике при УКР годовой уровень конверсии в деменцию составляет 5–20 % [8]. Наиболее неблагоприятным является амнестический вариант УКР, при котором уровень конверсии может достигать 40 % в течение 5 лет, при этом дополнительное влияние оказывает полифункциональный характер поражения (нарушение эпизодической памяти, сопровождающееся дефицитом другого домена — часто зрительно-пространственными, регуляторными или языковыми нарушениями) [9]. При этом риск конверсии при наличии положительных биомаркеров может в 11 раз превышать риск конверсии при их отсутствии [10].

На основании данных, полученных в долгосрочном обсервационном исследовании «Нейровизуализация болезни Альцгеймера, инициативное исследование» (англ. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI), в каждой категории биомаркеров (ATN) определены наиболее информативные: А — соотношение Аβ 42/40 в ЦСЖ; Т — накопление тау-белка по данным ПЭТ с лигандами тау; N — гипометаболизм по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [11].

К сожалению, определение биомаркеров ЦСЖ в настоящее время в нашей стране доступно лишь в единичных центрах, а ПЭТ с лигандами амилоида и тау весьма дорогостоящие. В связи с этим ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, предоставляющая возможность малоинвазивно оценить метаболическую активность в различных структурах головного мозга, может рассматриваться в качестве наиболее доступного маркера нейродегенеративного процесса и вызывает как научный, так и практический интерес [12, 13].

Коллективом кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии была выполнена серия исследований, посвященных изучению возможностей ПЭТ ^{18}F -ФДГ при ранней дифференциальной диагностике когнитивных нарушений различной этиологии [14–16].

Цель исследования — оценка возможностей применения ПЭТ ^{18}F -ФДГ при дифференциальной диагностике различных заболеваний, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений. На основании данных, полученных на первых этапах работы, цель была дополнена оценкой перспектив применения методики для ранней диагностики БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование на разных этапах было включено 183 пациента, из них 55 человек с БА, 58 — с различными клиничко-патогенетическими вариантами сосудистой деменции, 21 — со смешанной деменцией, 25 — с УКР амнестического варианта и 24 пациента с УКР дисрегуляторного варианта.

Для диагностики УКР применялись критерии, предложенные R. Petersen в 2005 г., синдром деменции выставлялся с использованием критериев Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных

со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) [17]. Установка нозологической принадлежности деменции проводилась на основании критериев NINCDS-ADRDA для деменции альцгеймеровского типа и критериев NINDS-AIREN для сосудистой деменции [4, 18]. Клиническая рейтинговая шкала деменции (англ. Clinical Dementia Rating, CDR) применялась для подтверждения степени тяжести нарушений когнитивных функций.

Исследования были выполнены в Военно-медицинской академии на совмещенном томографе (ПЭТ/КТ) «Biograph» фирмы «Siemens» (Германия) и в Центральном научно-исследовательском рентгенорадиологическом институте Министерства здравоохранения Российской Федерации на томографах Ecat Exact 47 и Ecat Exact HR+ (фирма «Siemens»). С целью оценки состояния метаболической активности головного мозга использовался радиолиганд 2(18F)-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза (период полураспада 110 мин; объемная активность 300–700 МБк на 1 мл). Стандартная подготовка пациента для проведения исследования включала в себя 6-часовой отказ от приема пищи и контрольное определение уровня глюкозы крови. Радиолиганд вводили внутривенно в дозе 100 МБк на 1 м² площади поверхности тела пациента. Для сканирования использовался протокол совмещенного ПЭТ/КТ сканирования с общим временем 10 мин.

Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с возможностью количественного измерения стандартизированного уровня накопления радиолиганда (standardized uptake value, SUV). Последующая обработка полученных данных проводилась по стандартной процедуре и включала вычисление отношений установленных показателей радиоактивности в исследуемой области к симметричной зоне противоположного полушария и к усредненному показателю активности всей церебральной коры. Зонами интереса являлись кора полушарий, а также гиппокампальная формация, передняя и задняя области поясной извилины, подкорковые структуры, включая зрительный бугор и базальные ганглии. Результаты указанных отношений выражали в процентах. Изменения показателей метаболической активности более 10 % от усредненного показателя кортикального метаболизма расценивались как диагностически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования был определен базовый паттерн метаболических нарушений, характерный для БА, в котором можно выделить три варианта:

- 1) симметричное снижение метаболизма теменно-височной коры обоих полушарий;
- 2) симметричное снижение метаболизма теменно-височной коры обоих полушарий, наиболее выраженное в проекции гиппокампов;
- 3) диффузное снижение метаболизма коры больших полушарий.

На всех стадиях заболевания наибольшие значения гипометаболизма определялись в области медиобазальных отделов височных долей и в гиппокампальной формации. Статистически значимые отличия были получены при оценке накопления радиофармпрепаратов в теменно-височной коре относительно других церебральных структур, а также при сравнении с сосудистыми вариантами когнитивных расстройств. Задний отдел поясной извилины стал еще одной диагностически важной областью, где разница метаболических нарушений достигала достоверных величин [16].

Также был проведен анализ метаболической активности различных отделов поясной извилины в зависимости от степени тяжести когнитивных нарушений. Учитывая достаточное количество наблюдений, удалось достоверно определить ряд интересных закономерностей изменения метаболизма в поясной извилине. Установлено, что стадии легкой и умеренной деменции альцгеймеровского типа характеризуются снижением накопления радиолиганда преимущественно в задних ее отделах, в то время как на стадии тяжелой деменции гипометаболизм регистрируется во всех отделах поясной извилины [14].

При деменции альцгеймеровского типа легкой степени выраженности наибольшее снижение метаболизма отмечено в области гиппокампов. С прогрессированием когнитивного дефицита регистрировалось отчетливое

дальнейшее снижение метаболической активности в коре теменных и височных долей головного мозга симметрично и достаточно селективно по сравнению с другими исследуемыми зонами (рис. 1).

Снижение метаболической активности в передних отделах поясной извилины регистрировалось только на стадии тяжелой деменции альцгеймеровского типа, также определялся гипометаболизм в затылочной коре, что отражало дальнейшее прогрессирование нейродегенеративного процесса (рис. 2).

Таким образом, можно сделать вывод, что неуклонное прогрессирование нейродегенеративного процесса у пациентов с БА приводит как к дальнейшему снижению метаболической активности в коре височных и теменных долей головного мозга билатерально, а также в заднем отделе поясной извилины, так и к присоединению новых зон гипометаболизма (передний отдел поясной извилины, кора лобных долей и затылочных долей головного мозга) [14].

Первый этап исследования позволил подтвердить профиль метаболической активности у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа легкой степени выраженности, а также предположить наличие аналогичных изменений еще на додементной стадии.

Второй этап исследования был посвящен изучению метаболической активности у пациентов с синдромом УКР амнестического типа. Было установлено, что уже на этой

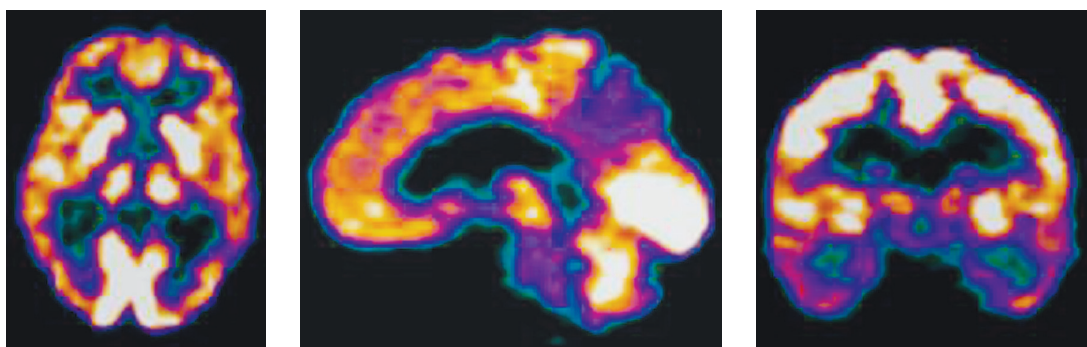


Рис. 1. БА, легкая деменция: нарушение накопления ^{18}F -ФДГ в проекции теменных, височных долей, гиппокампов, заднего отдела поясной извилины

Fig. 1. Alzheimer's disease, mild dementia: impaired accumulation of ^{18}F -FDG in the projection of the parietal, temporal lobes, hippocampus, posterior cingulate gyrus

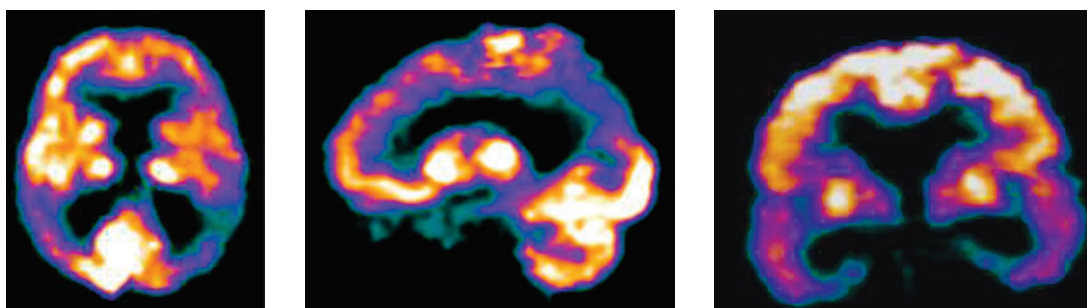


Рис. 2. БА, тяжелая деменция: выраженное нарушение метаболизма в теменных, височных долях, гиппокампах с обеих сторон, переднем и заднем отделах поясной извилины

Fig. 2. Alzheimer's disease, severe dementia: pronounced metabolic disorders in the parietal, temporal lobes, hippocampus on both sides, anterior and posterior cingulate gyrus

стадии когнитивного дефицита регистрируется снижение накопления радиолиганда в проекции гиппокампальной формации, височной, теменной и лобной коре, поясной извилины с двух сторон или в доминантном полушарии. В большей степени снижение метаболической активности наблюдалось в височных долях головного мозга, а именно в гиппокампальных структурах [16]. В отличие от данных, полученных при оценке метаболизма у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, установлено отчетливое преобладание гипометаболизма в соответствующих зонах доминантного (левого) полушария (25 %), кроме того, достаточно часто (32 % случаев) наблюдалось только одностороннее (левостороннее) снижение метаболической активности [16].

Таким образом, сравнительный анализ полученных данных позволил сделать вывод о наличии особенностей прогрессирования нейродегенеративных изменений при БА. На додементной стадии (стадия УКР) регистрируется снижение метаболической активности в структурах гиппокампальной формации, коре височных долей головного мозга, заднем отделе поясной извилины, при этом изменения более выражены в доминантном полушарии. Прогрессирование когнитивных расстройств характеризуется усугублением гипометаболизма в вышеперечисленных структурах, а также распространением метаболических нарушений на передние отделы поясной извилины, кору теменных и лобных долей [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время достигнуты серьезные успехи в дифференциальной диагностике нарушений когнитивных функций. Комплексный подход, включающий различные методы исследования: клинические, нейропсихологические, лабораторные, инструментальные и нейровизуализационные, позволяет уверенно диагностировать нозологическую принадлежность когнитивных расстройств уже на ранних стадиях. Среди всех методов выделяется функциональная нейровизуализация, дающая возможность регистрировать нарушения перфузии и метаболизма в различных церебральных структурах на тех стадиях когнитивного дефицита, когда стандартные методы (КТ и МРТ) не столь чувствительны и специфичны [15]. В последние годы относительно доступной стала прижизненная оценка метаболической активности головного мозга с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, дающей возможность количественной оценки уровня основных метаболитов в различных отделах головного мозга, и КТ-совмещенной ПЭТ для установления изменений накопления радиолиганда ^{18}F -ФДГ. Анализ литературных данных и опыт собственных исследований позволяют сделать вывод, что в настоящее время ПЭТ ^{18}F -ФДГ является наиболее эффективной из представленных методик прижизненной визуализации как важнейших биологических и физиологических реакций,

так и патофизиологических процессов в головном мозге, таких как метаболическая активность, транспорт субстанций, лиганд-рецепторные взаимодействия, экспрессия генов и т. д. [19].

Постпроцессинговая обработка данных, полученных с помощью ПЭТ ^{18}F -ФДГ, позволила выявить ряд закономерностей изменений метаболической активности головного мозга на различных стадиях когнитивного дефицита при патологии альцгеймеровского типа, что согласуется с другими исследованиями. Ряд зарубежных авторов предлагают рассматривать снижение метаболизма в гиппокампальной формации и в задних отделах поясной извилины как достаточно чувствительный и специфичный биомаркер БА [20, 21]. Основной паттерн нарушений представлен билатеральным височным и теменным гипометаболизмом, при этом характер нарушений метаболической активности, регистрируемый на додементной стадии (амнестический тип УКР), в целом соответствовал изменениям, специфичным для БА на стадии деменции. Кроме того, сравнительная оценка показателей метаболической активности в наиболее значимых для патологии альцгеймеровского типа областях головного мозга (медиобазальные отделы височных долей, включая гиппокамп) и данных нейропсихологического обследования с детальной оценкой мнестической сферы позволила установить отчетливую связь. Интересным и практически важным результатом было выявление нарушений метаболизма в задних отделах поясной извилины на ранних, в том числе додементных, стадиях БА, что многими авторами рассматривается как достаточно специфичный признак заболевания [22].

Более того, согласно литературным данным, ПЭТ ^{18}F -ФДГ позволяет выявлять функциональные изменения церебрального метаболизма у лиц с высоким риском развития БА даже на бессимптомной стадии — наличие профиля метаболических нарушений, схожего с таковым при БА, регистрировалось у бессимптомных носителей мутаций гена белка предшественника амилоида и гена пресенилина, аллеля $\epsilon 4$ гена ApoE, а также у лиц с положительным семейным анамнезом по БА [23–25]. Установлено, что изменение метаболической активности может быть выявлено более чем за 15 лет до появления первых клинических симптомов [26].

Таким образом, в качестве раннего диагностически значимого признака можно учитывать снижение метаболизма глюкозы в медиобазальных отделах височной доли, включая гиппокамп, и задних отделах поясной извилины, при этом выраженность гипометаболизма соответствует тяжести мнестического дефицита. Прогрессирование метаболических нарушений и динамика их развития могут отражать особенности распространения нейродегенеративного процесса при БА, который, начинаясь с задних отделов мозга, постепенно вовлекает в повреждение и передние отделы.

Учитывая, что среди других биомаркеров нейродегенерации снижение метаболизма по данным ПЭТ ^{18}F -ФДГ является наиболее точным и ранним признаком,

представляется целесообразным выделить данные изменения в отдельную категорию биомаркеров, обозначив ее как «М» — метаболизм, тем самым расширив классификацию «АТН» до «АТМН».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании обзора базы данных литературных источников и обобщения результатов собственных исследований можно обоснованно сделать вывод о том, что ПЭТ ^{18}F -ФДГ является перспективной методикой ранней, в том числе на стадии УКР, диагностики когнитивных нарушений альцгеймеровского типа. Основным биомаркером метаболической церебральной активности БА на додементных стадиях является гипометаболизм, преимущественно двухсторонний, глюкозы в гиппокампе, задних отделах ПИ, коре теменных долей. Выявление определенного паттерна гипометаболизма с помощью КТ-совмещенной ПЭТ с ^{18}F -ФДГ дает возможность осуществлять раннюю

дифференциальную диагностику БА с достаточно высокой точностью, при этом ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является наиболее информативной из доступных для практического использования методик, отражающих начальный этап нейродегенеративных изменений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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 им. С.М. Кирова».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Knopman D.S., Amieva H., Petersen R.C., et al. Alzheimer disease // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021. Vol. 7, N 1. P. 33. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y
- Alzheimer's Disease facts and figures // *Alzheimers Dement*. 2021. Vol. 17, N 3. P. 327–406. doi: 10.1002/alz.12328
- Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М., 2019. 414 с. ISBN 978-5-00030-673-4
- 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, N 7. P. 939–944. doi: 10.1212/wnl.34.7.939
- Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. 2011. Vol. 7, N 3. P. 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Jack C.R. Jr., Bennett D.A., Blennow K., et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. 2018. Vol. 14, N 4. P. 535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Dubois B., Villain N., Frisoni G.B., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group // *Lancet Neurol*. 2021. Vol. 20, N 6. P. 484–496. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1
- Langa K.M., Levine D.A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment // *JAMA*. 2014. Vol. 312, 23. P. 2551–2561. doi: 10.1001/jama.2014.13806
- Ritchie L.J., Tuokko H. Patterns of cognitive decline, conversion rates, and predictive validity for 3 models of MCI // *Am. J. Alzheimer's Dis. Other Dementias*. 2010. Vol. 25, N 7. P. 592–603. doi: 10.1177/1533317510382286
- Blennow K., Shaw L.M., Stomrud E., et al. Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys Aβ(1–42), pTau and tTau CSF immunoassays // *Sci. Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 19024. doi: 10.1038/s41598-019-54204-z
- Xiong X., He H., Ye Q., et al. Alzheimer's disease diagnostic accuracy by fluid and neuroimaging ATN framework // *CNS Neurosci. Ther.* 2024; Vol. 30, N 2. P. e14357. doi: 10.1111/cns.14357
- Caminiti S.P., Ballarín T., Sala A., et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort // *Neuroimage Clin*. 2018. Vol. 18. P. 167–177. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.019
- Levin F., Ferreira D., Lange C., et al. Data-driven FDG-PET subtypes of Alzheimer's disease-related neurodegeneration // *Alzheimers Res. Ther.* 2021. Vol. 13, N 1. P. 49. doi: 10.1186/s13195-021-00785-9
- Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115, № 11. С. 72–79. EDN: VHCXGP doi: 10.17116/jnevro20151151172-79
- Емелин А.Ю., Одинак М.М., Лобзин В.Ю., и др. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. № S2. С. 51–55. EDN: PHCXDX doi: 10.14412/2074-2711-2012-2509
- Лупанов И.А. Применение позитронной эмиссионной томографии в ранней диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014. № 1 (45). С. 40–45. EDN: RYCBQJ
- Petersen R., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment: EADS–ADCS // *Research and Practice in Alzheimer's Disease*. 2005. Vol. 10. P. 38–46.
- Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS–AIREN International workshop // *Neurology*. 1993. Vol. 43, N 2. P. 250–260. doi: 10.1212/wnl.43.2.250
- Станжевский А.А., Тютин Л.А., Костеников Н.А. Возможности позитронно-эмиссионной томографии в комплексной и дифференциальной диагностике различных нозологических форм

деменции // Лучевая диагностика и терапия. 2011. № 1 (2). С. 55–63. EDN: NUUOAR

20. Silverman D.H.S. 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, N 4. P. 594–607. PMID: 15073255

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

22. Kaneta T., Okamura N., Arai A., et al. Analysis of early phase [11C] BF-227 PET, and its application for anatomical standardization of late-phase images for 3D-SSP analysis // *Japanese J. Radiol.* 2014. Vol. 32, N 3. P. 1–7. doi: 10.1007/s11604-013-0276-7

23. Schöll M., Almkvist O., Axelman K., et al. Glucose metabolism and PIB binding in carriers of His163Tyr presenilin 1 mu-

tation // *Neurobiol. Aging.* 2011. Vol. 32, N 8. P. 1388–1399. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.016

24. Mosconi L., De Santi S., Brys M., et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints // *Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 63, N 6. P. 609–618. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.030

25. Mosconi L., Brys M., Switalski R., et al. Maternal family history of Alzheimer's disease predisposes to reduced brain glucose metabolism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104, N 48. P. 19067–19072. doi: 10.1073/pnas.0705036104

26. Gordon B.A., Blazey T.M., Su Y., et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: A longitudinal study // *Lancet Neurol.* 2018. Vol. 17, N 3. P. 241–250. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30028-0

REFERENCES

1. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):33. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y

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

3. Emelin AYu, Lobzin VYu, Vorobyov SV. *Cognitive impairment: a guide for physicians.* Moscow; 2019. 414 p. (In Russ.) ISBN 978-5-00030-673-4

4. 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

5. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008

6. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018

7. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021;20(6):484–496. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1

8. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment. *JAMA.* 2014;312(23):2551–2561. doi: 10.1001/jama.2014.13806

9. Ritchie LJ, Tuokko H. Patterns of cognitive decline, conversion rates, and predictive validity for 3 models of MCI. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementiasr.* 2010;25(7):592–603. doi: 10.1177/1533317510382286

10. Blennow K, Shaw LM, Stomrud E et al. Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys Aβ(1–42), pTau and tTau CSF immunoassays. *Sci Rep.* 2019;9(1):19024. doi: 10.1038/s41598-019-54204-z

11. Xiong X, He H, Ye Q, et al. Alzheimer's disease diagnostic accuracy by fluid and neuroimaging ATN framework. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(2): e14357. doi: 10.1111/cns.14357

12. Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *Neuroimage Clin.* 2018;18:167–177. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.019

13. Levin F, Ferreira D, Lange C, et al. Data-driven FDG-PET subtypes of Alzheimer's disease-related neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther.* 2021; 13: 49. doi: 10.1186/s13195-021-00785-9

14. Lobzin VYu. Comprehensive early diagnostics of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(11): 72–79. (In Russ.) EDN: VHCXGP doi: 10.17116/jnevro20151151172-79

15. Emelin AYu, Odinak MM, Lobzin VYu, et al. Current capacities for neuroimaging in the differential diagnosis of cognitive impairments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(S2):51–55. (In Russ.) EDN: PHCXDZ doi: 10.14412/2074-2711-2012-2509

16. Lupanov IA. Positron emission tomography imaging in early verification of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2014;(1(45)):40–45. (In Russ.) EDN: RYCBQJ

17. Petersen R, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment: EADS–ADCS. *Research and Practice in Alzheimer's Disease.* 2005; 10:38–46.

18. Roman GC, Tatemichi TK, 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

19. Stanzhevsky AA, Tyutin LA, Kostenikov NA. The possibilities of positron emission tomography in complex diagnosis and differential diagnosis of different nosological forms of dementia. *Radiation diagnostics and therapy.* 2011;(1(2)):55–63. (In Russ.) EDN: NUUOAR

20. Silverman DHS. 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. PMID: 15073255

21. Kerrouche N, Herholz K, Mielke R, et al. 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

22. Kaneta T, Okamura N, Arai A, et al. Analysis of early phase [11C] BF-227 PET, and its application for anatomical standardiza-

tion of late-phase images for 3D-SSP analysis. *Japanese J Radiol.* 2014;32(3):1–7. doi: 10.1007/s11604-013-0276-7

23. Schöll M, Almkvist O, Axelman K, et al. Glucose metabolism and PIB binding in carriers of His163Tyr presenilin 1 mutation. *Neurobiol Aging.* 2011;32(8):1388–1399. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.016

24. Mosconi L, De Santi S, Brys M, et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry.* 2008;63(9):609–618. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.030

25. Mosconi L, Brys M, Switalski R, et al. Maternal family history of Alzheimer's disease predisposes to reduced brain glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(48):19067–19072. doi: 10.1073/pnas.0705036104

26. Gordon BA, Blazey TM, Su Y, et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):241–250. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30028-0

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Юрьевич Емелин**, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368;
ResearcherID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

Владимир Юрьевич Лобзин, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632;
eLibrary SPIN: 7779-3569; ResearcherID: I-4819-2016

Иван Александрович Лупанов, канд. мед. наук;
ORCID: 0009-0008-7918-9227; eLibrary SPIN: 2986-6679;
ResearcherID: HOA-9697-2023

Кристина Андреевна Колмакова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088

Павел Сергеевич Дынин, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951;
ResearcherID: I-3470-2016

Игорь Валерьевич Бойков, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9594-9822; eLibrary SPIN: 1453-8437;
ResearcherID: M-8449-2016

AUTHORS' INFO

***Andrey Yu. Emelin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368;
ResearcherID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Igor' V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

Vladimir Yu. Lobzin, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632;
eLibrary SPIN: 7779-3569; ResearcherID: I-4819-2016

Ivan A. Lupanov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0009-0008-7918-9227; eLibrary SPIN: 2986-6679;
ResearcherID: HOA-9697-2023

Kristina A. Kolmakova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088

Pavel S. Dynin, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951;
ResearcherID: I-3470-2016

Igor' V. Boikov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0001-9594-9822; eLibrary SPIN: 1453-8437;
ResearcherID: M-8449-2016

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.831-001-036.18:623.565.23

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636609>

Клинико-инструментальная характеристика легкой черепно-мозговой травмы и акубаротравмы вследствие воздействия ударной взрывной волны

В.О. Никишин¹, И.В. Литвиненко¹, Н.В. Цыган¹, М.М. Одинак¹, К.М. Наумов¹, С.Ю. Голохвастов¹, А.Ф. Иволгин², Т.Т. Жирнова³

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского, Москва, Россия;

³ 1602 военный клинический госпиталь, Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Черепно-мозговой травматизм широко распространен и требует изучения, оказывая серьезное влияние на здоровье и экономику. Ежегодно около 69 млн человек сталкиваются с черепно-мозговыми травмами, включая дорожно-транспортные происшествия и военные конфликты. Ряд исследований показывают, что до 20 % ветеранов, вернувшихся из Ирака и Афганистана, получили легкую черепно-мозговую травму. У 83 % госпитализированных с 2001-го по 2018 г. была легкая черепно-мозговая травма. Патологические процессы при черепно-мозговой травме включают утрату аксонов и демиелинизацию, что нарушает функционирование нейронных сетей и проявляется в виде неустойчивости, снижения когнитивных способностей и психических изменений. Причины неустойчивости могут быть связаны с повреждением вестибулярного аппарата, проводящих путей и связей мозжечка и корковых анализаторов, которые могут выявляться современными методами нейровизуализации. Стабилометрия с использованием силовой платформы — перспективный метод диагностики при легкой черепно-мозговой травме, позволяющий изучить функцию равновесия.

Цель исследования: определить клинико-инструментальные характеристики легкой черепно-мозговой травмы и акубаротравмы вследствие воздействия ударной взрывной волны в отдельности и при их сочетании.

Материалы и методы. Отобрано 66 пациентов ($n = 66$) в возрасте от 18 до 56 лет ($38,28 \pm 9,98$ лет), подвергшихся воздействию ударной взрывной волны. Из них с легкой черепно-мозговой травмой 28 (42,4 %) пациентов (группа 1), с изолированной акубаротравмой 21 (31,8 %) пациент (группа 2), с сочетанием легкой черепно-мозговой травмы и акубаротравмы 17 (25,8 %) пациентов (группа 3). Оценивались возраст, наличие хронических заболеваний, неврологический статус, нейропсихологическое исследование, стабилометрическое обследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга. Для статистической обработки данных использовались табличный редактор (MS Excel 2019) и программа для медико-биологических исследований (STATISTICA 12).

Результаты. Диагнозы легкой черепно-мозговой травмы и акубаротравмы устанавливались на основании клинических рекомендаций. В неврологическом статусе у всех пациентов группы 1 и 3 выявлялась рассеянная органическая симптоматика. В группе 2 у пациентов встречались единичные нестойкие неврологические знаки. По данным нейропсихологического тестирования отмечалось ухудшение результатов в группе 3 по сравнению с группой 1 и 2 ($p < 0,05$). Стабилометрическое исследование показало, что в группе 3 отмечались достоверно более плохие показатели скорости общего центра давления, площади статокенизограммы как с открытыми, так и с закрытыми глазами по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$). По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, в том числе с использованием последовательностей SWI/SWAN, диффузных микрокровоизлияний в веществе головного мозга в исследуемых группах обнаружено не было.

Заключение. Основные характеристики легкой черепно-мозговой травмы в сочетании с акубаротравмой включают выраженную постуральную неустойчивость, нарушение стабилометрических показателей и когнитивных функций.

Ключевые слова: акубаротравма; взрывная травма; нарушение равновесия; нейропсихологическое тестирование; стабилометрия; ударная взрывная волна; черепно-мозговая травма.

Как цитировать

Никишин В.О., Литвиненко И.В., Цыган Н.В., Одинак М.М., Наумов К.М., Голохвастов С.Ю., Иволгин А.Ф., Жирнова Т.Т. Клинико-инструментальная характеристика легкой черепно-мозговой травмы и акубаротравмы вследствие воздействия ударной взрывной волны // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 429–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636609>

Рукопись получена: 01.10.2024

Рукопись одобрена: 20.10.2024

Опубликована: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636609>

Clinical and instrumental characteristics of mild traumatic brain injury and acubarotrauma due to the impact of an explosive shock wave

Vasiliy O. Nikishin¹, Igor' V. Litvinenko¹, Nikolay V. Tsygan¹, Miroslav M. Odinak¹, Konstantin M. Naumov¹, Sergei Yu. Golokhvastov¹, Aleksandr F. Ivolgin², Tatyana T. Zhirnova³

¹ Military medical academy, Saint Petersburg, Russia;

² National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia;

³ 1602 military clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Traumatic brain injuries are widespread and need to be studied, having a serious impact on health and the economy. Every year, about 69 million people experience traumatic brain injuries, including road accidents and military conflicts. A number of studies show that up to 20% of veterans who have returned from Iraq and Afghanistan, got a mild head injury. 83% of those hospitalized between 2001 and 2018 had a mild traumatic brain injuries. Pathophysiological processes in traumatic brain injuries include axon loss and demyelination, which disrupts the functioning of neural networks and manifests itself in the form of instability, cognitive decline, and mental changes. The causes of instability can be associated with damage to the vestibular apparatus, conducting pathways and connections of the cerebellum and cortical analyzers, which can be detected by modern neuroimaging methods. Stabilometry using a power platform is a promising diagnostic method for light therapy. traumatic brain injuries, which allows you to study the equilibrium function.

AIM: to determine the clinical and instrumental characteristics of mild traumatic brain injury and acubarotrauma due to the impact of a shock blast wave separately and in combination.

MATERIALS AND METHODS: 66 patients were selected ($n = 66$) aged 18 to 56 years (38.28 ± 9.98 years) who were exposed to a shock wave. Of these, 28 (42.4%) patients with mild traumatic brain injury (group 1), 21 (31.8%) patients with isolated acubarotrauma (group 2), with a combination of mild traumatic brain injury and acubarotrauma in 17 (25.8%) patients (group 3). Age, presence of chronic diseases, neurological status, neuropsychological examination, stabilometric examination, computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain were evaluated. The table editor (MS Excel 2019) was used for statistical data processing and the program for medical and biological research (STATISTICA 12).

RESULTS: the diagnosis of mild traumatic brain injury and acubarotrauma was established based on clinical recommendations. In the neurological status of all patients in groups 1 and 3, scattered organic symptoms were detected. In group 2, patients had a few isolated unstable neurological signs. According to neuropsychological testing, there was a deterioration in the results in group 3 compared to the group 1 and 2 ($p < 0.05$). A stabilometric study showed that in group 3 significantly worse indicators of the speed of the general center of pressure, the area of the statokinesiogram with both open and closed eyes were noted compared to the other groups ($p < 0.05$). According to the data of magnetic resonance imaging of the brain, including using SWI/SWAN sequences, diffuse micro-hemorrhages in the brain substance were not detected in the study groups.

CONCLUSION: the main characteristics of mild traumatic brain injury in combination with acubarotrauma include pronounced postural instability, deterioration of stabilometric parameters and cognitive functions.

Keywords: acubarotrauma; explosive trauma; imbalance; neuropsychological testing; shockwave; stabilometry; traumatic brain injury.

To cite this article

Nikishin VO, Litvinenko IV, Tsygan NV, Odinak MM, Naumov KM, Golokhvastov SYu, Ivolgin AF, Zhirnova TT. Clinical and instrumental characteristics of mild traumatic brain injury and acubarotrauma due to the impact of an explosive shock wave. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):429–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636609>

Received: 01.10.2024

Accepted: 20.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636609>

冲击爆炸波导致的轻度颅脑损伤和爆震伤的临床-仪器特征

Vasiliy O. Nikishin¹, Igor' V. Litvinenko¹, Nikolay V. Tsygan¹, Miroslav M. Odinak¹,
Konstantin M. Naumov¹, Sergei Yu. Golokhvastov¹, Aleksandr F. Ivolgin², Tatyana T. Zhirnova³

¹ Military medical academy, Saint Petersburg, Russia;

² National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia;

³ 1602 military clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia

摘要

背景。 颅脑创伤广泛存在，对健康和经济产生了重大影响。每年约有6900万人遭遇颅脑损伤，包括交通事故和军事冲突。一些研究显示，约20%的从伊拉克和阿富汗归来的退伍军人患有轻度颅脑损伤。2001至2018年间，83%的住院患者为轻度颅脑损伤。颅脑损伤的病理生理过程包括轴突丧失和脱髓鞘作用，导致神经网络功能受损，表现为不稳、认知能力下降及心理变化。不稳的原因可能与前庭系统、传导通路、小脑及皮层分析器的损伤有关，可通过现代神经影像技术检测。使用力学平台的稳定测量是一种有前景的轻度颅脑损伤诊断方法，有助于平衡功能的评估。

研究目的。 确定因冲击爆炸波导致的轻度颅脑损伤和爆震伤的临床-仪器特征，以及两者合并时的特征。

材料和方法。 本研究共选取了66名18至56岁（平均年龄 38.28 ± 9.98 岁）的受冲击爆炸波影响的患者，其中28名（42.4%）为轻度颅脑损伤患者（组1），21名（31.8%）为单纯爆震伤患者（组2），17名（25.8%）为轻度颅脑损伤合并爆震伤患者（组3）。评估内容包括年龄、慢性病史、神经系统状况、神经心理学测试、稳定测量、CT和MRI。数据统计使用MS Excel 2019和STATISTICA 12软件进行分析。

结果。 轻度颅脑损伤和爆震伤的诊断依据临床指南。组1和组3的所有患者在神经系统状态上显示弥散性器质性症状，而组2患者中观察到少量暂时性神经症状。神经心理学测试显示组3的成绩显著低于组1和组2（ $p < 0.05$ ）。稳定测量表明，组3在整体压力中心速度和静态运动图面积上的指标在睁眼和闭眼状态下均显著差于其他组（ $p < 0.05$ ）。MRI检查（包括SWI/SWAN序列）未发现研究组的脑实质中存在弥散性微出血。

结论。 轻度颅脑损伤合并爆震伤的主要特征包括显著的姿势不稳、稳定测量指标受损以及认知功能的下降。

关键词： 爆震伤；爆炸伤；平衡障碍；神经心理学测试；稳定测量；冲击爆炸波；颅脑损伤。

To cite this article

Nikishin VO, Litvinenko IV, Tsygan NV, Odinak MM, Naumov KM, Golokhvastov SYu, Ivolgin AF, Zhirnova TT. 冲击爆炸波导致的轻度颅脑损伤和爆震伤的临床-仪器特征. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):429–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636609>

Received: 01.10.2024

Accepted: 20.10.2024

Published: 15.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Черепно-мозговой травматизм остается актуальным из-за широкого распространения и серьезного влияния на здоровье людей и экономику. Это делает необходимым дальнейшее изучение различных аспектов черепно-мозговых травм (ЧМТ). В современном мире растет число стихийных бедствий, катастроф (включая техногенные), дорожно-транспортных происшествий и военных конфликтов, которые часто приводят к травмам и ранениям [1, 2].

По некоторым данным, около 69 млн человек ежегодно сталкиваются с ЧМТ по разным причинам. Исследования, проведенные в США и Новой Зеландии, показали, что ежегодно регистрируется примерно 500–800 новых случаев ЧМТ на каждые 100 000 человек. ЧМТ, которая может быть вызвана различными факторами, такими как дорожно-транспортные происшествия и военные конфликты, часто называют «тихой эпидемией». ЧМТ остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения и вносят значительный вклад в смертность и инвалидность во всем мире среди всех видов травм [3–6].

Некоторые исследования, проведенные в США, выявили, что до 20 % ветеранов, которые вернулись из Ирака и Афганистана, в ходе службы получили легкую ЧМТ. Другое крупное когортное исследование, проведенное на основе данных о 46 309 военнослужащих, которые перенесли ЧМТ в период с 2001 по 2018 г., показало, что из 9412 госпитализированных у 83 % была диагностирована легкая ЧМТ [7].

В наши дни принято полагать, что общие патофизиологические процессы при ЧМТ обусловлены изменениями на клеточном и молекулярном уровнях после получения травмы. Вследствие утраты аксонов и демиелинизации происходит нарушение функционирования нейронных сетей головного мозга, что приводит к дезинтеграции их работы. Это, в свою очередь, проявляется в виде неустойчивости, снижения когнитивных способностей и изменений в психическом состоянии пациента [8–10].

По данным крупного когортного исследования PROTECT-TBI, повторная ЧМТ приводила к стойкому снижению когнитивных функций в течение жизни и затрагивала преимущественно регуляторные функции и внимание [11, 12].

Нередко после ЧМТ легкой степени тяжести, когда результаты неврологического обследования и компьютерной томографии (КТ) не показывают объективных изменений, могут возникать ошибочные предположения о причинах сохраняющихся симптомов. Такие симптомы могут быть объяснены как функциональными нарушениями, так и стремлением к получению вторичной выгоды. Однако современные методы нейровизуализации позволили пересмотреть эту точку зрения и выявить изменения в головном мозге после легкой ЧМТ [13].

Исследования поиска типичных структурных повреждений вещества головного мозга при легкой ЧМТ активно продолжаются. Для этого применяются различные методы визуализации, включая КТ. Однако у некоторых пациентов, имеющих клинические проявления, соответствующие ЧМТ, по данным КТ не обнаруживаются патологические изменения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является более информативным методом исследования для выявления изменений вещества головного мозга, но она менее доступна и имеет ограничения, особенно при ЧМТ вследствие взрыва, когда в теле часто присутствуют металлические инородные тела. Несмотря на высокую информативность стандартных методов МРТ, при легкой ЧМТ не всегда обнаруживаются повреждения головного мозга. В настоящее время существует возможность проведения МРТ с использованием импульсной последовательности, взвешенной по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN), которая позволяет выявлять микрокровоизлияния, не диагностируемые по данным других последовательностей МРТ. В исследованиях с использованием томографа с напряженностью магнитного поля 3Т травматические микрокровоизлияния обнаруживались в 5,7–28,8 % случаев [10, 14–16].

Еще один перспективный метод диагностики при легкой ЧМТ — это стабилметрия с использованием силовой платформы. Этот метод позволяет изучить функцию равновесия, которая зависит от слаженной работы проприоцептивной системы, зрительного анализатора, вестибулярного аппарата и других систем организма, так или иначе связанных с поддержанием равновесия [17]. Система, которая отвечает за поддержание равновесия, функционирует как система управления с обратной связью по замкнутому контуру. Дисфункция в любой части этой системы может привести к нарушениям равновесия после легкой ЧМТ. В результате появляется постуральная неустойчивость, которая возникает из-за того, что сенсорная информация может быть недоступна, ее может быть недостаточно или она может быть неправильно интерпретирована центральными анализаторами [18, 19].

Неустойчивость и ощущение головокружения являются ключевыми факторами, которые негативно влияют на качество жизни пациентов, перенесших легкую ЧМТ и продолжающих предъявлять жалобы в отдаленном периоде. Однако анализ доступной литературы показывает, что механизмы, лежащие в основе развития неустойчивости у пациентов после легкой ЧМТ, все еще недостаточно изучены. Возможные причины неустойчивости могут быть связаны с повреждением вестибулярного аппарата, проводящих путей в стволе и белом веществе головного мозга, а также связей мозжечка и корковых анализаторов [15].

Цель исследования — определить клинико-инструментальные характеристики легкой ЧМТ и акubarотравмы вследствие воздействия ударной взрывной волны в отдаленности и при их сочетании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью проведения исследования было проанализировано 1855 историй болезней находящихся на лечении в стационаре пациентов. Из них, учитывая критерии включения и невключения, было отобрано 66 пациентов ($n = 66$), подвергшихся воздействию ударной взрывной волны, в возрасте от 18 до 56 лет ($38,28 \pm 9,98$ лет). Из них с легкой ЧМТ 28 (42,4 %) пациентов (группа 1), с изолированной акubarотравмой 21 (31,8 %) пациент (группа 2) и с сочетанием легкой ЧМТ и акubarотравмы 17 (25,8 %) пациентов (группа 3). Все пациенты мужского пола, что обусловлено особенностями исследуемой выборки. Оценивались возраст, наличие хронических заболеваний (обращали внимание на наличие заболеваний и состояний, влияющих на систему равновесия), неврологический статус, нейропсихологическое исследование (тест слежения, таблица Векслера, таблицы Шульте), проведенное стабилметрическое обследование (с помощью комплекса для диагностики, лечения и реабилитации больных с двигательной патологией «Биокинект» производства «Неврокор» (Россия)), КТ на томографе Somatom производства «Siemens AG» (Германия), МРТ головного мозга на томографе Ingenia производства «Филипс Медикал Системс Нидерланд Б.В.» (Нидерланды). Контрольная группа (группа 4) представлена 19 пациентами мужского пола в возрасте от 21 до 40 лет ($27,05 \pm 7,25$ лет) без заболеваний, влияющих на систему поддержания равновесия. Для статистической обработки данных использовались табличный редактор (MS Excel 2019) и программа для медико-биологических исследований (STATISTICA 12).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- 1) согласие на участие в исследовании;
- 2) возраст от 18 до 56 лет;
- 3) наличие в анамнезе перенесенной легкой черепно-мозговой травмы вследствие взрывной травмы (давностью не более 2 мес);
- 4) наличие в анамнезе перенесенной акubarотравмы (давностью не более 2 мес).

Критерии невключения в исследование:

- 1) наличие (выявление в процессе исследования) сопутствующей церебральной патологии в виде нейродегенеративных и сосудистых заболеваний, эпилептических приступов;
- 2) черепно-мозговая травма средней, тяжелой степени тяжести;
- 3) выраженные нарушения зрения и слуха, препятствующие проведению обследования;
- 4) отсутствие одной или двух нижних конечностей и/или наличие множественных сочетанных ранений;
- 5) наличие полиневропатии различного генеза.

Условия проведения

1. ВМедА им. С.М. Кирова:
 - клиника нервных болезней (отбор, клиническое, инструментальное обследование пациентов);
 - клиника оториноларингологии (отбор, клиническое, инструментальное обследование пациентов).
2. ФГКУ «1602 военный клинический госпиталь» МО РФ (г. Ростов-на-Дону) (отбор, клиническое, инструментальное обследование пациентов).
3. ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневого (Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый) (отбор, клиническое, инструментальное обследование пациентов).

Продолжительность исследования

Предполагаемая длительность обследования одного пациента — 2–4 дня.

На первом этапе осуществлялся отбор пациентов, соответствующих критериям включения в исследование (при этом не имеющих ни одного из критериев исключения), для формирования основных групп, а также отбор пациентов (не имеющих ни одного из критериев исключения) для формирования группы сравнения и контрольной группы.

На втором этапе проводилось комплексное клинико-нейрофункциональное, инструментальное, нейропсихологическое обследования ранее отобранных лиц.

На третьем этапе полученные данные подвергнуты вариационно-статистической обработке с использованием табличного редактора (Microsoft Excel) и программы для медико-биологических исследований (STATISTICA 12).

Методы регистрации исходов

В рамках клинического обследования использована стандартная методика неврологического осмотра (с оценкой состояния сознания, функций черепных нервов, рефлексов, двигательной и чувствительной сфер, координационной функции и т. д.).

В структуру нейропсихологического тестирования включены стандартные, зарекомендовавшие себя методики преимущественно для оценки нейродинамической функции (тест слежения, таблица Векслера, таблицы Шульте).

Нейрофункциональное обследование выполнено с помощью комплекса для диагностики, лечения и реабилитации больных с двигательной патологией «Биокинект» производства «Неврокор» (Россия).

Инструментальное обследование осуществлено на компьютерном томографе «Somatom» производства «Siemens AG» (Германия) и магнитно-резонансном томографе «Ingenia» производства «Филипс Медикал Системс Нидерланд Б.В.» (Нидерланды) с использованием стандартных режимов.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для статистической обработки данных использовались табличный редактор (MS Excel 2019) и программа для медико-биологических исследований (STATISTICA 12).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты исследования. Диагнозы легкой ЧМТ и акubarотравмы устанавливались на основании клинических рекомендаций [20]. У всех исследуемых пациентов по данным анамнеза отмечался факт воздействия факторов взрыва (в том числе ударной взрывной волны). При этом в момент травмы все пациенты находились в средствах индивидуальной бронезащиты.

В неврологическом статусе у всех пациентов групп 1 и 3 выявлялась рассеянная органическая симптоматика, которая, как правило, была представлена сочетанием нескольких симптомов (горизонтальный нистагм, рефлекс орального автоматизма, снижение или отсутствие брюшных рефлексов, кистевой патологический рефлекс Россоломо, нарушения при выполнении координаторных проб) и/или очаговыми неврологическими синдромами (легкий парез, гипестезия, односторонние мозжечковые нарушения). В группе 2 у пациентов встречались единичные отдельные нестойкие неврологические знаки в виде рефлекса Маринеску–Радовичи, кистевого рефлекса Россоломо с обеих сторон, снижения брюшных рефлексов.

По данным нейропсихологического тестирования (таблицы Шульте и тест слежения в части «А») отмечалось ухудшение результатов в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2 ($p < 0,05$). По результатам теста с использованием таблиц Шульте выявлено снижение достаточности и устойчивости внимания. При выполнении теста слежения в части «А» выявлено увеличение

времени выполнения задания. В части «Б» теста слежения время выполнения задания достоверно хуже было в группах 1 и 3 по сравнению с группой 2. Достоверных различий между группами 1 и 3 не было выявлено. В тесте Векслера (тест прямого и обратного повторения цифр) достоверных различий между группами не получено.

Стабилометрическое исследование выполнялось в основной стойке (во время нормального спокойного стояния) с использованием европейской постановки стоп (пятки вместе, носки врозь под углом 30°). Стабилометрическое исследование выполнялось с открытыми и закрытыми глазами, а также с использованием теста Ромберга. Оценивались площадь статокенизограммы (СКГ), скорость движения общего центра давления (ОЦД), комплексный коэффициент длина пути за единицу площади (LFS), коэффициент Ромберга (QR) (рис. 1, 2). В группе 3 отмечались достоверно худшие показатели скорости ОЦД, площади СКГ как с открытыми глазами (ОГ), так и с закрытыми (ЗГ) по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$) (рис. 3). Коэффициент Ромберга не отличался значительно в исследуемых группах.

Всем пациентам исследуемых групп была выполнена КТ головы, по данным которой у пациентов с сотрясением головного мозга, акubarотравмой травматических изменений костей черепа и головного мозга не обнаружено. У пациентов с ушибом головного мозга легкой степени обнаруживались, как правило, небольшие контузионные очаги 1-го или 2-го типа и/или перелом костей черепа.

МРТ головного мозга была выполнена 19 пациентам исследуемых групп (8 пациентам группы 1, 2 — группы 2, 9 — группы 3), в том числе с использованием последовательностей SWI/SWAN. Диффузных микрокровоизлияний в веществе головного мозга обнаружено не было, что подтвердило наличие у всех пациентов легкой ЧМТ (рис. 4, 5).

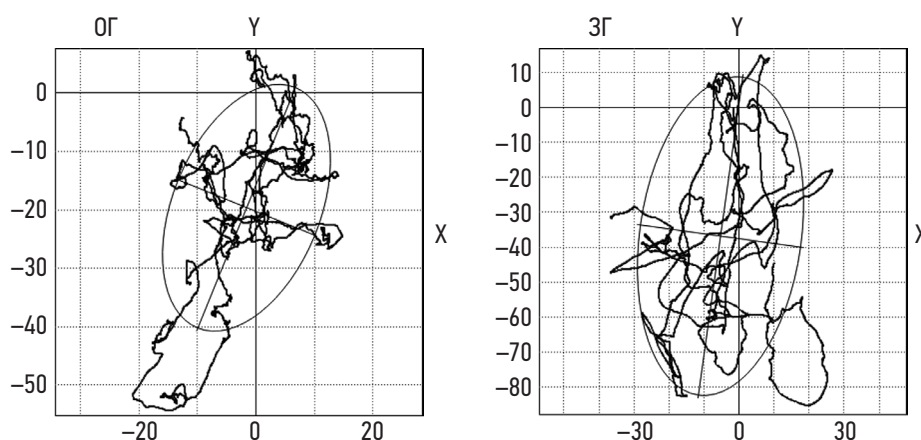


Рис. 1. СКГ пациента с легкой ЧМТ и акubarотравмой с ОГ (площадь $881,33 \text{ мм}^2$, скорость ОЦД $15,07 \text{ мм/с}$) и ЗГ (площадь $3328,56 \text{ мм}^2$, скорость ОЦД $25,4 \text{ мм/с}$)

Fig. 1. SKG of a patient with mild traumatic brain injury and acubarotrauma with open (area 881.33 мм^2 , COP speed 15.07 мм/с) and closed (area 3328.56 мм^2 , COP speed 25.4 мм/с) eyes

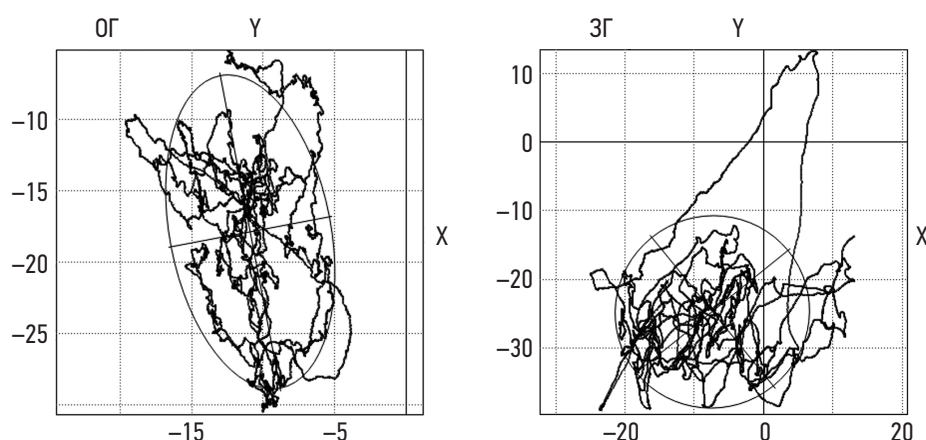


Рис. 2. СКГ пациента с изолированной легкой ЧМТ (без акубаротравмы) с ОГ (площадь 197,04 мм², скорость ОЦД 13,14 мм/с) и 3Г (площадь 615,89 мм², скорость ОЦД 21,71 мм/с)

Fig. 2. SKG of a patient with isolated mild traumatic brain injury (without acubarotrauma) with open (area 197.04 mm², COP speed 13.14 mm/s) and closed (area 615.89 mm², COP speed 21.71 mm/s) eyes

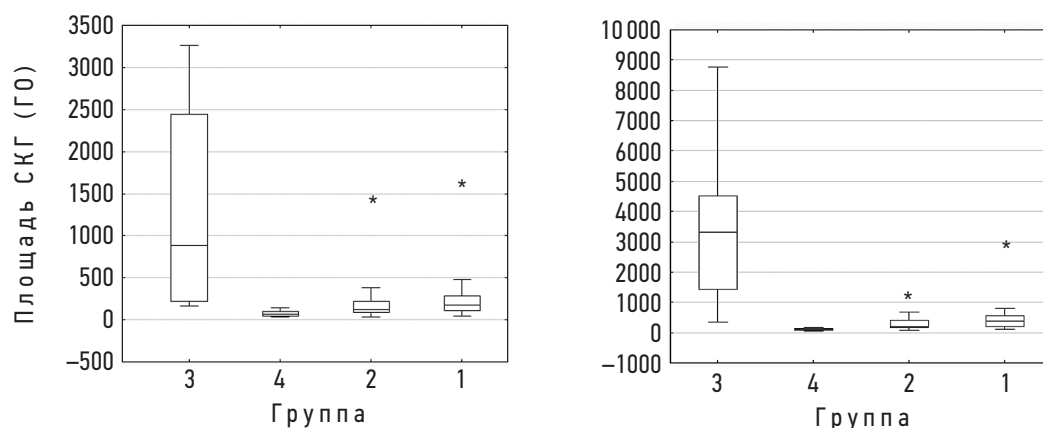


Рис. 3. Достоверно значимые различия площади СКГ между всеми исследуемыми группами и группой контроля ($p < 0,05$) с ГО и ГЗ

Fig. 3. Significantly significant differences in the area of the statokinesigram between all study groups and the control group ($p < 0.05$) with open (OE) and closed (CE) eyes

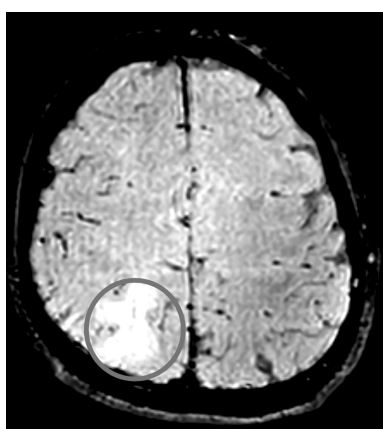


Рис. 4. МРТ головного мозга в режиме SWI/SWAN пациента с ушибом головного мозга легкой степени. Кругом отмечен контузионный очаг 2-го типа в теменной доле справа. Диффузных микрокровоизлияний не обнаружено

Fig. 4. MRI of the brain in SWI/SWAN mode of a patient with mild brain injury. A type 2 contusion lesion in the parietal lobe on the right is marked in red. No diffuse microbleeds were detected

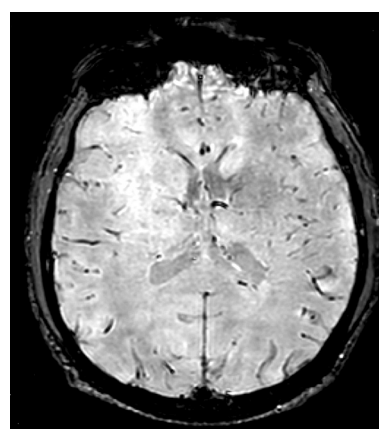


Рис. 5. МРТ головного мозга в режиме SWI/SWAN пациента с сотрясением головного мозга. Диффузных микрокровоизлияний не обнаружено

Fig. 5. MRI of the brain in SWI/SWAN mode of a patient with a concussion. No diffuse microbleeds were detected

Нежелательные явления. Нежелательных явлений не наблюдалось.

Обсуждение основного результата исследования. Изменения неврологического статуса в виде наличия рассеянной органической симптоматики у пациентов с сотрясением головного мозга и негрубых очаговых симптомов у пациентов с легкой ЧМТ вследствие воздействия взрыва согласуются с данными других исследований, описаны во многих учебниках и научных публикациях. Это подтверждает правомочность постановки диагноза и правильность распределения пациентов по исследуемым группам. Единичные органические симптомы у пациентов с акубаротравмой, вероятно, возникли не вследствие взрывной травмы (например, снижение брюшных рефлексов у пациентов с избыточной подкожно-жировой клетчаткой), а, вероятно, являлись признаками церебрастении, что нередко наблюдается в условиях ведения боевых действий.

Результаты нейропсихологического тестирования показали ухудшение регуляторных функций, внимания, скорости мыслительных процессов в группе с легкой ЧМТ, причем более выраженные при ее сочетании с акубаротравмой. Отсутствие достоверных различий между группами 1 и 3 при выполнении теста слежения части «Б» может быть связано с плохим знанием алфавита у всех обследуемых, на что при выполнении теста обращали внимание респонденты.

По данным стабилметрического исследования отмечались достоверно наихудшие результаты в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2. Это может свидетельствовать о диффузном воздействии факторов взрыва (в первую очередь ударной взрывной волны) на систему поддержания равновесия у пациентов как с повреждением головного мозга, так и без него. Исследуемые группы достоверно различались по скорости ОЦД и площади СКГ. При увеличении амплитуды колебаний и их частоты скорость движения ОЦД будет возрастать, а площадь СКГ увеличиваться, что станет свидетельством выраженной постуральной неустойчивости пациентов.

КТ головы помогла уточнить диагноз и верно распределить пациентов по исследуемым группам.

Выполнение МРТ головного мозга пациентам, подвергшимся воздействию взрыва, часто невозможно из-за наличия у них металлических осколков в теле. МРТ выполнялась на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Возможно, относительно низкая разрешающая способность по сравнению с томографом 3Т послужила причиной недиагностированных диффузных микрокровоизлияний в веществе головного мозга у пациентов с легкой ЧМТ вследствие воздействия взрыва. Однако отсутствие изменений по данным МРТ, в том числе с использованием импульсной последовательности SWI/SWAN (взвешенной по магнитной восприимчивости), может свидетельствовать и о наличии протекторных свойств средств индивидуальной бронезащиты (шлема) при воздействии на организм факторов взрыва.

Ограничения исследования. Ограничением исследования могло стать наличие инородных предметов металлической плотности в теле пациентов исследуемых групп, что привело бы к невозможности выполнения МРТ головного мозга некоторым обследуемым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ухудшение стабилметрических параметров при взрывной травме может свидетельствовать о диффузном повреждении вестибулярной системы, головного мозга и его мультисенсорной интегративной функции, приводящем к постуральной неустойчивости. При сочетании легкой ЧМТ вследствие взрыва и акубаротравмы исследуемые параметры стабилметрии достоверно ухудшаются по сравнению с другими группами лиц с травмой, отражая деафферентацию и дезинтеграцию деятельности головного мозга. Сочетание легкой ЧМТ с акубаротравмой может свидетельствовать о более высокоэнергетическом воздействии на таких пациентов и общем суммарном вкладе в клиническую картину обоих этих состояний. Оценка равновесия при воздействии факторов взрыва может стать дифференциально-диагностическим критерием между здоровыми, пациентами с акубаротравмой и легкой ЧМТ. Это диктует необходимость разработки прикладного простого метода или алгоритма оценки устойчивости пациентов с легкой ЧМТ вследствие воздействия взрыва.

КТ является «золотым стандартом» и необходимым исследованием для определения степени тяжести повреждения головного мозга и определения дальнейшей маршрутизации таких пациентов.

Выполнение МРТ головного мозга является дополнительным методом исследования при травме головы и при возможности, а также при отсутствии противопоказаний должно выполняться всем пациентам с подозрением на ЧМТ. Это позволит получить дополнительную информацию и уточнить диагноз, а также верно выбрать лечебную тактику.

Современные средства индивидуальной бронезащиты предохраняют от воздействия различных факторов взрыва, в том числе, вероятно, и от ударной взрывной волны, что косвенно подтверждается отсутствием изменений по данным МРТ головного мозга.

Таким образом, к основным клинико-инструментальным характеристикам легкой ЧМТ вследствие воздействия ударной взрывной волны можно отнести более выраженную неустойчивость, находящую свое отражение в стабилметрических показателях (в первую очередь увеличение скорости ОЦД), нарушение когнитивных функций (регуляторных функций, внимания, скорости мыслительных процессов).

ЧМТ вследствие взрыва является важным вопросом военной медицины и имеет большое социально-экономическое значение, которое обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной темы для разработки оптимального алгоритма обследования подобных пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.О. Никишин — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста, клиническое (неврологическое) обследование, стабилметрическое исследование, анализ полученных данных; И.В. Литвиненко — концепция и дизайн исследования, написание текста, внесение окончательной правки; Н.В. Цыган — дизайн исследования, внесение правки; М.М. Одинак — концепция исследования, внесение правки; К.М. Наумов — обзор литературы, внесение правки; С.Ю. Голохвастов — анализ полученных данных; А.Ф. Иволгин — сбор материалов; Т.Т. Жирнова — выполнение магнитно-резонансной томографии, анализ полученных изображений.

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

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

Этическая экспертиза. Проведена в рамках диссертационного исследования на заседании этического комитета 19.12.2023 г. (выписка из протокола № 286 очередного заседания независимого Этического комитета при ВМедА им. С.М. Кирова).

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: V.O. Nikishin — concept and design of the study, collection and processing of materials, writing of the text, clinical (neurological) examination, stabilometric study, analysis of the data obtained; I.V. Litvinenko — concept and design of the study, writing of the text, making final edits; N.V. Tsygan — design of the study, making edits; M.M. Odinak — research concept, making edits; K.M. Naumov — literature review, making edits; S.Y. Golokhvas-tov — analysis of the obtained data; A.F. Ivolgin — collection of materials; T.T. Zhirnova — performing magnetic resonance imaging, analysis of the obtained images.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethical expertise. It was conducted as part of a dissertation research at a meeting of the Ethics Committee on 12/19/2023 (extract from Protocol N 286 of the regular meeting of the Independent Ethics Committee at the S.M. Kirov Military Medical Academy of Economics).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сабиров Д.М., Росстальная А.Л., Махмудов М.А. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма // Вестник экстренной медицины. 2019. Т. 12, № 2. С. 61–66. EDN: SBLVSI
2. 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. EDN: ZLUUQK doi: 10.17816/rmmar611153
3. Rusnak M. Traumatic brain injury: giving voice to a silent epidemic // Nat. Rev. Neurol. 2013. Vol. 9. P. 186–187. doi: 10.1038/nrneurol.2013.38
4. Rubiano A.M., Carney N., Chesnut R., Puyana J.C. Global neurotrauma research challenges and opportunities // Nature. 2015. Vol. 527. P. 193–197. doi: 10.1038/nature16035
5. Khan A., Prince M., Brayne C., Prina A.M. Lifetime prevalence and factors associated with head injury among older people in low and middle income countries: a 10/66 study // PLoS One. 2015. Vol. 10. P. e0132229. doi: 10.1371/journal.pone.0132229
6. Dewan M.C., Rattani A., Gupta S., et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury // Journal of neurosurgery. 2018. Vol. 130, N 4. P. 1080–1097. doi: 10.3171/2017.10.JNS17352
7. Dengler B.A., Agimi Y., Stout K., et al. Epidemiology, patterns of care and outcomes of traumatic brain injury in deployed military settings: Implications for future military operations // J. Trauma Acute Care Surg. 2022. Vol. 93, N. 2. P. 220–228. doi: 10.1097/TA.0000000000003497
8. Exline J.E. Targeting the Subacute Progression of Hippocampal Cellular Senescence Following Repetitive Mild Traumatic Brain Injury: doctoral dissertation. Loyola: University Chicago, 2023.
9. Kobeissy F.H., ed. Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2015.
10. Литвиненко И.В., Наумов К.М., Лобзин В.Ю., и др. Черепно-мозговая травма как фактор риска болезни Альцгеймера и возможности патогенетической терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024. Т. 124, № 1. С. 45–54. EDN: FJEDCR doi: 10.17116/jnevro202412401145
11. Posis A.I.B., Alcaraz J.E., Parada H. Jr., et al. Association Between Traumatic Brain Injury and Cognitive Decline Among Middle-to-Older Aged Men in the Vietnam Era Twin Study of Aging // Neurotrauma Reports. 2024. Vol. 5, N. 1. P. 563–573. doi: 10.1089/neur.2024.003
12. Lennon M.J., Brooker H., Creese B., et al. Lifetime traumatic brain injury and cognitive domain deficits in late life: the PROTECT-TBI cohort study // J. Neurotrauma. 2023. Vol. 40, N 13–14. P. 1423–1435. doi: 10.1089/neu.2022.0360
13. Chapman J.C., Diaz-Arrastia R. Military traumatic brain injury: a review // Alzheimers Dement. 2014. Vol. 10, Suppl. 3. P. 97–104. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.012

14. Kim E., Seo H.G., Lee H.H., et al. Altered white matter integrity after mild to moderate traumatic brain injury // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, N. 9. P. 1318. doi: 10.3390/jcm8091318
15. Hadi Z., Mahmud M., Seemungal B. Brain mechanisms explaining postural imbalance in traumatic brain injury: a systematic review // *Brain Connectivity.* 2024. Vol. 14, N 3. P. 144–177. doi: 10.1089/brain.2023.00
16. Hageman G., Hof J., Nihom J. Susceptibility-Weighted MRI and Microbleeds in Mild Traumatic Brain Injury: Prediction of Posttraumatic Complaints? // *Eur. Neurol.* 2022. Vol. 85, N. 3. P. 177–185. doi:10.1159/000521389
17. Скворцов Д.В. Стабилометрическое исследование. М.: Маска, 2010. EDN: QKTHYN

18. 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 // *Front. Neurol.* 2022. Vol. 13. P. 897454. doi: 10.3389/fneur.2022.897454
19. Михайленко А.А., Одинак М.М., Литвиненко И.В., и др. Неврологическая симптоматика в остром периоде сотрясения головного мозга // *Неврологический журнал.* 2015. Т. 20, № 3. С. 29–36. EDN: UDRMUH
20. Клинические рекомендации от 13.05.2022 г. «Очаговая травма головного мозга». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/732_1

REFERENCES

1. Sabirov DM, Rosstalnaya AL, Makhmudov MA. Epidemiological features of traumatic brain injury. *Bulletin of Emergency Medicine.* 2019;12(2):61–66 (In Russ.) EDN: SBLVSI
2. Nikishin VO, Litvinenko IV, Naumov KM. Features of blast-induced traumatic brain injury. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2023;42(4):451–458. (In Russ.) EDN: ZLUUQK doi:10.17816/rmmar61115
3. Rusnak M. Traumatic brain injury: giving voice to a silent epidemic. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:186–187. doi: 10.1038/nrneurol.2013.38
4. Rubiano AM, Carney N, Chesnut R, Puyana JC. Global neurotrauma research challenges and opportunities. *Nature.* 2015;527:193–S197. doi: 10.1038/nature16035
5. Khan A, Prince M, Brayne C, Prina AM. Lifetime prevalence and factors associated with head injury among older people in low and middle income countries: a 10/66 study. *PLoS One.* 2015;10: e0132229. doi: 10.1371/journal.pone.0132229
6. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery.* 2018;130(4):1080–1097. doi: 10.3171/2017.10.JNS17352
7. Dengler BA, Agimi Y, Stout K, et al. Epidemiology, patterns of care and outcomes of traumatic brain injury in deployed military settings: Implications for future military operations. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;93(2):220–228. doi: 10.1097/TA.0000000000003497
8. Exline JE. *Targeting the Subacute Progression of Hippocampal Cellular Senescence Following Repetitive Mild Traumatic Brain Injury:* [doctoral dissertation]. Loyola: University Chicago; 2023.
9. Kobeissy FH, ed. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015.
10. Litvinenko IV, Naumov KM, Lobzin VYu, et al. Traumatic brain injury as risk factor of Alzheimer's disease and possibilities of pathogenetic therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(1): 45–54. (In Russ.) EDN: FJEDCR doi: 10.17116/jnevro202412401145
11. Posis AIB, Alcaraz JE, Parada H Jr, et al. Association Between Traumatic Brain Injury and Cognitive Decline Among Middle-to-Older Aged Men in the Vietnam Era Twin Study of Aging. *Neurotrauma Reports.* 2024;5(1):563–573. doi: 10.1089/neur.2024.003
12. Lennon MJ, Brooker H, Creese B, et al. Lifetime traumatic brain injury and cognitive domain deficits in late life: the PROTECT-TBI cohort study. *J Neurotrauma.* 2023;40(13–14):1423–1435. doi: 10.1089/neu.2022.0360
13. Chapman JC, Diaz-Arrastia R. Military traumatic brain injury: a review. *Alzheimers Dement.* 2014;10(3 Suppl):97–104. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.012
14. Kim E, Seo HG, Lee HH, et al. Altered white matter integrity after mild to moderate traumatic brain injury. *J Clin Med.* 2019;8(9):1318. doi: 10.3390/jcm8091318
15. Hadi Z, Mahmud M, Seemungal B. Brain mechanisms explaining postural imbalance in traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Connectivity.* 2024;14(3):144–177. doi: 10.1089/brain.2023.00
16. Hageman G, Hof J, Nihom J. Susceptibility-Weighted MRI and Microbleeds in Mild Traumatic Brain Injury: Prediction of Posttraumatic Complaints? *Eur Neurol.* 2022;85(3):177–185. doi:10.1159/000521389
17. Skvortsov DV. Stabilometric study. М.: Маска; 2010. (In Russ.) EDN: QKTHYN
18. 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. *Front Neurol.* 2022;13:897454. doi: 10.3389/fneur.2022.897454
19. Michaylenko AA, Oдинак MM, Litvinenko IV, et al. Neurological symptoms in acute period of brain concussion. *Neurological Journal.* 2015;20(3):29–36. (In Russ.) EDN: UDRMUH
20. Clinical recommendations from 13.05.2022 г. "Ochagovaya travma golovnoy mozga" Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/732_1 (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

*Василий Олегович Никишин, врач-невролог; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0009-0009-1239-9796; eLibrary SPIN: 9295-5923; Scopus Author ID: 57202361039; ResearcherID: JFK-5264-2023; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

AUTHORS' INFO

*Vasily O. Nikishin, MD; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0009-0009-1239-9796; eLibrary SPIN: 9295-5923; Scopus Author ID: 57202361039; ResearcherID: JFK-5264-2023; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Scopus Author ID: 37066611200; ResearcherID: H-9132-2016

Мирослав Михайлович Одинак, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732; Scopus Author ID: 7003327776; ResearcherID: I-6024-2016

Константин Михайлович Наумов, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-7039-2423; eLibrary SPIN: 3996-2007; Scopus Author ID: 8390739200; ResearcherID: I-8567-2016

Сергей Юрьевич Голохвастов, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-5316-4832; eLibrary SPIN: 2515-2435; Scopus Author ID: 35795190600

Александр Федорович Иволгин, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-8849-680X; eLibrary SPIN: 3853-0450; Scopus Author ID: 57211353929

Татьяна Таймуразовна Жирнова, врач-рентгенолог; ORCID: 0009-0009-0604-3953

AUTHORS' INFO

Igor' V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

Nikolay V. Tsygan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Scopus Author ID: 37066611200; ResearcherID: H-9132-2016

Miroslav M. Odinak, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732; Scopus Author ID: 7003327776; ResearcherID: I-6024-2016

Konstantin M. Naumov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0001-7039-2423; eLibrary SPIN: 3996-2007; Scopus Author ID: 8390739200; ResearcherID: I-8567-2016

Sergei Yu. Golokhvastov, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-5316-4832; eLibrary SPIN: 2515-2435; Scopus Author ID: 35795190600

Aleksandr F. Ivolgin, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-8849-680X; eLibrary SPIN: 3853-0450; Scopus Author ID: 57211353929

Tatiana T. Zhirnova, MD; ORCID: 0009-0009-0604-3953

УДК 616-009.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636668>

Характеристики нарушений сна у лиц, работающих в условиях ультравысоких широт Арктического региона, и возможности их немедикаментозной коррекции в период полярного дня

К.М. Наумов¹, Ю.Е. Рубцов¹, С.А. Кузнецов², А.В. Жданов², К.А. Колмакова¹¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;² Медицинская служба Северного флота, Североморск, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В настоящее время наблюдается все большее расширение зон интересов России в Арктическом регионе с увеличением количества специалистов различного профиля, работающих в условиях высоких и ультравысоких широт на длительной основе. В этих условиях человек подвергается постоянному воздействию негативных факторов Севера, оказывающих влияние как на эффективность его профессиональной деятельности, так и состояние его здоровья. Негативные факторы носят в том числе и сезонный характер, связанный с особенностями и сменой периодов Полярный день — Полярная ночь. Одним из таких важных факторов являются нарушения сна, оказывающие негативное влияние на эффективность профессиональной деятельности, краткосрочные и долгосрочные изменения в состоянии здоровья. Большинство исследований посвящено нарушениям сна в условиях высоких широт в период Полярной ночи.

Цель: изучение особенностей нарушений сна у лиц, работающих в условиях ультравысоких широт Арктического региона в период Полярного дня и разработка методов их коррекции.

Материалы и методы. В рамках реализации цели исследования было обследовано 208 человек, работающих вахтовым методом на острове Земля Александры архипелага Земля Франца-Иосифа в период Полярного дня. Исследование проводилось путем расширенного опроса, о качестве сна и использованием опросника для оценки тяжести бессонницы и шкалы дневной сонливости.

Результаты. По результатам обследования характерными нарушениями сна для периода полярного дня явились трудности засыпания и поддержания сна (поверхностный сон с частыми пробуждениями), раннее пробуждение, дневная (послеобеденная) сонливость. При этом большинство обследуемых отмечали сезонность данных жалоб, связанную с периодом полярного дня. Установлено, что наиболее выраженные и стойкие нарушения сна выявляются у лиц в период их пребывания в Арктической зоне с 1-го по 3-й и после 10-го года. Выявлены факторы, поддерживающие нарушения сна (социальная и информационная депривация (отсутствие доступа к интернет-ресурсам, ограниченная связь с материком и т. п.); гиподинамия; нерегулярный график суточных вахт, необходимость выполнения дополнительных работ; монотонность работы; воздействие низких температур).

Заключение. Предложены методы немедикаментозной коррекции, показавшие высокую эффективность.

Ключевые слова: Арктика; Земля Франца-Иосифа; инсомния; нарушения сна; полярный день; ультравысокие широты, Крайний Север.

Как цитировать

Наумов К.М., Рубцов Ю.Е., Кузнецов С.А., Жданов А.В., Колмакова К.А. Характеристики нарушений сна у лиц, работающих в условиях ультравысоких широт Арктического региона, и возможности их немедикаментозной коррекции в период полярного дня // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 439–445. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636668>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636668>

Characteristics of sleep disorders in persons working in conditions of ultra-high latitudes of Arctic region and possibility of their non-drug correction during Polar Day

Konstantin M. Naumov¹, Yuri E. Rubtsov¹, Sergey A. Kuznetsov²,
Andrey V. Zhdanov², Kristina A. Kolmakova¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Medical Service of the Northern Fleet, Severomorsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, there is an increasing expansion of Russia's areas of interest in the Arctic region with an increase in the number of specialists of various profiles working in high and ultra-high latitudes on a long-term basis. Modern technologies effectively solve the problems of improving everyday life, reducing the influence of negative factors of the North, which makes it possible to increase the number of employees and expand the range of tasks they perform. At the same time, in these conditions, a person is constantly exposed to negative factors of the North, which affect both the effectiveness of his professional activity and his state of health. Negative factors are also seasonal in nature, associated with the peculiarities and change of the periods Polar Day — Polar Night. One of these important factors is sleep disorders, which have a negative impact on the effectiveness of professional activities, short-term and long-term changes in health. Most studies have focused on sleep disturbances in high latitude environments during the Polar Night period.

AIM: The aim of the work was to study the features of sleep disorders in people working in ultra-high latitudes of the Arctic region during the Polar Day and to develop methods for their correction.

MATERIALS AND METHODS: As part of the goal of the study, 208 people working on a rotational basis on the island of Alexandra Land of the Franz Josef Land archipelago during the Polar Day were examined. The study was conducted through an extended survey on sleep quality and the use of a questionnaire to assess the severity of insomnia and the daytime sleepiness scale.

RESULTS: According to the results of the examination, typical sleep disturbances for the polar day period were: difficulty falling asleep, difficulty maintaining sleep (superficial sleep with frequent awakenings), early awakening, daytime (afternoon) sleepiness. At the same time, most of the subjects noted the seasonality of these complaints associated with the Polar Day period. It was revealed that the most pronounced and persistent sleep disorders are detected in persons during their stay in the Arctic zone from 1 to 3 years and after 10 years of work, which is associated in the first case with the formation of adaptation mechanisms, in the second — with their exhaustion. Factors supporting sleep disorders were identified (social and information deprivation (lack of access to Internet resources, limited communication with the mainland, etc.); physical inactivity; irregular daily shift schedule, the need to perform additional work, monotony of work, exposure to low temperatures).

CONCLUSION: Non-drug correction methods have been proposed that have shown high efficacy.

Keywords: Arctic; Far North; Franz Josef Land; insomnia; Polar Day; sleep disorders; ultra-high latitudes.

To cite this article

Naumov KM, Rubtsov YuE, Kuznetsov SA, Zhdanov AV, Kolmakova KA. Characteristics of sleep disorders in persons working in conditions of ultra-high latitudes of Arctic region and possibility of their non-drug correction during Polar Day. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):439–445. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636668>

Received: 02.10.2024

Accepted: 19.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636668>

北极极高纬度地区工作人群的睡眠障碍特征及极昼期间非药物干预的可能性

Konstantin M. Naumov¹, Yuri E. Rubtsov¹, Sergey A. Kuznetsov²,
Andrey V. Zhdanov², Kristina A. Kolmakova¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Medical Service of the Northern Fleet, Severomorsk, Russia

摘要

背景。随着俄罗斯在北极地区利益范围的扩大，从事长期高纬度和极高纬度工作的各类专业人员数量不断增加。在这种条件下，人们持续受到北方地区不利因素的影响，这不仅降低了职业活动的效率，还对健康状况造成了负面影响。这些不利因素具有明显的季节性特征，与极昼和极夜的交替密切相关。睡眠障碍是其中一个重要问题，其不仅影响职业活动效率，还对短期和长期健康产生不利影响。然而，大多数研究集中于极夜期间的睡眠障碍问题。

研究目的。研究极昼期间在北极极高纬度地区工作的人员的睡眠障碍特征，并开发有效的非药物干预方法。

材料和方法。在研究框架下，调查了208名在极昼期间轮班工作的亚历山德拉岛（弗朗茨·约瑟夫地群岛）人员。研究通过扩展问卷进行，包括睡眠质量评估、失眠严重程度评估量表和日间嗜睡量表。

结果。研究结果显示，极昼期间的典型睡眠障碍包括入睡困难、睡眠维持障碍（浅眠和频繁醒来）、早醒以及日间嗜睡（尤其在下午）。大多数受访者指出，这些问题具有季节性特征，与极昼期间的环境条件密切相关。研究发现，最显著和持续的睡眠障碍多发生在北极地区工作1至3年以及超过10年的个体中。睡眠障碍的促进因素包括社会和信息剥夺（如缺乏互联网接入、与大陆联系有限等）、体力活动不足、不规律的轮班工作、额外工作负担、工作单调性及低温影响。

结论。提出了多种具有高效性的非药物干预方法，适用于缓解极昼期间的睡眠障碍问题。

关键词：北极；弗朗茨·约瑟夫地群岛；失眠；睡眠障碍；极昼；极高纬度；远北地区。

To cite this article

Naumov KM, Rubtsov YuE, Kuznetsov SA, Zhdanov AV, Kolmakova KA. 北极极高纬度地区工作人群的睡眠障碍特征及极昼期间非药物干预的可能性. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):439–445. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636668>

Received: 02.10.2024

Accepted: 19.10.2024

Published: 15.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Изменения климата и расширение возможностей освоения Арктической зоны, пристальное внимание со стороны других стран, открыто декларирующих свои интересы к освоению как ресурсов, так и логистических маршрутов, определяют важность и необходимость освоения данных территорий, что отражено в Указе Президента Российской Федерации от 26.10.2020 г. № 645. Это предполагает увеличение количества специалистов различного профиля, работающих на долгосрочной основе. Современные технологии строительства, использование современных материалов для производства одежды и экипировки меняют традиционно сложившиеся условия труда в Арктическом регионе, повышая возможности автономного пребывания в условиях высоких и ультравысоких широт. С другой стороны, экстремальные природно-климатические условия, низкий уровень развития транспортной инфраструктуры (получивший название «терроризм расстоянием») определяют необходимость развития и улучшения медицинского сопровождения как жителей северных регионов, так и приезжих специалистов (так называемых мигрантов), работающих в этих сложных условиях. Строительство уникальных жилых комплексов, позволяющих организовать комфортное размещение работников в условиях искусственного микроклимата, не только дают возможность увеличивать количество работников на объектах, но и существенно меняют механизмы формирования новых динамических стереотипов в процессе адаптации людей к условиям Арктической зоны. К настоящему времени исследователями накоплено большое количество данных об особенностях функционирования в Заполярье как коренных жителей, так и приезжих. В то же время практически отсутствуют данные о течении адаптационных процессов у лиц, проживающих и работающих в условиях ультравысоких широт с уникальными и агрессивными в отношении человека эколого-климатическими условиями. Изучение состояния здоровья этих лиц позволит не только расширить знания о функционировании человеческого организма в условиях ультравысоких широт, разработать методы эффективной ранней диагностики заболеваний различных органов и систем, но и сформировать методы их профилактики и поддержания работоспособности специалистов различного профиля.

Важную роль в адаптационных процессах играют структуры вегетативной нервной системы, обеспечивающие эффективное прохождение акклиматизации [1]. Раннее выявление срыва адаптации к климатическим условиям, так называемого дезадаптационного невроза, позволит предотвратить снижение эффективной работоспособности у специалистов различного профиля, а также развитие заболеваний в отсроченной перспективе. В качестве одного из интегральных показателей, характеризующих эффективность и стойкость адаптации к условиям жизни и работы в условиях ультравысоких широт,

целесообразно рассматривать устойчивость системы сон-бодрствование.

Сон является одной из важнейших потребностей организма. Его регулярность и качество определяют эффективность работы как органов и систем организма, так и когнитивных функций. Нарушения сна, и в частности инсомния, оказывают негативное влияние на состояние здоровья человека, его социальное благополучие и эффективность труда [2]. Структура сна тесно связана с функциями вегетативной нервной системы, а его нарушения приводят к нарушениям в последней, проявляющимся как ранними, так и отсроченными реакциями, которые в том числе могут нарушать процессы адаптации к условиям Арктической зоны [3]. Встречаемость инсомнии в популяции оценивается в 9–15 %. Большое значение имеет высокая коморбидность инсомнии с заболеваниями других органов и систем. Так, частота ишемической болезни сердца у пациентов с инсомнией выше в 2 раза, неврологических заболеваний — в 4,6 раза [4]. Большое значение эффективность сна имеет для воинских контингентов и операторов, выполняющих работу по гибкому графику, особенно с чередованием дневных и ночных смен, ограничениями продолжительности сна, испытывающих повышенные физические и/или психические нагрузки, работающие в условиях воздействия неблагоприятных геофизических факторов окружающей среды. При этом необходимо учитывать сезонность, поскольку в периоды полярного дня и полярной ночи структура нарушений будет разная, что требует более внимательного изучения и поиска методов коррекции.

Цель — выявить основные характеристики нарушений сна у лиц, работающих в ультравысоких широтах Арктического региона в условиях полярного дня, и разработать методы их немедикаментозной коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 208 человек, работающих вахтовым методом на острове Земля Александры архипелага Земля Франца-Иосифа (ЗФИ) в период с мая по июнь (полярный день). Все обследуемые были мужского пола. Средний возраст — $30,7 \pm 6,8$ лет. Стаж работы в Арктическом регионе — от 1 мес до 26 лет. Срок пребывания на острове на момент осмотра — от 1 до 12 мес. По результатам неврологического осмотра достоверных данных за острую неврологическую патологию получено не было.

Проводилась оценка жалоб на нарушения сна. Для оценки и объективизации нарушений сна использовались шкалы ISI и шкала сонливости Эпворса. Шкала ISI (Insomnia Severity Index) — опросник для оценки тяжести бессонницы — состоит из 7 пунктов, которые оценивают тяжесть нарушения сна за последние 2 нед. Каждый пункт оценивается по пятибалльной шкале, а общий балл указывает на тяжесть бессонницы. ISI широко используется в клинических и исследовательских учреждениях,

поскольку является кратким и простым в применении и может предоставить ценную информацию для диагностики и планирования лечения.

Шкала дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) — тест, разработанный в 1990 г. сомнологом Murray Johns (Мельбурн, Австралия). Методика применяется для оценки дневной сонливости и позволяет произвести ее балловую обработку, объективизируя степень выраженности. Также она может быть использована для оценки эффективности лечения чрезмерной дневной сонливости. Тест состоит из 8 пунктов, каждый из которых предлагает обследуемому оценить вероятность засыпания в различных повседневных ситуациях по 4-балльной шкале.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во время обследования основными жалобами у обследованных лиц являлись нарушения сна, снижение мотивации к работе, раздражительность, ощущение упадка сил, боль в шейном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Таким образом, можно выделить жалобы, связанные с гиподинамией и характером выполняемых работ в спецодежде, дисгармоничными психологическими реакциями и воздействием негативных факторов Севера. Судя по результатам обследования, характерными нарушениями сна для периода полярного дня были трудности засыпания и поддержания сна (поверхностный сон с частыми пробуждениями), раннее пробуждение, дневная (послеобеденная) сонливость.

При этом в большинстве случаев обследуемые отмечали сезонность данных жалоб, связанную с периодом полярного дня (табл. 1).

По шкале оценки тяжести бессонницы были выделены следующие группы: без жалоб на сон (0–1 балл) — 42 человека (20,2 %); имеющие неудовлетворенность сном, но не имеющие бессонницы (2–6 баллов) — 70 (33,6 %); с субклинической бессонницей (7 баллов) — 10 (4,8 %); имеющих подпороговую бессонницу (8–14 баллов) — 62 (29,8 %); клиническую бессонницу (15–21 балл) — 18 (8,6 %) и 6 человек с бессонницей тяжелой степени (22 балла и выше).

Средний возраст обследованных группы 1, не имевших жалоб на нарушения сна, составил $30 \pm 6,9$ лет. Стаж проживания в Арктической зоне составил более 2 лет ($7,04 \pm 2,10$), из них стаж работы на архипелаге

ЗФИ — $1,9 \pm 0,9$ года. Срок непрерывного пребывания на ЗФИ составил $6,1 \pm 3,6$ мес. При оценке данной группы по шкале дневной сонливости Эпворта средний балл составил $4,2 \pm 2,6$. В группу 2 вошли лица, предъявлявшие жалобы на трудности с засыпанием, частые пробуждения и раннее пробуждение. Средний возраст в этой группе составил $29,7 \pm 6,4$ лет. Стаж проживания в Арктической зоне был очень разным — от 1 мес до 33 лет ($8,4 \pm 8,1$ лет). Стаж работы на ЗФИ — $1,9 \pm 1,6$ года. Срок непрерывного пребывания на ЗФИ — от 2 нед до 8 мес ($4,1 \pm 2,4$ мес). При оценке данной группы по шкале дневной сонливости Эпворта средний балл — $6,5 \pm 3,9$. Средний возраст обследованных в группе 3, имевших субклиническую бессонницу (7 баллов по шкале ISI), — $33,8 \pm 3,1$ лет. Стаж проживания в Арктической зоне — от 1 года до 13 лет ($6,0 \pm 5,2$ лет), на ЗФИ — $2,6 \pm 1,1$ года со сроком непрерывного нахождения на острове $6,6 \pm 1,5$ мес. Также пациенты в данной группе имели дневную сонливость ($6,8 \pm 3,1$ баллов). Средний возраст обследованных лиц группы 4, имевших подпороговую бессонницу (8–14 баллов), — $30,8 \pm 7,3$ лет. Стаж проживания в Арктической зоне — от 1 до 41 года, на ЗФИ — $3,1 \pm 1,8$ года, срок непрерывного пребывания на ЗФИ — $4,7 \pm 3,0$ мес. При оценке данной группы по шкале дневной сонливости Эпворта средний балл — $7,0 \pm 3,2$ баллов. Средний возраст обследованных лиц группы 5 с клинической бессонницей (15–21 балл) — $30,2 \pm 7,8$ лет. Время проживания в Арктическом регионе — от 1 года до 14 лет ($5,5 \pm 4,2$ лет), работы на ЗФИ — $4,3 \pm 1,9$ мес, непрерывного пребывания на острове — $3,9 \pm 2,5$ мес. Данные по шкале дневной сонливости составили $5,5 \pm 3,4$ балла. Средний возраст в группе лиц с тяжелой бессонницей (группа 6) составил $29,5 \pm 9,1$ лет. При этом стаж работы в Арктической зоне — $0,75 \pm 0,3$ года; стаж работы на ЗФИ — $0,6 \pm 0,5$; непрерывное время пребывания на острове — $2,5 \pm 0,7$ мес. Отдельно следует отметить, что в данной группе были лица, родившиеся и проживавшие в средней полосе РФ и южнее. По шкале дневной сонливости значения составили $11,7 \pm 2,1$ балла (табл. 2).

При опросе основными причинами развития нарушений сна обследуемые указали: пребывание в условиях ЗФИ, нерегулярный график суточных вахт, необходимость выполнения дополнительных работ, монотонность работы, ограниченность социального общения и регулярной связи с родственниками.

В процессе обследования был проведен анализ факторов, которые могут приводить к нарушениям сна, с целью выявления потенциально корректируемых без использования медикаментозных средств и разработки методов их коррекции. Среди них были следующие: недостаточное обеспечение условий сна: недостаточное затемнение помещения, недостаточное увлажнение воздуха в спальном помещении, дневной сон в период послеобеденного отдыха, особенности поведения перед сном, поздний прием пищи, общая гиподинамия.

Таблица 1. Характеристика жалоб на нарушения сна

Table 1. Characteristics of complaints about sleep disorders

Жалобы	%
Трудности с засыпанием	79,1
Трудность поддержания сна	62,3
Раннее пробуждение	58,4
Дневная сонливость	85,3

Таблица 2. Характеристика выделенных групп**Table 2.** Characteristics of the selected groups

Характеристика группы	Группа 1 n = 42	Группа 2 n = 70	Группа 3 n = 10	Группа 4 n = 62	Группа 5 n = 18	Группа 6 n = 6
Средний возраст, лет	30 ± 6,9	29,7 ± 6,4	33,8 ± 3,1	30,8 ± 7,3	30,2 ± 7,8	29,5 ± 9,1
Стаж проживания в Арктическом регионе, лет	7,04 ± 2,1	8,4 ± 8,1	6 ± 5,2	12,6 ± 11,1	5,5 ± 4,2	0,75 ± 0,3
Стаж работы на ЗФИ, лет	1,9 ± 0,9	1,9 ± 1,6	2,6 ± 1,1	3,1 ± 1,8	4,3 ± 1,9	0,6 ± 0,5
Срок непрерывного пребывания на ЗФИ, мес	6,1 ± 3,6	4,1 ± 2,4	6,6 ± 1,5	4,7 ± 3	3,9 ± 2,5	2,5 ± 0,7
Шкала сонливости Эпворта, баллы	4,2 ± 2,6	6,5 ± 3,9	6,8 ± 3,1	7,0 ± 3,2	5,5 ± 3,4	11,7 ± 2,1

Таблица 3. Перераспределение обследованных лиц в группах**Table 3.** Redistribution of examined persons in groups

Характеристика группы	Группа 1 n = 77	Группа 2 n = 73	Группа 3 n = 19	Группа 4 n = 29	Группа 5 n = 8	Группа 6 n = 2
Средний возраст, лет	30,1 ± 5,2	29,7 ± 6,4	32,8 ± 3,1	27,6 ± 6,3	37,2 ± 1,8	23,5 ± 2,1
Стаж проживания в Арктическом регионе, лет	7,6 ± 3,1	5,4 ± 2,1	8,9 ± 3,2	9,6 ± 4,1	13,2 ± 1,2	0,4 ± 0,2
Стаж работы на ЗФИ, лет	1,5 ± 0,7	1,7 ± 1,3	1,6 ± 1,2	3,1 ± 1,7	2,1 ± 1,2	0,3 ± 0,2
Срок непрерывного пребывания на ЗФИ, мес	4,2 ± 1,6	4,1 ± 2,4	6,7 ± 2,5	5,7 ± 3,1	7,2 ± 2,1	0,3 ± 0,2
Шкала сонливости Эпворта, баллы	3,3 ± 2,4	6,5 ± 3,9	6,8 ± 3,1	6,0 ± 3,3	4,3 ± 2,4	12,1 ± 1,1

В целях коррекции модулируемых факторов была разработана программа обучения персонала возможностям улучшения качества сна. Обследуемые были разделены на 4 группы как с целью уменьшения количества человек в одной группе для повышения качества обучения, так и с целью максимального охвата обследуемых, работающих вахтовым методом. Обучение проходило в два этапа: первый теоретический, во время которого обследуемые получали краткие знания о сне, его важности, структуре и необходимых условиях для его поддержания (в частности, обеспечение условий для сна, достаточное затенение и увлажнение помещения, ограничение дневного сна, правильная организация поведения перед сном, регулярная физическая нагрузка). Второй этап — практический, на котором проводилось обучение обследуемых практике мышечной релаксации для снижения уровня активации, устранения мышечного напряжения и навязчивых мыслей, мешающих засыпанию. Оценка эффективности проведенного обучения проводилась через 2 нед после начала обучения. Судя по результатам опроса, 87 % остались довольны обучением и подтвердили улучшение качества сна.

Во всех обследуемых группах был получен хороший результат в виде уменьшения количества баллов по используемым шкалам (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сон является важной физиологической потребностью организма, не только обеспечивающей эффективную активность в период бодрствования, но и оказывающей

замечное негативное влияние на работоспособность и здоровье при его нарушениях. Так, ограничение сна ухудшает способности выполнения физических, а также когнитивных задач, увеличивая количество ошибок и несчастных случаев [5, 6]. Помимо быстрых изменений в производительности ограниченный сон имеет множество долгосрочных негативных последствий для физиологического и психологического здоровья [7]. Физиологические проблемы, связанные с плохим и/или недостаточным сном у военнослужащих, включают ухудшение самооценки общего состояния здоровья, увеличение количества обращений за медицинской помощью и трудопотери, увеличение индекса массы тела и окружности талии, увеличение концентрации воспалительных биомаркеров, повышение частоты инфекционных заболеваний и нарушение углеводного обмена [8]. Кроме того, накопленные данные свидетельствуют о том, что проблемы со сном часто предшествуют и увеличивают риск развития психологических расстройств, включая посттравматическое стрессовое расстройство и депрессию среди воинских контингентов [9]. Все это определяет актуальность изучения характеристик нарушений сна и определение возможностей их коррекции.

Нарушения сна у лиц, работающих в условиях ультра-высоких широт Арктического региона, имеют сезонный характер, определенный климатофизическими факторами, вероятно, связанными с нарушениями циркадных ритмов и развитием несоответствия между циркадными и социальными ритмами (так называемый социальный джетлаг).

Это соотносится с общепринятыми представлениями о наличии сезонных хронотипов, связанных

с десинхронизацией между окружающими условиями и циркадными ритмами организма в условиях полярных широт. На настоящее время исследования по оценке нарушений сна в условиях ультравысоких широт не проводились, а большинство исследований в высоких широтах ориентированы на изучение факторов полярной ночи.

В процессе работы были определены основные факторы, способствующие развитию нарушений сна, которые можно разделить на потенциально корректируемые и некорректируемые. Основными некорректируемыми факторами являются: воздействие комплекса негативных факторов Севера, особенности характера работы (физический труд на улице), суточные дежурства, монотонность, социальная депривация. В то же время существует возможность влияния на потенциально корректируемые факторы, такие как минимизация воздействия на работников низких температур, регулярное питание согласно распорядку дня, регулярные занятия спортом, организация условий для сна (затенение, увлажнение спальных помещений и пр.), использование релаксационных методик.

Особо уязвимыми группами в развитии нарушений сна являются лица, прибывшие в зону ультравысоких широт без периода адаптации в условиях континентальной зоны Арктики, и лица, прожившие в Арктическом регионе более 10 лет. Это может быть связано с особенностями оперативной адаптации в первом случае и перехода стадии устойчивой адаптации в стадию неустойчивой адаптации во втором случае. Характерная для всех групп тенденция к дневной сонливости наиболее вероятно связана с режимом работы — наличием периода послеобеденного отдыха.

Комплексный подход к немедикаментозной коррекции нарушений сна показал свою эффективность и позволил выделить лиц, нуждающихся в углубленном медицинском обследовании, в том числе с целью назначения фармакологических средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пояс ультравысоких широт Арктического региона является зоной высокой дискомфортности для пребывания человека в силу наличия большого количества некорректируемых физических факторов. Современные технологии эффективно решают задачи по улучшению быта, уменьшению влияния негативных факторов Севера, что позволяет увеличивать количество работающих лиц и расширять спектр выполняемых ими задач. Медицинское сопровождение работающих в поясе высоких и ультравысоких широт должно быть направлено на профилактику нарушений процессов адаптации с целью минимизации рисков возможного ухудшения здоровья.

Нарушения сна в условиях полярного дня является актуальной проблемой для работающих в районе ультравысоких широт, а учитывая риски их влияния на состояние

здоровья и эффективность выполняемых задач, требует активной работы по их выявлению.

Высокую эффективность в коррекции нарушений сна показали комплексные немедикаментозные методики, позволяющие не только уменьшить частоту нарушений сна, но и выделить лиц со стойким нарушением сна, которым показано дополнительное медицинское обследование.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. К.М. Наумов — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста; Ю.Е. Рубцов — дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста; С.А. Кузнецов — концепция и дизайн исследования, внесение финальных правок; А.В. Жданов — концепция и дизайн исследования, внесение финальных правок; К.А. Колмакова — обработка материалов, анализ полученных данных, обзор литературы. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза. Все исследования проведены с соблюдением требований биомедицины этики.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: K.M. Naumov — research concept and design, literature review, collection and processing of materials, writing and editing of the text; Yu.E. Rubtsov — research design, literature review, collection and processing of materials, writing and editing of the text; S.A. Kuznetsov — concept and design of the study, making final edits; A.V. Zhdanov — concept and design of the study, making final edits; K.A. Kolmakova — processing of materials, analysis of the obtained data, literature review.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethical expertise. All studies were conducted in compliance with biomedical ethics requirements.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Максимов А.Л., Аверьянова И.В. Сезонные изменения показателей кардиоритма и гемодинамики у постоянных жителей Магаданской области в зависимости от ведущего типа вегетативной регуляции // Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН. 2014. № 3. С. 116–121. EDN: SGFIQV
2. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. № 2. С. 41–51. EDN: YOSOMH
3. Sumi Y., Kadotani H. Sleep Disorders and Autonomic Nervous System Dysfunction // Brain Nerve. 2022. Vol. 74, N 3. P. 279–282. doi: 10.11477/mf.1416202024
4. Lichstein K.L., Taylor D.J., McCrae C.S., et al. Insomnia: Epidemiology and Risk Factors. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Principles and Practice of Sleep Medicine. Fifth Edition. Elsevier Inc., 2010. P. 827–837. doi: 10.1016/B978-1-4160-6645-3.00076-1

REFERENCES

1. Maksimov AL, Averyanova IV. Peculiarities of seasonal variability of heart rate dynamics and hemodynamics in Magadan oblast residents depending on the leading type of vegetative regulation. *Bulletin of the North-East Scientific Center, Russia Academy of Sciences Far East Branch*. 2014;(3):116–121. (In Russ.) EDN: SGFIQV
2. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Neurology and Rheumatology. Supplement to the Journal Consilium Medicum*. 2016;(2):41–51. (In Russ.) EDN: YOSOMH
3. Sumi Y, Kadotani H. Sleep Disorders and Autonomic Nervous System Dysfunction. *Brain Nerve*. 2022;74(3):279–282. doi: 10.11477/mf.1416202024
4. Lichstein KL, Taylor DJ, McCrae CS, et al. Insomnia: Epidemiology and Risk Factors. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Fifth Edition. Elsevier Inc.; 2010:827–837. doi: 10.1016/B978-1-4160-6645-3.00076-1

5. Mysliwiec V., McGraw L., Pierce R. Sleep disorders and associated medical comorbidities in active duty military personnel // Sleep. 2013. Vol. 36, N 2. P. 167–174. doi: 10.5665/sleep.2364
6. Harrison E.M., Glickman G.L., Beckerley S., Taylor M.K. Self-Reported Sleep During U.S. Navy Operations and the Impact of Deployment-Related Factors // Mil. Med. 2017. Vol. 182, Suppl. 1. P. 189–194. doi: 10.7205/MILMED-D-16-00078
7. Luyster F.S., Strollo P.J., Zee P.C., et al. Sleep: A health imperative // Sleep. 2012. Vol. 35, N 6. P. 727–734. doi: 10.5665/sleep.1846
8. Harrison E.M., Schmied E.A., Hurtado S.L., et al. The Development, Implementation, and Feasibility of a Circadian, Light, and Sleep Skills Program for Shipboard Military Personnel (CLASS-SM) // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022. Vol. 19, N 5. P. 3093. doi: 10.3390/ijerph19053093
9. Good C.H., Brager A.J., Capaldi V.F., et al. Sleep in the United States Military // Neuropsychopharmacology. 2020. Vol. 45, N 1. P. 176–191. doi: 10.1038/s41386-019-0431-7

5. Mysliwiec V, McGraw L, Pierce R. Sleep disorders and associated medical comorbidities in active duty military personnel. *Sleep*. 2013;36(2):167–174. doi: 10.5665/sleep.2364
6. Harrison EM, Glickman GL, Beckerley S, Taylor MK. Self-Reported Sleep During U.S. Navy Operations and the Impact of Deployment-Related Factors. *Mil Med*. 2017;182(S1):189–194. doi: 10.7205/MILMED-D-16-00078
7. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, et al. Sleep: A health imperative. *Sleep*. 2012;35(6):727–734. doi: 10.5665/sleep.1846
8. Harrison EM, Schmied EA, Hurtado SL, et al. The Development, Implementation, and Feasibility of a Circadian, Light, and Sleep Skills Program for Shipboard Military Personnel (CLASS-SM). *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3093. doi: 10.3390/ijerph19053093
9. Good CH, Brager AJ, Capaldi VF, et al. Sleep in the United States Military. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):176–191. doi: 10.1038/s41386-019-0431-7

ОБ АВТОРАХ

***Константин Михайлович Наумов**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7039-2423;
eLibrary SPIN: 3996-2007; ResearcherID: I-8567-2016;
Scopus Author ID: 8390739200; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Юрий Евгеньевич Рубцов, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-1865-4251; eLibrary SPIN: 1096-5120;
Scopus Author ID: 57274508000

Сергей Алексеевич Кузнецов; ORCID: 0000-0001-6100-2972

Андрей Александрович Жданов; ORCID: 0000-0002-8840-3415

Кристина Андреевна Колмакова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Konstantin M. Naumov**, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7039-2423;
eLibrary SPIN: 3996-2007; ResearcherID: I-8567-2016;
Scopus Author ID: 8390739200; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Yuri E. Rubtsov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-1865-4251; eLibrary SPIN: 1096-5120;
Scopus Author ID: 57274508000

Sergey A. Kuznetsov; ORCID: 0000-0001-6100-2972

Andrey A. Zhdanov; ORCID: 0000-0002-8840-3415

Kristina A. Kolmakova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088

УДК 595.771:616.993(597)

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar637084>

Комары (Diptera: Culicidae) — переносчики трансмиссивных инфекций в Южном Вьетнаме (материалы весенней экспедиции 2024 г.)

Р.В. Гудков¹, А.И. Соловьев¹, К.В. Козлов¹, Д.В. Овчинников¹, О.В. Мальцев¹, В.С. Сукачев¹,
А.Р. Арюков¹, А.В. Романенко¹, А.И. Ракин¹, Лыонг Тхи Мо², Нгуен Ван Тхань Нам²,
Чан Ван Чыонг², Нгуен Ван Хиеп², Фан Ван Биен³

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

² Южное отделение совместного Российско-Вьетнамского Тропического научно-исследовательского и технологического центра, Хошимин, Вьетнам;

³ Национальный парк Бу За Мап, провинция Бинь Фьюк, Вьетнам

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Кровососущие комары являются переносчиками множества трансмиссивных заболеваний человека, вызываемых вирусами, бактериями, простейшими и гельминтами. Представлены результаты энтомологических исследований, проводимых в соответствии с планом работы Совместного Российско-вьетнамского тропического научно-исследовательского и технологического центра.

Цель: предварительная оценка структуры родового состава переносчиков наиболее актуальных и социально значимых трансмиссивных инфекций на территории Южного Вьетнама в период низкой активности комаров, предшествовавший сезону дождей.

Материалы и методы. Сбор членистоногих проводился в период с 12 по 26 мая 2024 г. в двух регионах Южного Вьетнама: прибрежный биосферный заповедник мангровых зарослей в районе Кан Зьо (Can Gio) города Хошимин, а также территория заповедника Бу За Мап (Bu Gia Map) провинции Бинь Фьюк (Binh Phuoc). Отлов имаго кровососущих двукрылых проводился при помощи эксгаустеров методом «сбора на себе» и с прокормителей, с использованием энтомологических сачков с растений, а также с внутренних и внешних поверхностей жилых и хозяйственных построек. Преимагинальные стадии собирались путем фильтрации проб воды из естественных и искусственных водоемов, пригодных для выплода комаров. Идентификацию членистоногих проводили по морфологическим признакам.

Результаты. Анализ собранного материала в двух регионах Южного Вьетнама показал, что перед началом дождливого сезона среди комаров — переносчиков возбудителей трансмиссивных заболеваний преобладают комары рода *Culex* 90,7 %, на долю комаров родов *Anopheles* и *Aedes* приходится 6,1 и 3,2 % соответственно.

Заключение. Таким образом, анализ полученных данных может свидетельствовать о том, что в регионах Южного Вьетнама видовой состав переносчиков на исходе сухого сезона характеризуется преобладанием комаров рода *Culex*, адаптированных к развитию и сохранению численности в условиях сокращения мест, пригодных для выплода. Изучение механизмов функционирования паразитарных систем с участием кровососущих комаров требует дальнейших исследований с расширением их зоны. Целесообразно проведение энтомологического мониторинга в различных ландшафтно-климатических зонах с учетом непрерывного сезона передачи возбудителей трансмиссивных заболеваний.

Ключевые слова: *Aedes*; *Anopheles*; *Culex*; *Culicidae*; кровососущие комары; малярия; Южный Вьетнам.

Как цитировать

Гудков Р.В., Соловьев А.И., Козлов К.В., Овчинников Д.В., Мальцев О.В., Сукачев В.С., Арюков А.Р., Романенко А.В., Ракин А.И., Мо Л.Т., Нам Н.В.Т., Чыонг Ч.В., Хиеп Н.В., Биен Ф.В. Комары (Diptera: Culicidae) — переносчики трансмиссивных инфекций в Южном Вьетнаме (материалы весенней экспедиции 2024 г.) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 447–455. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar637084>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar637084>

Mosquitoes (Diptera: *Culicidae*) are vectors of vector-borne infections in South Vietnam (materials of the spring expedition 2024)

Roman V. Gudkov¹, Aleksey I. Solov'ev¹, Konstantin V. Kozlov¹, Dmitrii V. Ovchinnikov¹, Oleg V. Mal'tsev¹, Vitaliy S. Sukachev¹, Artyom R. Aryukov¹, Vladimir A. Romanenko¹, Aleksandr I. Rakin¹, Luong Thi Mo², Nguyen Van Thanh Nam², Tran Van Truong², Nguyen Van Hiep², Fan Van Bien³

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Joint Russian-Vietnamese Tropical Research and Technological Center, Southern Branch, Ho Chi Minh City, Vietnam;

³ Bù Gia Mập National Park, Bình Phước province, Vietnam

ABSTRACT

BACKGROUND: Blood-sucking mosquitoes are carriers of many human vector-borne diseases caused by viruses, bacteria, protozoa and helminths. There are the results of entomological studies of the Joint Russian-Vietnamese Tropical Research and Technology Center.

AIM: is to study the generic and species composition of mosquitoes in South Vietnam before the rainy season, when mosquito activity is low.

MATERIALS AND METHODS: The collection of arthropods was carried out from May 12 to 26, 2024 in two regions of South Vietnam: the coastal mangrove reserve in the Can Gio area of Ho Chi Minh City, as well as in the Bu Gia Map Reserve of Binh Phuoc province. Imago was collected by exhumers "on themselves" and from feeders, entomological nets from plants, as well as inside and outside residential and outbuildings. The larvae were collected by filtering water samples from natural and artificial reservoirs where mosquitoes lay eggs. Arthropods were identified by morphological features.

RESULTS: The analysis of the collected material in two regions of South Vietnam showed that before the rainy season, mosquitoes of the genus *Culex* predominate 90.7%, mosquitoes of the genus *Anopheles* and *Aedes* account for 6.1% and 3.2%, respectively.

CONCLUSION: Thus, in South Vietnam, at the end of the "dry season", mosquitoes of the genus *Culex* predominate, adapted to development in conditions of reduced breeding sites. The study of the mechanisms of functioning of parasitic systems involving blood-sucking mosquitoes requires further research with the expansion of the research area. It is advisable to conduct entomological monitoring in various landscape and climatic zones during different periods of the epidemic season.

Keywords: *Aedes*; *Anopheles*; blood-sucking mosquitoes; *Culex*; *Culicidae*; Malaria; South Vietnam.

To cite this article

Gudkov RV, Solov'ev AI, Kozlov KV, Ovchinnikov DV, Mal'tsev OV, Sukachev VS, Aryukov AR, Romanenko VA, Rakin AI, Mo LT, Nam NVT, Truong TV, Hiep NV, Bien FV. Mosquitoes (Diptera: *Culicidae*) are vectors of vector-borne infections in South Vietnam (materials of the spring expedition 2024). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):447–455. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar637084>

Received: 15.10.2024

Accepted: 29.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar637084>

越南南部传播媒介蚊虫（双翅目：蚊科）—2024年 春季考察资料

Roman V. Gudkov¹, Aleksey I. Solov'ev¹, Konstantin V. Kozlov¹, Dmitrii V. Ovchinnikov¹,
Oleg V. Mal'tsev¹, Vitaliy S. Sukachev¹, Artyom R. Aryukov¹, Vladimir A. Romanenko¹,
Aleksandr I. Rakin¹, Luong Thi Mo², Nguyen Van Thanh Nam², Tran Van Truong²,
Nguyen Van Hiep², Fan Van Bien³

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Joint Russian-Vietnamese Tropical Research and Technological Center, Southern Branch, Ho Chi Minh City, Vietnam;

³ Bù Gia Mập National Park, Bình Phước province, Vietnam

摘要

背景。吸血蚊是多种人类传播疾病的媒介，这些疾病由病毒、细菌、原生动物和蠕虫引起。本文基于俄越热带科学研究与技术合作中心的工作计划，呈现了昆虫学研究的结果。

研究目的。初步评估越南南部地区在雨季前低蚊虫活跃期内，与主要社会相关性传播疾病相关的媒介属级组成结构。

材料和方法。2024年5月12日至26日，在越南南部的两个地区进行节肢动物采集：胡志明市干焦（Can Gio）地区的红树林沿海生物圈保护区，以及平福省（Binh Phuoc）布贾马普（Bu Gia Map）自然保护区。采样方法包括使用吸捕器进行“自体捕集”和吸血捕集，从植物表面及室内外建筑物表面采用昆虫网捕捉成蚊。此外，通过过滤自然和人工水体样本收集蚊幼虫的前期发育阶段样本。对节肢动物样本根据形态学特征进行鉴定。

结果。对越南南部两个地区采集材料的分析显示，在雨季开始前，传播疾病病原体的蚊虫中库蚊属（*Culex*）占比最高（90.7%），其次为按蚊属（*Anopheles*, 6.1%）和伊蚊属（*Aedes*, 3.2%）。

结论。研究表明，在越南南部旱季末期，传播媒介的种类组成以适应减少繁殖地条件的库蚊属为主。进一步扩大研究范围以研究吸血蚊参与的寄生系统运行机制具有重要意义。在不同景观和气候区进行昆虫学监测，以应对全年传播疾病病原体的特点，是十分必要的。

关键词：伊蚊；按蚊；库蚊；蚊科；吸血蚊；疟疾；越南南部。

To cite this article

Gudkov RV, Solov'ev AI, Kozlov KV, Ovchinnikov DV, Mal'tsev OV, Sukachev VS, Aryukov AR, Romanenko VA, Rakin AI, Mo LT, Nam NVT, Truong TV, Hiep NV, Bien FV. 越南南部传播媒介蚊虫（双翅目：蚊科）—2024年春季考察资料. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):447–455. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar637084>

Received: 15.10.2024

Accepted: 29.10.2024

Published: 15.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Комары — широко распространенные двукрылые насекомые, относящиеся к семейству *Culicidae* и насчитывающие более 3500 видов [1]. У взрослых особей одна пара крыльев, три пары ног, одна пара усиков, щупики, узкое сегментированное брюшко и колюще-сосущий ротовой аппарат. Комары развиваются с полным превращением, проходя стадии яйца, личинки, куколки и имаго. Самкам для созревания яиц требуется белок, который они получают с пищей при кровососании на теле млекопитающих, птиц, рептилий, земноводных и других животных [1, 2].

Кровососущие комары служат переносчиками множества трансмиссивных заболеваний человека, вызываемых вирусами, бактериями, простейшими и гельминтами [3]. Основные группы комаров отличаются между собой способностью к специфическому переносу различных инфекционных агентов. Так, например, комары рода *Anopheles* служат специфическими переносчиками возбудителей малярии, вухерериоза, бругиоза, лихорадки о'ньонг-ньонг. Членистоногие рода *Aedes* распространяют вирусы лихорадки денге, чикунгунья, Зика, Рифт-Валли, вирус желтой лихорадки, а также других тропических инфекций. Кровососущие переносчики рода *Culex* играют ведущую роль в передаче таких социально значимых заболеваний, как, например, японский энцефалит, лихорадка Западного Нила [4]. Заболевания, передаваемые комарами, характеризуются широким нозоареалом, при этом тропические и субтропические регионы являются гиперэндемичными по ряду этих опасных инфекций [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется около 219 млн больных малярией, из которых более 445 тыс. умирают, а также 96 млн случаев лихорадки денге, из которых около 40 тыс. заканчиваются летально [6]. Против большинства заболеваний, передаваемых комарами, не существует вакцин. В связи с этим одной из основных мер по борьбе с трансмиссивными заболеваниями является борьба с переносчиками [7].

Вьетнам — одна из тропических стран Юго-Восточной Азии, где население подвергается высокому риску заражения болезнями, переносимыми комарами [8]. Несмотря на реализуемую обширную программу по ликвидации малярии, в стране все еще регистрируются случаи этого заболевания. По данным Регионального бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана, в настоящее время Вьетнам является одной из 7 стран (Австралия, Камбоджа, Китай, Лаос, Малайзия, Сингапур, Вьетнам), где регистрируется наиболее высокая заболеваемость лихорадкой денге. По данным министерства здравоохранения Вьетнама, в 2023 г. по всей стране регистрировались 171 585 случаев этого заболевания, 42 — с летальным исходом; в 2022 г. — 382 458 больных, 115 — смертельных случаев. В первом квартале 2024 г. — около 16 тыс. больных лихорадкой денге, 1 — завершился летально.

Настоящая работа проводится в соответствии с планом научных исследований Российско-вьетнамского тропического научно-исследовательского и технологического центра по проектам «Изучение фазовых (сезонных) генетических преобразований вирулентности и лекарственной резистентности *Plasmodium falciparum* в организме переносчиков — комаров рода *Anopheles*», а также «Изучение закономерностей функционирования биологических систем с участием флавивирусов в условиях Юго-Восточной Азии». В этой связи на первом этапе реализации плана исследований в ходе экспедиции в Социалистическую Республику Вьетнам предстояло обследовать очаги распространения трансмиссивных инфекций, произвести пробный сбор кровососущих переносчиков. В ходе работы планировалось отработать методики сбора, хранения и морфологической идентификации насекомых для подготовки проб биологического материала к дальнейшим молекулярно-генетическим исследованиям.

Цель исследования: провести предварительную оценку структуры родового и видового состава переносчиков наиболее актуальных социально значимых трансмиссивных инфекций на территории Южного Вьетнама в период низкой активности комаров, предшествовавший сезону дождей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор членистоногих проводился в период с 12 по 26 мая 2024 г. в ходе экспедиции совместной научной группы, включавшей сотрудников Военно-медицинской академии и представителей Южного отделения Российско-вьетнамского тропического научно-исследовательского и технологического центра (табл. 2, рис. 1, а). Исследования проводились в двух регионах Южного Вьетнама. Один из них — район Кан Зьо (Can Gio) города Хошимин (10°27'17.588" с. ш. 106°53'30.669" в. д.), расположенный в зоне прибрежной низменности в устье рек Сайгон и Донгнай на территории биосферного заповедника мангровых зарослей. Обследовались места выплода комаров, а также обитания окрыленных особей вокруг станции тропического центра (рис. 1, б, в). Местами сбора членистоногих служили расположенные на побережье затопляемые мангровые леса, искусственные водоемы (оросительные каналы, водоемы для разведения моллюсков), жилые и хозяйственные постройки (жилые дома, сараи и др.), естественные и искусственные резервуары с запасами пресной дождевой воды.

Второй исследуемый регион — это территория заповедника Бу За Мар (Bu Gia Mar) и прилегающая к нему коммуна, которые расположены в одноименном уезде провинции Бинь Фюк (Binh Phuoc) 12°5'22.878" с. ш. 107°9'26.866" в. д. 310 м высотой над уровнем моря. Исследовались холмистая лесистая местность с сетью рек, маленьких озер, редкие одноэтажные постройки с различными емкостями со стоячей водой с примыкающими



Рис. 1. Места проведения сбора переносчиков и маляриогенные ландшафты; а — районы сбора комаров: 1 — Кан Зьо (Can Gio), прибрежный район города Хошимин; 2 — уезд Бу За Мап (Bu Gia Map), провинция Бинь Фьюк (Binh Phuoc); б — сельскохозяйственные оросительные каналы, Кан Зьо; в — затопляемые мангровые леса побережья; г — холмистый район с речной сетью, Уезд Бу За Мап

Fig. 1. Places of collection of vectors and malarial landscapes; а — district of mosquito collection: 1 — Can Gio, coastal district of Ho Chi Minh City; 2 — Bu Gia Map district, Binh Phuoc province; б — agricultural irrigation channels, Kang Zyo; в — flooded mangrove forests of the coast; г — hilly area with a river network, Uezd Bu Za Map

Таблица 1. Характеристика проведенных энтомологических исследований и объем выполненных мероприятий

Table 1. Characteristics of the entomological studies carried out and the volume of activities carried out

Методы исследования и выполненные мероприятия	Кан Зьо	Бу За Мап
Определение видового состава малярийных комаров	887	185
Определение суточного ритма активности малярийных комаров методом «сбора на себе»	25	19
Обследование контрольных мест дневок малярийных комаров	25	9
Учет численности переносчиков в местах размещения военнослужащих	54	36
Обследование анофелогенных водоемов	46	12

к ним плантациями каучуковых деревьев (рис. 1, г). В коммуне также в основном одноэтажные жилые дома с хозпостройками, с емкостями для сбора и запасаения воды, на некоторых дворах содержались домашние скот и птицы (буйволы, свиньи, куры).

Отлов имаго кровососущих двукрылых проводился на улице в вечернее время во время пика активности нападения комаров при помощи небольших сачков диаметром 20 см. Сбор членистоногих с прокормителей осуществляли при помощи эксгаустеров, также эти приспособления

применялись для извлечения имаго из сачков (рис. 2, а). Для сбора летающих комаров на ночь возле построек для содержания домашних животных, а также рядом с жилыми помещениями устанавливалась световая ловушка с ультрафиолетовым спектром свечения (рис. 2, б). Внутри жилых помещений комаров-эндофагов отлавливали на окнах с помощью эксгаустера и специальной морилки.

Сбор самок комаров на дневках проводился со стен и потолков жилых и нежилых зданий, а также с растений на придомовой территории.



а



б

Рис. 2. Методы сбора имаго: а — отлов с использованием эксгаустеров и сачков; б — световая ультрафиолетовая ловушка
Fig. 2. Methods of collecting imago: а — catching using exhausters and nets; б — light ultraviolet trap



а



б

Рис. 3. Сбор личинок комаров: а — искусственный придомовой водоем с личинками; б — использование ковша и ситечка для фильтрации воды с личинками из придомового колодца

Fig. 3. Collection of mosquito larvae: а — artificial house pond with larvae; б — use of a ladle and strainer to filter water with larvae from a house well

Для сбора преимагинальных стадий (личинок) обследовали близлежащие естественные и искусственные водоемы, пригодные для выплода комаров (заболоченности в мангровых зарослях, дупла деревьев, лужи, ирригационные каналы, хозяйственные водоемы для разведения моллюсков, резервуары для сбора дождевой воды, утилизированные емкости, заполненные водой, и др.) (рис. 3, а). Подвижные личинки собирали ковшом, избыток воды фильтровали через сито (рис. 3, б). Отловленные преимагинальные стадии с небольшим количеством воды помещали в транспортные емкости объемом 20–50 мл.

Отловленных с помощью эксгаустера и ловушки комаров обрабатывали этилацетатом. После замаривания обездвиженных насекомых помещали на светлую поверхность или в небольшую кювету для сортировки (рис. 4, а).

Для сохранения морфологических признаков при сортировке насекомых использовались специальные



а



б

Рис. 4. Морфологическая идентификация и хранение собранного материала: а — замаривание этилацетатом отловленных имаго с последующей идентификацией; б — сортировка и маркировка собранных личинок

Fig. 4. Morphological identification and storage of collected material: а — pickling of captured imagoes with ethyl acetate with subsequent identification; б — sorting and marking of collected larvae

энтомологические инструменты (пинцеты, препаровальные иглы и др.). Отобранных членистоногих помещали в специальные коробки, укладывая на ватные матрасики. Часть собранного материала, предназначенного для дальнейших молекулярно-генетических исследований, сохраняли в пробирках с 70 % этиловым спиртом. Личинки хранили в спирте (рис. 4, б). Для идентификации комаров в полевых условиях применяли энтомологические лупы с 10- и 20-кратным увеличением. Для родовой идентификации по морфологическим признакам использовали стандартные ключи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 15 по 18 мая нашей группой в прибрежном районе Кан Зьо производился сбор кровососущих комаров (рис. 5, а–г). Данные о современном распространении комаров по родам представлены в табл. 2.

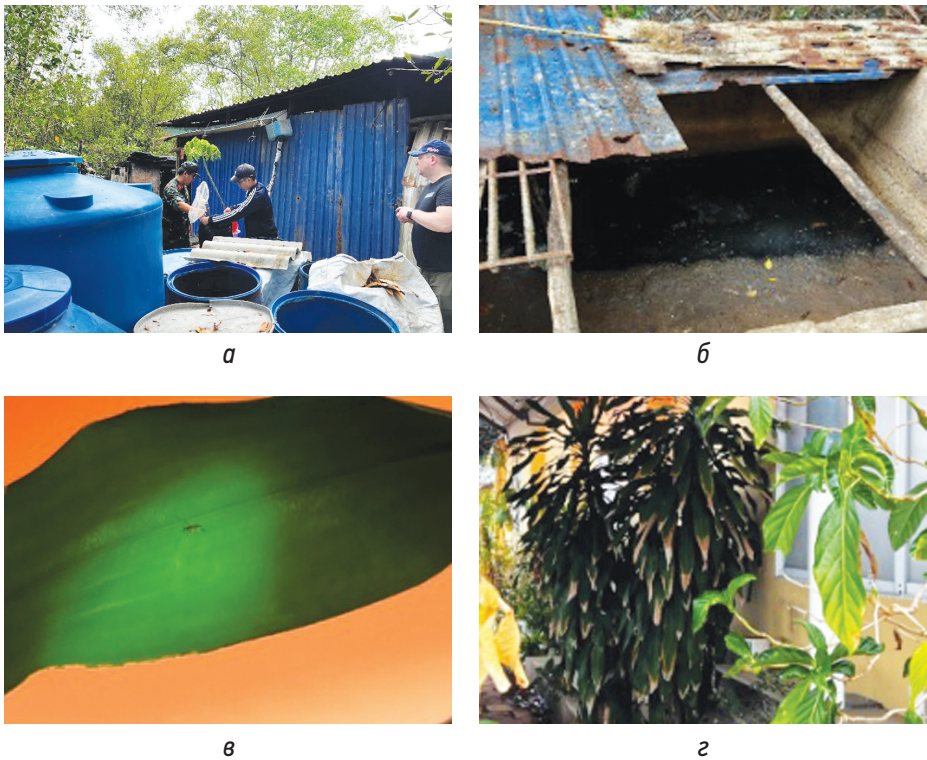


Рис. 5. Обследование жилых домов в районе Кан Зьо (Can Gio): *а* — сбор личинок из резервуаров с дождевой водой; *б* — обследование мест со стоячей водой; *в* — имаго на дневке; *г* — растения на придомовой территории с комарами на листьях
Fig. 5. Survey of residential buildings in the Can Gio area: *a* — collection of larvae from rainwater tanks; *b* — survey of areas with standing water; *в* — adults during the day; *г* — plants in the local area with mosquitoes on the leaves

Таблица 2. Распределение комаров-переносчиков, собранных в прибрежном районе Кан Зьо по родам и стадиям развития
Table 2. Distribution of vector mosquitoes collected in the coastal area of Kan Zyo by genera and stages of development

Стадии развития комаров	Количество собранных комаров по стадиям развития	Комары родов		
		<i>Culex</i>	<i>Anopheles</i>	<i>Aedes</i>
Имаго	283/54,6 %	217/76,7 %	54/19,1 %	12/4,2 %
Личинки	236/45,4 %	231/97,8 %	5/2,2 %	-
Всего	519/100 %	448/86,3 %	59/11,4 %	12/2,3 %

Таблица 3. Распределение комаров-переносчиков, собранных в уезде Бу За Мап, по родам и стадиям развития
Table 3. Distribution of vector mosquitoes collected in Bu County for Map by birth and stage of development

Стадии развития комаров	Количество собранных комаров по стадиям развития	Комары родов		
		<i>Culex</i>	<i>Anopheles</i>	<i>Aedes</i>
Имаго	463/62,9 %	423/91,4 %	12/2,6 %	28/6,0 %
Личинки	273/37,1 %	267/97,8 %	6/2,2 %	—
Всего	736/100 %	690/93,8 %	18/2,4 %	28/3,8 %

В структуре собранных двукрылых переносчиков на долю окрыленных форм приходится 54,6 %, из них преобладают комары рода *Culex* в 76,7 %, на роды *Anopheles* и *Aedes* приходится по 19,1 и 4,2 % соответственно. Личинок комаров рода *Aedes* обнаружить не удалось, в основном попадались личинки *Culex*. Большее количество собранных комаров рода *Anopheles* разных стадий развития (11,4 %), чем рода *Aedes* (2,3 %), вероятно, связано с наличием наибольшего количества подходящих

мест выплода для этого рода комаров на исследуемой территории.
За 4 дня сбора двукрылых переносчиков на территории заповедника Бу За Мап и прилегающей к нему коммуны (рис. 6, *а–е*) было собрано всего 736 образцов (табл. 3).
В отличие от предыдущего региона, здесь выраженного отличия в доле собранных комаров между родами *Anopheles* и *Aedes* не наблюдается и составляет по 2,4 и 3,8 % соответственно, *Culex* доминируют в 93,8 %.



Рис. 6. Обследование жилых домов на территории заповедника Бу За Мап (Bu Gia Map) и прилегающей коммуны: *а* — сбор комаров в домах на территории заповедника; *б* — исследование дупла дерева со стоячей водой; *в* — буйволы-прокормители кровососущих комаров; *г* — сбор личинок из емкости с дождевой водой на заднем дворе; *д, е* — обход дворов и домов в коммуне, сбор комаров на дневках

Fig. 6. Survey of residential buildings in the Bu Gia Map Nature Reserve and the adjacent commune: *a* — collection of mosquitoes in houses in the reserve; *b* — study of a tree hollow with stagnant water; *v* — buffaloes that feed blood-sucking mosquitoes; *z* — collection of larvae from a container with rainwater in the backyard; *d, e* — inspection of yards and houses in the commune, collection of mosquitoes during the day

Таблица 4. Распределение комаров-переносчиков собранных за все время экспедиции по родам и стадиям развития

Table 4. Distribution of vector mosquitoes by birth, by birth and stage of development collected during the entire expedition

Стадии развития комаров	Количество собранных комаров по стадиям развития	Комары родов		
		<i>Culex</i>	<i>Anopheles</i>	<i>Aedes</i>
Имаго	746/59,4 %	640/85,8 %	66/8,8 %	40/5,4 %
Личинки	509/40,6 %	498/97,8 %	11/2,2 %	-
Всего	1255/100 %	1138/90,7 %	77/6,1 %	40/3,2 %

Анализ собранного материала в двух регионах Южного Вьетнама показал, что перед началом дождливого сезона среди комаров — переносчиков возбудителей трансмиссивных заболеваний преобладают комары рода *Culex* 90,7 %, на долю комаров родов *Anopheles* и *Aedes* приходится 6,1 и 3,2 % соответственно (табл. 4). Вероятно, с наступлением сезона высокой интенсивности передачи удельный вес комаров родов *Anopheles* и *Aedes* в структуре возрастет.

Однако следует учитывать, что представленные данные характеризуют лишь в ограниченный период эпидемического сезона и не могут служить окончательным отражением годового распределения структуры видового и родового состава комаров-переносчиков трансмиссивных инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ полученных данных может свидетельствовать о том, что в регионах Южного Вьетнама видовой состав переносчиков на исходе сухого сезона характеризуется преобладанием комаров рода *Culex*, адаптированных к развитию и сохранению численности в условиях сокращения мест, пригодных для выплода. Изучение механизмов функционирования паразитарных систем с участием кровососущих комаров требует дальнейших исследований с расширением зоны исследования. Целесообразно проведение энтомологического мониторинга в различных ландшафтно-климатических зонах на протяжении круглогодичного сезона передачи возбудителей трансмиссивных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малярийные комары и борьба с ними на территории Российской Федерации: Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. 56 с.
2. Silver J.B. *Mosquito ecology. Field sampling methods*. Dordrecht, Netherlands: Springer Science & Business Media, 2007. 1477 p. ISBN 978-1-4020-6665-8 (HB) / ISBN 978-1-4020-6666-5 (e-book)
3. Swei A., Couper L.I., Coffey L.L., et al. Patterns, Drivers, and Challenges of Vector-Borne Disease Emergence // *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2020. Vol. 20, N 3. P. 159–170. doi: 10.1089/vbz.2018.2432
4. Tolle M.A. Mosquito-borne diseases // *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2009. Vol. 39, N 4. P. 97–140. doi: 10.1016/j.cppeds.2009.01.001

5. Gubler D.J. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century // *Trop. Med. Health.* 2011. Vol. 39, Suppl. 4. P. 3–11. doi: 10.2149/tmh.2011-S05
6. World Health Organization Vector-Borne Diseases [Internet]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases> Дата обращения: 27 September 2024.
7. Becker N., Petrić D., Zgomba M., et al. *Mosquitoes and Their Control*. 2nd ed. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer, 2010. 577 p.
8. Nguyen TQ, Nguyen MD, Pham VX, et al. Entomological survey in two communes with residual malaria transmission in Gia Lai Province in the central highlands of Vietnam // *Malar J.* 2021. Vol. 20, N 1. P. 403. doi: 10.1186/s12936-021-03941-6

REFERENCES

1. Malaria mosquitoes and their control on the territory of the Russian Federation: Methodological guidelines. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2000. 56 p. (In Russ.)
2. Silver JB. *Mosquito ecology. Field sampling methods*. Dordrecht, The Netherlands: Springer Science & Business Media; 2007. 1477 p. ISBN 978-1-4020-6665-8 (HB) / ISBN 978-1-4020-6666-5 (e-book)
3. Swei A, Couper LI, Coffey LL, et al. Patterns, Drivers, and Challenges of Vector-Borne Disease Emergence. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2020;20(3):159–170. doi: 10.1089/vbz.2018.2432
4. Tolle MA. Mosquito-borne diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2009;39(4):97–140. doi: 10.1016/j.cppeds.2009.01.001

5. Gubler DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century. *Trop Med Health.* 2011;39(4 Suppl):3–11. doi: 10.2149/tmh.2011-S05
6. World Health Organization Vector-Borne Diseases [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
7. Becker N, Petrić D, Zgomba M, et al. *Mosquitoes and Their Control*. 2nd ed. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer; 2010. 577 p.
8. Nguyen TQ, Nguyen MD, Pham VX, et al. Entomological survey in two communes with residual malaria transmission in Gia Lai Province in the central highlands of Vietnam. *Malar J.* 2021;20(1):403. doi: 10.1186/s12936-021-03941-6

ОБ АВТОРАХ

***Роман Владимирович Гудков**, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-5498-0479; Scopus Author ID: 57204178016; eLibrary SPIN: 8311-6296; ResearcherID: L-6478-2016; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

AUTHORS' INFO

***Roman V. Gudkov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5498-0479; Scopus Author ID: 57204178016; eLibrary SPIN: 8311-6296; ResearcherID: L-6478-2016; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Алексей Иванович Соловьев, докт. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-3731-1756; Scopus Author ID: 57204171140;
eLibrary SPIN: 2502-8831

Константин Вадимович Козлов, докт. мед. наук, профессор
ORCID: 0000-0002-4398-7525; Scopus Author ID: 56924908500;
eLibrary SPIN: 7927-9076; ResearcherID: H-9944-2013

Дмитрий Валерьевич Овчинников, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-8408-5301; eLibrary SPIN: 5437-3457;
Scopus Author ID: 36185599800; ResearcherID: AGK-7796-2022

Олег Вениаминович Мальцев, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6286-9946; eLibrary SPIN: 3570-2580

Виталий Сергеевич Сукачев, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0468-0165; Scopus Author ID: 54890504800;
eLibrary SPIN: 4140-6250; ResearcherID: H-6303-2016

Артем Русланович Арюков; ORCID: 0000-0001-8774-5467;
eLibrary SPIN: 4073-6487; ResearcherID: IAO-0519-2023

Владимир Александрович Романенко;
ORCID: 0000-0001-5900-9008;
eLibrary SPIN: 9855-9483;

Александр Ильич Ракин; ORCID: 0000-0001-9085-1287;
eLibrary SPIN: 2511-4127

Льонг Тхи Мо, канд. хим. наук;
ORCID: 0000-0002-6035-5933

Нгуен Ван Тхань Нам; ORCID: 0000-0003-0091-5369

Чан Ван Чыонг; ORCID: 0009-0008-4845-8770

Нгуен Ван Хиеп; ORCID: 0009-0003-1091-6135

Фан Ван Биен; ORCID: 0009-0008-7846-7600

AUTHORS' INFO

Aleksey I. Solovyov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-3731-1756; Scopus Author ID: 57204171140;
eLibrary SPIN: 2502-8831

Konstantin V. Kozlov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-4398-7525; Scopus Author ID: 56924908500;
eLibrary SPIN: 7927-9076; ResearcherID: H-9944-2013

Dmitrii V. Ovchinnikov, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0001-8408-5301; eLibrary SPIN: 5437-3457;
Scopus Author ID: 36185599800; ResearcherID: AGK-7796-2022

Oleg V. Mal'tsev, M.D., Ph.D. (Medicine)
ORCID: 0000-0002-6286-9946; eLibrary SPIN: 3570-2580

Vitaliy S. Sukachev, M.D., Ph.D. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0468-0165; Scopus Author ID: 54890504800;
eLibrary SPIN: 4140-6250; ResearcherID: H-6303-2016

Artem R. Ariukov; ORCID: 0000-0001-8774-5467;
eLibrary SPIN: 4073-6487; ResearcherID: IAO-0519-2023

Vladimir A. Romanenko;
ORCID: 0000-0001-5900-9008;
eLibrary SPIN: 9855-9483;

Aleksandr I. Rakin; ORCID: 0000-0001-9085-1287;
eLibrary SPIN: 2511-4127

Luong Thi Mo, MD, Cand. Sci. (Chemistry);
ORCID: 0000-0002-6035-5933

Nguyen Van Thanh Nam; ORCID: 0000-0003-0091-5369

Tran Van Truong; ORCID: 0009-0008-4845-8770

Nguyen Van Hiep; ORCID: 0009-0003-1091-6135

Fan Van Bien; ORCID: 0009-0008-7846-7600

УДК 616:355.123.1.001.5

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636549>

Основные научно-практические итоги изучения в Военно-медицинской академии боевой патологии периода Специальной военной операции

Е.В. Ивченко, Д.В. Овчинников

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Разработка проблем боевой патологии является постоянным направлением научных интересов ученых Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. С началом проведения Специальной военной операции оно получило новый импульс развития как за счет большого клинического материала, так и за счет изменения структуры и характера современной боевой патологии. Профильные коллективы объединили свои усилия для разработки наиболее приоритетных задач. На анализе летальности раненных на поле боя были выработаны и реализованы на практике принципы тактической медицины, направленные на борьбу с наиболее частыми причинами смерти на догоспитальном этапе, а в созданном Центре тактической медицины организованы курсы подготовки инструкторов для всей страны. Разработаны принципы обезболивания и борьбы с шоком на этапах медицинской эвакуации. На основе изучения структуры боевой хирургической патологии предложены тактики скрининговой диагностики скрытых повреждений при медицинской сортировке, уточнены принципы этапного хирургического лечения ранений (принцип контроля повреждений), разработан целостная система лечения раненных с повреждениями опорно-двигательного аппарата. На госпитальном этапе предложены усовершенствованные методики профилактики тромбоэмболических осложнений, лечения фантомного болевого синдрома, стресс-ассоциированных психических расстройств. Изучены спектр возбудителей раневой инфекции и существующая антибиотикорезистентность, разработаны новые раневые покрытия. Сформирован прообраз системы профессионально-психологического отбора и сопровождения операторов беспилотных летательных аппаратов. Разработаны указания по военно-полевой хирургии и военно-полевой терапии, более 50 методических рекомендаций по наиболее востребованным вопросам организации и оказания медицинской помощи. Таким образом, немногим более чем за 900 дней Специальной военной операции ученые Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова только в научном плане осуществили огромный объем работы, внедрив результаты в практику деятельности военных врачей. Это позволяет на сегодняшний день достигнуть лучших показателей деятельности медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации в сравнении с предыдущими конфликтами.

Ключевые слова: Военно-медицинская академия; война; догоспитальная летальность; квалифицированная помощь; медицинская помощь; профессионально-психологический отбор; раневые покрытия; ранения конечностей; раненные; Специальная военная операция; стресс-ассоциированные психические расстройства; фантомный болевой синдром.

Как цитировать

Ивченко Е.В., Овчинников Д.В. Основные научно-практические итоги изучения в Военно-медицинской академии боевой патологии периода Специальной военной операции // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 457–469. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636549>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636549>

The main scientific and practical results of the study at the Military Medical Academy of combat pathology during the Special Military operation

Evgeniy V. Ivchenko, Dmitrii V. Ovchinnikov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The development of problems of combat pathology is a constant focus of scientific interests of scientists of the S.M. Kirov Military Medical Academy. With the beginning of a Special military operation, it received a new impetus for development both due to the large clinical material and due to changes in the structure and nature of modern combat pathology. The relevant teams have joined forces to develop the most priority tasks. Based on the analysis of the mortality of wounded on the battlefield, the principles of “tactical medicine” were developed and implemented in practice, aimed at combating the most common causes of death at the pre-hospital stage, and training cycles for instructors for the whole country were organized in the established Center for Tactical Medicine. Principles of anesthesia and shock control at the stages of medical evacuation have been developed. Based on the study of the structure of combat surgical pathology, the tactics of screening diagnosis of hidden injuries during medical triage are proposed, the principles of staged surgical treatment of wounds (the principle of damage control) are clarified, an integrated system of treatment of wounded with injuries of the musculoskeletal system is developed. At the hospital stage, improved methods for the prevention of thromboembolic complications, treatment of phantom pain syndrome, and stress-associated mental disorders are proposed. The spectrum of wound infection pathogens and existing antibiotic resistance has been studied, new wound dressings have been developed. A prototype of the system of professional psychological selection and support of operators of unmanned aerial vehicles has been formed. Guidelines on military field surgery and military field therapy have been developed, more than 50 methodological recommendations on the most in-demand issues of organization and provision of medical care. Thus, in a little more than 900 days, the scientists of the S.M. Kirov Military Medical Academy has carried out a huge amount of work only in scientific terms, introducing the results into the practice of military doctors. This makes it possible to achieve the best performance indicators of the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation in comparison with previous conflicts.

Keywords: limb injuries; medical care; Military Medical Academy; phantom pain syndrome; prehospital mortality; professional psychological selection; qualified care; Special military operation; stress-associated mental disorders; war; wound coverings; wounded.

To cite this article

Ivchenko EV., Ovchinnikov DV. The main scientific and practical results of the study at the Military Medical Academy of combat pathology during the Special Military operation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):457–469. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636549>

Received: 28.09.2024

Accepted: 13.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636549>

在特殊军事行动期间，基于军事医学科学院战斗病理学研究的主要科学与实践成果

Evgeniy V. Ivchenko, Dmitrii V. Ovchinnikov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

军事病理学问题的研究一直是基洛夫军事医学科学院科学家的主要研究方向之一。随着特殊军事行动的开始，这一领域获得了新的发展动力，得益于丰富的临床材料以及现代战斗病理学结构和性质的变化。相关团队集中力量研究最优先的任务。基于对战场伤亡率的分析，制定并实践了战术医学原则，旨在应对院前阶段导致死亡的主要原因。在新成立的战术医学中心，组织了全国范围内的教官培训课程。制定了医疗后送阶段的疼痛管理和休克处理原则。通过研究战斗外科病理的结构，提出了医疗分诊时隐性损伤筛查诊断策略，明确了分阶段创伤外科治疗原则（损伤控制原则），并开发了一套针对肌肉骨骼损伤的完整治疗系统。

在住院阶段，提出了改进的预防血栓栓塞并发症、治疗幻肢痛和压力相关心理障碍的方法。研究了创伤感染病原体的谱系及其抗生素耐药性，并开发了新型创伤敷料。建立了无人机操作员的职业心理筛选和支持系统雏形。还制定了关于军事战地外科和战地治疗的指导意见，以及超过50项关于医疗救援组织和实施的热门问题的操作指南。

因此，在特殊军事行动的短短900多天内，基洛夫军事医学科学院的科学家在科学层面完成了大量工作，并将成果应用于军医的实践中。这使得俄罗斯联邦武装部队的医疗服务表现达到了与以往冲突相比的最佳水平。

关键词：军事医学科学院；战争；院前死亡率；专业医疗救助；医疗服务；职业心理筛选；创伤敷料；肢体创伤；伤员；特殊军事行动；压力相关心理障碍；幻肢痛。

To cite this article

Ivchenko EV., Ovchinnikov DV. 在特殊军事行动期间，基于军事医学科学院战斗病理学研究的主要科学与实践成果. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):457–469. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636549>

Received: 28.09.2024

Accepted: 13.10.2024

Published: 15.11.2024

Гибридные войны, активно развязываемые недружественными странами и блоком НАТО у российских границ в XXI в., дошли до своей кульминации на Украине, где 24.02.2022 г. Россия была вынуждена начать Специальную военную операцию (СВО) по ее демилитаризации и денацификации. В соответствии с западными концепциями против наших Вооруженных сил, мирного населения и объектов гражданской инфраструктуры осуществляется комплексное применение военной силы и мер невоенного характера, массированное применение систем вооружения, избирательность и высокая степень поражения объектов, использование сил специальных операций и роботизированных образцов военной техники, в т. ч. FPV-дронов (First Person View — «от первого лица»). Все эти обстоятельства существенно повлияли на характер современной боевой патологии, а также подходы к организации лечебно-эвакуационных мероприятий и оказанию медицинской помощи.

По аналогии с периодом пандемии новой коронавирусной инфекции была оперативно создана комиссия по обобщению опыта медицинской службы, научное направление которой традиционно было поручено возглавить заместителю начальника академии по научной работе и начальнику отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров, а в ее состав включены ведущие ученые всех кафедр и научно-исследовательского центра, занимающиеся проблемами организации и оказания медицинской помощи в ходе СВО. Этот хорошо зарекомендовавший себя формат в очередной раз продемонстрировал свою эффективность [1]. В кратчайшие сроки были подготовлены, изданы и широко распространены национальные руководства по военно-полевой хирургии и военно-полевой терапии [2, 3]. Разработаны и представлены на утверждение в Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации указания по военно-полевой хирургии и военно-полевой терапии, более 50 методических рекомендаций по наиболее востребованным вопросам организации и оказания медицинской помощи, прежде всего на передовых этапах медицинской эвакуации, опубликовано большое количество работ кафедральных коллективов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) с результатами научной проработки вопросов современной боевой патологии.

Целью настоящей работы явились анализ и обобщение накопленного опыта сотрудников ВМедА по организации и оказанию медицинской помощи раненым и больным в период СВО по открытым данным.

Традиционно общие итоги и показатели деятельности медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации подводятся ее начальником на страницах «Военно-медицинского журнала», мы же остановимся лишь на вкладе ВМедА [4, 5].

Проведенный военно-полевыми хирургами обстоятельный анализ боевой хирургической патологии

в период СВО позволил выявить ряд значительных отличий от ранее имевшихся условий работы [6]. Анализ показал существенное изменение структуры ранений по сравнению с предыдущими конфликтами — преобладают ранения кассетными боеприпасами (как конвенциональные ранее не применялись), заранее фрагментированными осколками с высокой изначальной скоростью и шариковыми элементами, взрывные ранения и травмы в т. ч. термические от боеприпасов с белым фосфором (также конвенциональные). Частота поражений головы, конечностей и кровеносных сосудов существенно возросла. Абсолютное большинство ранений носит множественный или сочетанный характер, зачастую сопровождаясь обширными дефектами мягких тканей. Высоковероятным является и использование противником оружия массового поражения, в т. ч. ядерного терроризма (обстрелы Запорожской атомной электростанции), применения «грязной бомбы» и оружия с обедненным ураном. Это потребовало развития и выведения на новый уровень раздела военно-медицинской подготовки «тактическая медицина», эшелонирования медицинской помощи с широким использованием стратегической эвакуации, использования тактики контроля повреждений и постоянного усиления передовых этапов медицинской эвакуации, вновь отвечая компромиссом на вопрос: «Раненого к хирургу или хирургию к раненому?» [7, 8].

Проведенный ретроспективный анализ причин гибели на поле боя 608 военнослужащих в холодное время года безотносительно наличия на убитых средств индивидуальной защиты, возможностей оказания первой и доврачебной помощи и своевременности эвакуации показал, что у 38,2 % погибших были тяжелые сочетанные ранения и комбинированные поражения, у 18,8 % причина смерти в рамках исследования не была установлена, а на третьем месте были тяжелые огнестрельные проникающие ранения головы (14,1 %). По локализации повреждений у погибших на первом месте были конечности (78,0 %), на втором — ранения груди (58,2 %), на третьем — головы (53,0 %) [9]. Наиболее уязвимыми у погибших являются голова ($+4,8 \pm 7,8$) и шея ($+2,2 \pm 10,2$), наименее — верхние ($-4,3 \pm 1,3$) и нижние конечности ($-5,4 \pm 1,1$) [10]. Наш недавний обзор зарубежных публикаций дает сходную картину летальности на поле боя [11]. Применение противником высокотехнологичных средств огневого поражения, FPV-дронов и дронов-разведчиков создает объективные затруднения в проведении лечебно-эвакуационных мероприятий на линии боевого соприкосновения, что повышает значение раннего оказания первой помощи в порядке само- и взаимопомощи. Эти обстоятельства в совокупности с концепцией «потенциально спасаемых» раненых определяют основы развития и содержания раздела «тактическая медицина» военно-медицинской подготовки личного состава Вооруженных сил Российской Федерации, а также оснащения военнослужащих и санитарных инструкторов [12–14].

Для этих целей в академии создан Центр тактической медицины (начальник — подполковник медицинской службы А.В. Завирский), который стал научно-методическим и образовательным ядром этого направления, а также органично вписался в концепцию участия ВМедА в программе стратегического академического лидерства «Приоритет-2030», как национального центра военно-медицинского образования и института военной трансляционной медицины*. Как показал анализ динамики причин летальности на поле боя, Центр, подготовивший сотни инструкторов по тактической медицине, в полной мере себя оправдал [10].

Одной из важнейших проблем стала борьба с болью на этапе первой помощи, догоспитальном этапе и на этапах эвакуации. Недостатки имеющихся в распоряжении анальгетиков (наркотических и ненаркотических) заставили искать новые варианты, вплоть до народных по типу «донбасской тройчатки» (один из ее вариантов — дексаметазон + кеторолак + кордиамин). Специалистами академии изучена и показана возможность использования для этих целей нефопама, применение которого сопровождалось снижением интенсивности болевого синдрома, нормализацией частоты сердечных сокращений и дыхательных движений [15]. Также подготовлены методические рекомендации с использованием безопасных и простых комбинаций имеющихся в распоряжении анальгетиков.

В современном конфликте на европейском театре военных действий на этапе квалифицированной хирургической помощи (2-й уровень) доля раненых составляет 61,9 %. Преобладают осколочные ранения — 79,3 %. Абсолютное большинство составляют ранения конечностей — 81,4 %. Сочетанные и множественные ранения составляют 70,5 и 20,3 % соответственно. Доля тяжелых и крайне тяжелых ранений в активную фазу боевых действий достигает 34,6 %. В оказании специализированной хирургической помощи по неотложным показаниям на этапе 2-го уровня нуждаются 7,6 % раненых, а в целом в передовых медицинских организациях 2–3-го уровня — 10,3 % входящего потока раненых. Оперативная и медико-тактическая обстановка вблизи линии боевого соприкосновения динамична и зачастую не позволяет реализовывать единые стандарты. В этой связи разработаны три модели оказания специализированной медицинской помощи на передовых этапах, предусматривающие

сокращение объема хирургической помощи до неотложных мероприятий и активное использование хирургической тактики «контроля повреждений» [13, 16–18].

С введением в практику портативных приборов для ультразвукового исследования (УЗИ) стало возможным проведение обследования непосредственно у постели больного, в литературе появились термины «фокусное УЗИ», «УЗИ-ассистированный осмотр». Для этапов эвакуации, где время ограничено, поступление раненых носит массовый характер, а повреждения, как правило, множественные, специалистами академии сформированы принципиальные подходы к проведению УЗИ-ассистированного осмотра в военно-медицинской организации. Для каждой области тела или исследуемого органа разработаны протоколы, с успехом используемые в практической деятельности [19].

Для военных врачей в условиях ведения широкомасштабных боевых действий на этапе неотложной специализированной хирургической помощи важна возможность прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелыми сочетанными ранениями. Выполнено ретроспективное когортное исследование медицинских данных 45 человек, получивших тяжелые сочетанные ранения и травмы, поступивших в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии военно-медицинской организации 3-го уровня. Преобладали огнестрельные ранения — 84,5 % случаев (осколочные — 95,4 %, пулевые — 4,6 %); хирургические заболевания — 7,2 %; закрытые травмы — 5,1 %; термические поражения — 3,2 % случаев. Сочетанные и множественные ранения диагностированы в 96,2 % случаев. В зависимости от исхода лечения тяжелораненые и пострадавшие были разделены на 2 группы: выжившие (66,6 %) и умершие (33,4 %) в 30-дневный период с момента получения ранения. Выявлено, что при поступлении предикторами летального исхода являются гипотермия, время, прошедшее от получения ранения до оказания квалифицированной хирургической помощи, тяжесть состояния по шкале APACHE II. При лечении на этапе неотложной специализированной хирургической помощи предикторами летального исхода становятся лабораторная оценка общего билирубина, шкала SOFA, нарастание уровня креатинина, появление метаболического ацидоза, увеличение дозы норэпинефрина, а также рост уровня калия. Выявленные параметры на этапах эвакуации в условиях их перегрузки позволяют эффективно организовывать деятельность медицинского персонала [20].

Тесно связано с этой тематикой и ретроспективное когортное исследование 146 раненых с геморрагическим шоком (I степень — 11 %, II — 63, III — 19, IV степень — 7 %) на этапе оказания квалифицированной медицинской помощи (2-й уровень). В связи с применением регионарной анестезии потребовались инициация или увеличение вазопрессорной поддержки у 4 (3,7 %) раненых, а после индукции общей анестезии потребность в вазопрессорной

* Академия вошла в число участников программы «Приоритет-2030» в конце 2021 г., незадолго до начала СВО. Команда университета под руководством начальника академии, подготовившая и защитившая свою программу именно в контексте готовности к оказанию помощи на войне и возможности быстрой трансляции технологий, знаний и кадров, предвосхитила время и позволила дать быстрый системный старт всем организациям, занятым в оказании медицинской помощи раненым. Ведущая роль в формировании и защите заявки академии традиционно принадлежала руководству научного комплекса.

поддержке отмечена у 19 (17,8 %) раненых. Частота потребности в вазопрессорной поддержке при применении регионарных методик была ниже, чем при общей анестезии. Результат демонстрирует возможность использования регионарных методик у пострадавших с шоком в полевых военно-медицинских организациях, также авторами показаны более высокие эффективность и безопасность технического исполнения катетеризации подключичной и подмышечной вен с использованием ультразвуковой навигации по сравнению с внутренней яремной, что в комплексе позволяет одновременно охватить большее число пострадавших [21–24].

Фундаментальные вопросы лечения геморрагического шока изучены для оценки эффективности применения газовых смесей с повышенной концентрацией инертных газов на крупных экспериментальных животных в рамках одного из проектов программы «Приоритет-2030». Исследование проведено на 15 однополых свиньях одной породы массой 40–50 кг, рандомизированных на 3 группы по 5 в каждой: контрольная группа — ингаляция 100 % кислорода; группа «агохпен» — ингаляция газовой смеси «Агохпен»: аргон — 35 %, кислород — 58 %, ксенон — 0,2 %, азот — остальной объем; группа «агохпен-krypto» — ингаляция газовой смеси «Aroхpen-krypto»: аргон — 35 %, кислород — 40 %, криптон — 10 %, азот — остальной объем. Динамический контроль жизненных показателей и забор материалов для исследования проводили перед кровопотерей, при кровопотере 20 и 45 % объема циркулирующей крови, через 60, 120 и 180 мин после кровопотери. Выживаемость животных, состояние систем дыхания и кровообращения оценивали по клиническим и лабораторным показателям. Установлено, что при кровопотере 45 % объема циркулирующей крови статистически значимые различия по летальности между группами отсутствовали. Все животные выжили в течение 180 мин в постгеморрагический период. В группе «агохпен-krypto» значения среднего артериального давления после кровопотери и на протяжении всего периода наблюдения были значимо выше, чем в контрольной группе и группе «агохпен» ($p < 0,05$). В ходе моделирования шока в результате развивающейся кровопотери во всех группах постепенно нарастал дефицит оснований. Однако начиная со 2-го часа наблюдения в контрольной группе и группе «агохпен-krypto» дефицит оснований стал компенсироваться, а в группе «агохпен» продолжал достоверно ($p < 0,01$) нарастать. Также в течение всего периода наблюдения после кровопотери в группе «агохпен» существенно повышался уровень лактатемии (к концу наблюдения — в 10 раз), значимо различаясь с контрольной группой и группой «агохпен-krypto» ($p < 0,01$). Таким образом, использование газа «Arroxen-krypto» предложенного состава при острой массивной кровопотере позволяет добиться менее выраженного нарушения кислотно-щелочного баланса у экспериментальных животных в сравнении с использованием газа «Arroxen» [25].

Исследование проблемы боевой огнестрельной сосудистой травмы нижних конечностей проведено сосудистыми хирургами академии с помощью ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) проведено на опыте 347 раненых в мае–августе 2022 г. Средний возраст раненых составлял $32,7 \pm 8,8$ года. Среднее время, прошедшее с момента получения огнестрельной боевой травмы, составило $257,8 \pm 109,3$ мин. Боевая огнестрельная сосудистая травма нижних конечностей выявлена у 29 (8,4 %) раненых. Наиболее часто наблюдались признаки артериального перерыва (бокового ранения или пересечения) на нижних конечностях — у 23 (79,3 %) раненых. При этом из них у 21 (72,4 %) раненого отмечено сочетанное повреждение магистральных артерий и вен нижних конечностей. В большинстве случаев артериального перерыва повреждалась подколенная артерия или тibiоперонеальный ствол — у 17 (58,6 %) раненых. Наиболее частым вариантом сосудистой травмы оказалось сочетанное повреждение подколенной артерии / тibiоперонеального ствола с повреждением и сегментарным тромбозом подколенной вены, и/или берцовых вен, и/или венозных синусов голени — у 15 (51,8 %) раненых. Тромботическое поражение магистральных сосудов отмечено у 27 (93,1 %) раненых, в абсолютном большинстве случаев оно являлось сегментарным и сопровождалось имеющемуся артериальному и/или венозному перерыву. При отсутствии непосредственного прямого повреждения тромбоз магистральных артерий нижних конечностей выявлен у 2 (6,9 %) раненых, тромбоз магистральных глубоких вен — у 1 (3,4 %) раненого [26].

Несмотря на то что первичное контузионное тромботическое поражение магистральных сосудов нижних конечностей при отсутствии их прямого повреждения в ранние сроки с момента получения травмы отмечается у единичных пациентов, в последующем это становится более актуальной проблемой, решению которой посвящен ряд исследований ученых академии и два проводимых диссертационных исследования [24, 27–29].

По данным проведенного авторами исследования отмечена тождественность результатов теста «Тромбодинамика» по скорости роста сгустка теста с анти-Ха активностью, что позволяет обе методики считать сопоставимыми инструментами лабораторного мониторинга терапии низкомолекулярных гепаринов у раненых. Однако у трети раненых выявлен недостаточный антикоагулянтный эффект при стандартном применении низкомолекулярных гепаринов в лечебных дозах, что требует персонализированного подхода к титрации низкомолекулярных гепаринов, основанного не на концентрации препарата на массу тела, а на достигаемом антикоагулянтном эффекте, оптимизирующем результат терапии и прогноз пациентов [27–29].

Для изучения влияния полиморфизма генов компонентов системы гемостаза на развитие венозного тромбоза у раненых с боевой огнестрельной травмой проведено сравнительное исследование аллельного полиморфизма

генов, связанных с процессом образования тромбов, у 40 раненых с венозным тромбозом и 41 без такового. Установлено, что сочетание генотипов «MTHFR 677 CT» и «MTRR 66 GG» в данной популяции пациентов ассоциировано с увеличением риска развития венозных тромбоэмболических осложнений в 8,5 раза [30].

Ранения черепа и головного мозга, а также взрывная травма приводят к формированию травматических аневризм головного мозга. Опыт лечения 18 таких пациентов на кафедре нейрохирургии академии показал, что в 83,3 % (15 пациентов) они стали следствием проникающего ранения черепа, а в 16,7 % (3 пациента) — ударной волны. При проникающем черепно-мозговом ранении геморрагические проявления были у 11 раненых, в 4 случаях травматические аневризмы выявлены до момента их разрыва. При взрывной травме в 2 наблюдениях было массивное субарахноидальное кровоизлияние, а в 1 случае — ишемический инсульт. Характер операций, проведенных всем пациентам, определяется исходя из совокупности данных: локализации аневризмы, ее клинических проявлений и тяжести ранения [31].

Использование противником новых типов оружия привело к росту числа множественных осколочных ранений. Поиск инородных тел, даже под рентген-навигацией, бывает технически сложным, длительным и не всегда успешным. При этом большинство ранящих объектов обладают ферромагнитными свойствами. Специалистами академии разработаны инструменты на основе неодимового магнита, которые позволили сократить время лучевой нагрузки и длительность операции, а также увеличить эффективность удаления ферромагнитных инородных тел. Использование оригинальных инструментов позволяет обнаружить за 10 мин 80 % инородных тел и в течение 30 мин удалить 90 инородных тел из мягких тканей раненого. При видеоторакоскопии вдвое сократилось время рентгеноскопии, а общая продолжительность оперативного вмешательства — на 40 % [32].

Другим успешно развиваемым хирургами академии в рамках программы «Приоритет-2030» направлением по удалению инородных тел и, в целом, планированию сложных операций являются технологии дополненной реальности. Детальная визуализация, полученная в результате применения технологии дополненной реальности, позволяет на дооперационном этапе определить оптимальный оперативный доступ, объем предстоящей операции, точное положение, скелетотопию и синтопию инородного тела. В этой связи становится возможным цифровое моделирование различных вариантов выполнения вмешательства. Применение технологии дополненной реальности облегчает интраоперационную навигацию, что потенциально повышает безопасность и эффективность операции [33].

Минно-взрывные ранения челюстно-лицевой области приводят не только к изъянам костей лицевого черепа, но и к дефектам мягких тканей лица и шеи.

Для устранения дефектов при установке титановых конструкций возникает проблема их адекватного окутывания и закрытия мягкими тканями без натяжения, что зачастую бывает невозможным даже с применением методов пластики местными тканями. Натяжение мягких тканей, несомненно, приводит к несостоятельности швов, оголению пластины и травматическому остеомиелиту костей лицевого черепа. Положительный опыт использования одномоментной костной пластики обширных дефектов челюсти с использованием свободных костных аутотрансплантатов с включенной кожной подушкой свидетельствует о его перспективности для замещения изъянов челюстно-лицевой области [34].

Санитарные потери оториноларингологического профиля составили 6,5 % от общего числа обращений за медицинской помощью на передовом этапе оказания специализированной помощи. Повреждения лор-органов взрывной волной с развитием акубаротравмы из общего количества санитарных потерь оториноларингологического профиля равнялись 38 %. Совершенствование защитных средств изменило характер повреждений области «голова-шея» в сторону значительного уменьшения числа изолированных поражений слуховой системы. Сочетание акубаротравмы с осколочными ранениями головы наблюдали в 17 % случаев, с закрытой черепно-мозговой травмой — в 43, с осколочными ранениями верхних и нижних конечностей — в 26, с механическими травмами — в 13 %. В зависимости от местонахождения пострадавшего относительно укрытия, удаленности поражающего фактора, отличительных жалоб, характера повреждения барабанных перепонки, данных акуметрии были выделены 4 типа акубаротравмы, которые могут быть использованы для определения лечебно-эвакуационных характеристик пострадавших. Своевременное оказание медицинской помощи в зависимости от характера акубаротравмы позволит наиболее эффективно использовать реабилитационный потенциал конкретного пострадавшего на следующих этапах лечения [35].

В клинике нейрохирургии академии с апреля 2022-го по сентябрь 2023 г. выполнялась краниопластика имплантатами из полиметилметакрилата с использованием 3D моделирования и печати. Применение аддитивных технологий позволило добиться оптимального косметического результата во всех наблюдениях. Частота ближайших послеоперационных осложнений составила 16 % ($n = 8$), но только одно из них (4 %) косвенно связано с применением данной технологии и обусловлено индивидуальной реакцией пациента на полиметилметакрилат [36].

Проспективный анализ лечения пациентов с ранениями живота, эвакуированных в клинику военно-полевой хирургии академии из зоны СВО, показал, что подавляющему большинству раненых (71,6 %) на предыдущих этапах медицинской эвакуации (уровни 2–3) оперативные вмешательства в сокращенном объеме выполнены в рамках тактики контроля повреждений по медико-тактическим

(61,2 %) и жизненным (10,4 %) показаниям; тактика одномоментного хирургического лечения с полным устранением повреждений была реализована значительно реже — в 8,3 % случаев; тактика неоперативного лечения — в 13,5 % случаев, что в целом свидетельствует о реализации накопленного опыта и сформулированных рекомендаций [6, 12, 14–16]. Осколочные ранения (84,2 %) преобладали над пулевыми (15,8 %). Доля сочетанных ранений составила 98,4 %. Большинство (89,7 %) доставлены спустя 2–4 сут с момента ранения. Операции по поводу недиагностированных повреждений живота были выполнены в 14,2 % случаев. Летальность среди раненых с проникающими ранениями живота составила 8,4 % [37].

При минно-взрывных ранениях нижних конечностей, таза и живота в связи с общим тяжелым состоянием пациента повреждения наружных половых органов, как правило, отходят на второй план. Между тем их ревизия и органосохраняющие операции важны для последующего качества жизни раненых [38].

Ранения конечностей в вооруженных конфликтах на протяжении длительного времени являются преобладающей патологией в структуре ранений. Кроме того, такие пациенты, особенно при неадекватном лечении, имеют высокую вероятность инвалидизации и несут для социальной сферы большую нагрузку, выпадая из активной социальной и экономической жизни страны. Сотрудниками академии в содружестве с учеными Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко разработана и внедрена в практику современная концепция лечения раненых с повреждениями опорно-двигательного аппарата. Она включает как разработанные медицинские изделия, так и комплекс взаимосвязанных клинических и организационных решений, сопровождающих раненого от поля боя до возвращения в строй [39–41].

Одним из серьезных последствий тяжелой травмы конечности или неадекватного лечения является ампутация. По данным разных авторов, у 30–85 % пациентов, перенесших ампутацию конечности, развивается фантомный болевой синдром. При его развитии происходят множественные функциональные и структурные изменения на различных уровнях периферической и центральной нервной системы, что до настоящего времени не позволило сформировать окончательного представления о его патогенезе. Несмотря на большое количество предложенных вариантов медикаментозной и немедикаментозной терапии, хирургического лечения, ни один из них не зарекомендовал себя универсальным и полностью эффективным. Среди лекарственных средств, действующих на различные звенья патогенеза фантомного болевого синдрома, даже препараты первой линии терапии (нестероидные противовоспалительные средства, трициклические антидепрессанты, наркотические анальгетики, антиконвульсанты) на практике не всегда приводят к достижению адекватного уровня анальгезии,

а необходимость длительного применения наркотических анальгетиков создает угрозу развития аддитивных нарушений. При этом существуют трудности объективизации предъявляемых пациентом жалоб на выраженность болевого синдрома, которые создают необходимость создания новых практических инструментов оценки его интенсивности, а также мониторинга эффективности лечения. Существенный прогресс в этом направлении достигнут специалистами кафедры нервных болезней академии. Разработан, апробирован и внедрен в практику метод оценки выраженности и мониторинга эффективности лечения невропатического болевого синдрома, основанный 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 суточные показатели боли, а также параметры сна. Также разработана и используется мультимодальная схема обезболивания с включением в ее структуру адъювантных лекарственных средств, способных воздействовать на нейротрансмиттерную передачу в структурах антиноцицептивной системы и потенцировать эффект традиционных анальгетиков [42–44].

Значимым направлением исследований является хирургическая инфекция. Смещение штаммов микроорганизмов из разных регионов, движение пациентов по этапам медицинской эвакуации, неадекватное применение антибиотиков привели к широкой антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных осложнений у раненых. В работе мультидисциплинарной команды специалистов академии исследованы 3845 клинических изолятов, полученных от поступивших на лечение в многопрофильный стационар раненых. Установлено, что в спектре выделенных микроорганизмов преобладали полирезистентные возбудители *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, удельный вес которых варьировал в зависимости от вида клинического материала. Данные бактерии преобладали в спектре микроорганизмов, выделенных из ран, а также отделяемого дыхательных и мочевыводящих путей. Полирезистентные клинические изоляты *A. baumannii* были чувствительны только к тигециклину и полимиксину, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* — только к полимиксину. При сопоставлении данных 2022 г. с результатами исследования раневого отделяемого, проведенного в 2020 г., выявлено резкое изменение спектра возбудителей раневой инфекции: увеличение доли *Acinetobacter spp.*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и снижение доли ряда грамотрицательных бактерий, в том числе *Proteus spp.* и *Escherichia coli*, а также выраженное 5-кратное сокращение доли *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus aureus*. Вероятно, эмпирическая терапия боевых ранений на ранних этапах оказания медицинской помощи эффективно препятствует развитию раневых

инфекций, связанных с данными возбудителями. Наряду с возможностью на основании анализа спектра и чувствительности микроорганизмов подбирать эффективные схемы антибиотикотерапии ученые академии разработали и применяют на практике оригинальную методику оценки репаративного потенциала тканей передней брюшной стенки в профилактике осложнений лапаротомной раны при огнестрельной травме живота. Также в эксперименте разработано антимикробное раневое покрытие, изготовленное методом 3D-печати, на основе хитозана и поливинилпирролидона (4 % гидрогеля средномолекулярного хитозана с добавлением 1 % повидон-йода и дермальных фибробластов). Результаты исследования показали, что разработанное покрытие имеет высокую биосовместимость, атравматичность, эластичность и адгезию к ране. Использование хитозана позволило получить пористую структуру, причем поры образуют каналы, расположенные параллельно друг другу. Клетки в составе покрытия распластаны и хорошо распределены по поверхности матрицы (по стенкам пор). Добавление в состав полимера повидон-йода в концентрации 1 % позволило добиться высокой противомикробной активности без значимого влияния на активность включенных в состав клеток. Эксперимент с применением покрытия для лечения глубокого термического ожога показал, что разработанное покрытие оказывало положительное влияние на ход раневого процесса, заключающееся в более высокой скорости эпителизации и значительно меньшей частоте возникновения инфекционных осложнений на фоне других экспериментальных групп. При гистологическом исследовании опытная группа также превосходила контрольную и группу сравнения по качеству формируемой грануляционной ткани, числу новообразованных капилляров и выраженности местного воспалительного процесса [45–47].

Использование передовыми отрядами медицинской службы «универсальных» доз эритроцитарных компонентов крови приводит к развитию ее химеризма. В целом, частота химеры крови у пострадавших от боевой травмы в клиниках академии составила 21 %. В структуре общего химеризма по системе АВ0 она выявлена в 3,1 % случаев, при этом химера крови по антигену А встречалась в 81,8 %, а по антигену В — в 36,4 %. Более того, химера крови по антигенам С, с, Е, е выявлена в 100 % случаев, а по антигену D — в 7,6 %. Химера крови у пострадавших данной категории не приводит к значимой иммунизации. Несмотря на отсутствие выявленной иммунизации, химера крови является благоприятным фоном для возможных гемолитических посттрансфузионных осложнений в процессе лечения пострадавшего. К возможным вариантам предупреждения химер крови относятся внедрение в практику передовых этапов использования искусственных переносчиков кислорода, активное применение аппаратной поддержки реинфузии излившейся в полости крови, а также заготовка аутокрови для отдельных категорий пациентов [48].

Проведенный анализ 65 пациентов после перенесенной боевой травмы показал более высокий индекс времени систолического и диастолического артериального давления при сохраняющихся их нормальных средних значениях. Также у данных пациентов чаще превалировал профиль артериального давления, соответствующий недостаточной степени ночного снижения артериального давления «non-dipper», что, возможно, обуславливалось нарушением качества сна, а также субклинически значимыми проявлениями тревоги и депрессии, вызванными стрессом. Такие проявления являются триггерным механизмом для развития стойкой артериальной гипертензии и требуют проведения профилактических мероприятий [49].

Частым и социально значимым последствием психической травматизации вследствие боевых действий является формирование стресс-ассоциированных психических расстройств. Это проблематика на протяжении длительного времени является областью научных интересов военных психиатров, а в период проведения СВО получила новый импульс развития. Открытое нерандомизированное контролируемое кросс-секционное исследование проведено с участием 15 мужчин $28 \pm 4,5$ лет с подтвержденным диагнозом посттравматическое стрессовое расстройство (основная группа) и 15 респондентов, схожих по половозрастным характеристикам, без признаков психических расстройств (контрольная группа). Каждому респонденту выполнялась функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя. Основные отличия исследуемой группы от контрольной были обнаружены в сети пассивного режима работы мозга, преимущественно в задней поясной коре, которая является важным интегративным центром регуляции эмоций в зависимости от поступающих извне стимулов. Разобщение функциональной связи данной структуры с корковыми зонами сенсорных путей может отражать ухудшение обработки поступающих сигналов из внешней среды, в то время как сохранившиеся эмоционально значимые переживания выходят на первый план, проявляясь клинически в симптомах интрузии. В свою очередь, десинхронизация компонентов внутри этой сети может свидетельствовать о нарушении регуляции эмоций, сохранении напряженности, невозможности расслабиться, пребывать в состоянии покоя. Дополнительное отражение имеющихся напряженности, клинически значимых сверхнастороженности и фиксации на внешних стимулах может быть представлено в повышении функциональной коннективности базальных ганглиев и таламуса с первичной зрительной корой и сенсомоторными областями [50]. На фактическом клиническом материале проводятся исследования патогенетических механизмов стресс-ассоциированных психических расстройств и использование различных методик, таких как тренинги биологической обратной связи и др. [51–54].

Важными направлениями являются и исследование стрессоустойчивости военнослужащих, а также

разработка перечня профессионально важных качеств и принципов профессионально-психологического отбора военных специалистов по новым военно-учетным специальностям, в т. ч. операторов беспилотных летательных аппаратов [55, 56].

Таким образом, по всему спектру наиболее актуальных проблем современной боевой патологии в ВМедА организована системная научная работа с немедленным внедрением получаемых приоритетных научных результатов в практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции рукописи, сбор, анализ материала, написание и редактирование текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. EDN: HSZTKQ doi: 10.17816/brmma83094
2. Военно-полевая хирургия. Национальное руководство / Под ред. И.М. Самохвалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1056 с.
3. Военно-полевая терапия. Национальное руководство / Под ред. Е.В. Крюкова. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 736 с.
4. Тришкин Д.В. Медицинское обеспечение Вооруженных сил Российской Федерации в условиях проведения специальной военной операции и частичной мобилизации: итоги деятельности и задачи на 2023 год // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 1. С. 4–24. EDN: PWOROD doi: 10.52424/00269050_2023_344_1_4
5. Тришкин Д.В. Итоги деятельности медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации в 2023 году и задачи на 2024 год // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 1. С. 4–20. EDN: NMWDXP doi: 10.52424/00269050_2024_345_1_4
6. Самохвалов И.М., Крюков Е.В., Маркевич В.Ю., и др. Десять хирургических уроков начального этапа военной операции // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 4. С. 4–10. EDN: DSYIAP doi: 10.52424/00269050_2023_344_4_4
7. Язенок А.В., Чеховских Ю.С., Башарин В.А., и др. Модифицированный алгоритм первичной диагностики острых радиационных поражений для догоспитальных этапов медицинской эвакуации // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 10. С. 28–41. EDN: IKAGPK doi: 10.52424/00269050_2024_345_10_28
8. Фисун А.Я., Самохвалов И.М., Гончаров А.В., и др. Пути снижения летальности в современной гибридной войне: раненого к хирургу или хирургию к раненому? // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 1. С. 20–29. EDN: NWMTQW
9. Касимов Р.Р., Самохвалов И.М., Завражных А.А., и др. Причины гибели военнослужащих в современной войне // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 8. С. 11–16. EDN: ANQREL doi: 10.52424/00269050_2024_345_8_11

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. The search and analytical work was carried out at the personal expense of the author's team.

10. Божченко А.П., Болдарян А.А., Капустин Е.В., и др. Структура смертельного травматизма в современном вооруженном конфликте // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 10. С. 21–28. EDN: ROWOJP doi: 10.52424/00269050_2024_345_10_21
11. Овчинников Д.В., Ивченко Е.В. Военная медицина современных гибридных войн // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 3. С. 331–340. doi: 10.17816/rmmar633158
12. Самохвалов И.М., Гончаров А.В., Чирский В.С., и др. «Потенциально спасаемые» раненые — резерв снижения догоспитальной летальности при ранениях и травмах // Скорая медицинская помощь. 2019. Т. 20, № 3. С. 10–17. EDN: CUUXRN doi: 10.24884/2072-6716-2019-20-3-10-17
13. Жабин А.В., Носов А.М., Самохвалов И.М., и др. Оказание первой и доврачебной помощи на радиоактивно загрязненной местности в концепции тактической медицины // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 6. С. 4–14. EDN: VONICV doi: 10.52424/00269050_2024_345_6_4
14. Крайнюков П.Е., Самохвалов И.М., Рева В.А. Тактическая медицина — новая концепция для войн «нового типа» // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 5. С. 4–17. EDN: GVRXIA doi: 10.52424/00269050_2021_342_5_04
15. Серговец А.А., Щеголев А.В., Чуприна А.П., и др. Эффективность центрального неопиоидного анальгетика нефопама в лечении острого болевого синдрома у участников специальной военной операции // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 5. С. 31–39. EDN: FEZTRK doi: 10.52424/00269050_2024_345_5_31
16. Касимов Р.Р., Овчаров О.М., Самохвалов И.М., и др. Специализированная хирургическая помощь в современном вооруженном конфликте: роль и место на передовых этапах медицинской эвакуации // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 2. С. 9–18. EDN: WUIRAE doi: 10.52424/00269050_2024_345_2_9
17. Касимов Р.Р., Просветов В.А., Самохвалов И.М., и др. Структура боевой хирургической травмы и особенности оказания хирургической помощи в передовых медицинских группах в активную фазу боевых действий // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 7. С. 4–12. EDN: INTONT doi: 10.52424/00269050_2024_345_7_4

18. Касимов Р.Р., Усольцев Е.А., Чуприна А.П., и др. Опыт применения сокращенных вмешательств тактики «контроля повреждений» (damage control) у раненых // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 3. С. 28–33. EDN: YRDAHf doi: 10.52424/00269050_2023_344_3_28
19. Салухов В.В., Кицышин В.П., Суржиков П.В., и др. УЗИ-ассистированные осмотры при оказании медицинской помощи военнослужащим: организация и проблемные вопросы // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 11. С. 28–34. EDN: CWNZPL doi: 10.52424/00269050_2023_344_11_28
20. Цыганков А.Е., Старостин Д.О., Поляков П.А., и др. Прединдикторы летального исхода у тяжелораненых // Скорая медицинская помощь. 2023. Т. 24, № 4. С. 47–54. EDN: NEOPAU doi: 10.24884/2072-6716-2023-24-4-47-54
21. Лахин Р.Е., Кусай А.С., Усольцев Е.А., и др. Регионарная анестезия при шоке (ретроспективное когортное исследование) // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2024. № 1. С. 6–13. EDN: RBOBDO doi: 10.17116/anaesthesiology20240116
22. Лахин Р.Е., Кусай А.С., Усольцев Е.А., и др. Катетеризация внутренней яремной вены и подключичной/подмышечной вены с использованием ультразвуковой навигации у раненых с геморрагическим шоком при боевой травме: ретроспективное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2024. № 1. С. 113–123. EDN: GNCLFS doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-113-123
23. Лахин Р.Е., Кусай А.С., Усольцев Е.А., и др. Эффективность протокола фокусированного ультразвукового обследования раненых и пострадавших при боевой хирургической травме // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 4. С. 603–610. EDN: SHEJIO doi: 10.17816/brmma568876
24. Щеголев А.В., Кузин А.А., Лахин Р.Е., и др. Изменение подходов к анестезиологической помощи в условиях проведения специальной военной операции // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 9. С. 19–24. EDN: OMHPNU doi: 10.52424/00269050_2023_344_9_19
25. Носов А.М., Петров В.А., Демченко К.Н., и др. Особенности течения травматического шока при использовании дыхательных смесей с повышенным содержанием инертных газов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 3. С. 367–376. EDN: WHNMW doi: 10.17816/brmma456381
26. Гаврилов Е.К., Зограбов Ф.И., Хубулава Г.Г. Ультразвуковое ангиосканирование в ранней диагностике боевой огнестрельной сосудистой травмы нижних конечностей // Флебология. 2023. Т. 17, № 4. С. 320–328. EDN: SZRRYN doi: 10.17116/flebo202317041320
27. Салухов В.В., Крюков Е.В., Варавин Н.А., Старцева О.Н. Сравнение теста «тромбодинамика» с определением анти-Ха активности в оценке эффективности антикоагулянтной терапии у раненых, страдающих тромбозами глубоких вен нижних конечностей // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 26, № 1. С. 79–86. EDN: HZRCQL doi: 10.17816/brmma568480
28. Варавин Н.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Колодяжная В.А. Сравнительная оценка режимов профилактической антикоагулянтной терапии у раненых // Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 13. С. 305–311. EDN: GRLLRL doi: 10.21518/ms2023-196
29. Харитонов М.А., Салухов В.В., Демьяненко А.В., и др. «Тромбоз de novo» легочной артерии после травмы грудной клетки // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 8. С. 23–28. EDN: FENQAG doi: 10.52424/00269050_2024_345_8_23
30. Салухов В.В., Гаврилов Е.К., Варавин Н.А., и др. Роль наследственных тромбофилий в развитии венозных тромбозов при боевой огнестрельной травме // Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 16. С. 54–59. EDN: VPDEOQ doi: 10.21518/ms2023-055
31. Бабичев К.Н., Савелло А.В., Садковская Е.К., и др. Травматические аневризмы головного мозга при боевых повреждениях // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2023. Т. 87, № 6. С. 25–32. EDN: BPGXYG doi: 10.17116/neiro20238706125
32. Шведюк В.В., Елин Н.Е., Дзидзава И.И., и др. Опыт применения неодимовых магнитных инструментов для удаления инородных тел при слепых ранениях // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42, № 2. С. 105–114. EDN: DDPVHU doi: 10.17816/rmmar346674
33. Агаханова М.Д., Гребеньков В.Г., Румянцев В.Н., и др. Опыт применения технологии дополненной реальности в хирургическом лечении больного с инкапсулированными металлическими инородными телами нижних конечностей // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 2. С. 261–268. EDN: FPMYAA doi: 10.17816/brmma321172
34. Крюков Е.В., Котив Б.Н., Маркевич В.Ю., и др. Реконструкция посттравматического минно-взрывного субтотального изъяна нижней челюсти свободным малоберцовым аутоотрансплантатом на микрососудистых анастомозах // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 10. С. 11–15. EDN: HPDHMC doi: 10.52424/00269050_2023_344_10_11
35. Сыроежкин Ф.А., Юмакаев Д.З., Голованов А.Е., и др. Влияние акубаротравмы на состояние слуха в условиях современного вооруженного конфликта // Российская оториноларингология. 2024. Т. 23, № 2. С. 66–72. EDN: AACFMH doi: 10.18692/1810-4800-2024-2-66-72
36. Бабичев К.Н., Ваврын А.В., Соловьев С.С., Свистов Д.В. Начальный опыт применения аддитивных технологий при замещении дефектов костей черепа // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. 2023. Т. 15, № 4. С. 22–27. EDN: CCSSKG doi: 10.56618/2071-2693_2023_15_4_22
37. Пичугин А.А., Бадалов В.И., Маркевич В.Ю., и др. Особенности оказания специализированной хирургической помощи раненым в живот в военно-медицинской организации 5-го уровня // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 8. С. 4–11. EDN: ZUEBPB doi: 10.52424/00269050_2023_344_8_4
38. Протошак В.В., Паронников М.В., Бабкин П.А., и др. Огнестрельная рана наружных половых органов // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 10. С. 64–68. EDN: CASKJC doi: 10.52424/00269050_2024_345_10_64
39. Крюков Е.В., Давыдов Д.В., Хомянец В.В., и др. Этапное лечение раненных с повреждением опорно-двигательной системы в современном вооруженном конфликте // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 3. С. 4–17. EDN: HWUCXD doi: 10.52424/00269050_2023_344_3_4
40. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Давыдов Д.В., и др. Современная концепция оказания медицинской помощи раненым с повреждениями опорно-двигательного аппарата: основные научные результаты и опыт применения. СПб.: ВМедА, 2024. 212 с.
41. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Давыдов Д.В. и др. Развитие концепции оказания медицинской помощи раненым с повреждениями опорно-двигательного аппарата в современных условиях // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 5. С. 4–11. EDN: TALTJH doi: 10.52424/00269050_2024_345_5_4

42. 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. EDN: TSCZDS doi: 10.17816/brmma340914
43. Коломенцев С.В., Коломенцева А.В., Полежаев П.А., и др. Метод оценки выраженности и мониторинга эффективности лечения невропатического болевого синдрома // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42, № 4. С. 349–356. EDN: FAENKU doi: 10.17816/rmmar611147
44. Коломенцев С.В., Литвиненко И.В., Цыган Н.В., и др. Особенности диагностики, лечения и курации пациентов с невропатическим болевым синдромом травматического генеза // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42, № 4. С. 357–367. EDN: DACAAF doi: 10.17816/rmmar611148
45. Крюков Е.В., Головкин К.П., Маркевич В.Ю., и др. Характеристика антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных осложнений у раненых // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 2. С. 193–202. EDN: QAZQWU doi: 10.17816/brmma207771
46. Майстренко Н.А., Сазонов А.А., Ромащенко П.Н., Макаров И.А. Профилактика осложнений лапаротомной раны при огнестрельной травме живота // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2023. Т. 182, № 2. С. 46–52. EDN: SXFIQO doi: 10.24884/0042-4625-2023-182-2-46-52
47. Головкин К.П., Юдин В.Е., Овчинников Д.В., и др. Антибактериальное раневое покрытие на основе хитозана и повидона, полученное методом 3D-печати // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 1. С. 23–34. EDN: TSAGHS doi: 10.17816/rmmar626501
48. Цыганков К.А., Горбань Д.Ю., Лахин Р.Е., и др. Анализ частоты и причин возникновения химеры крови у пострадавших от боевой травмы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 4. С. 629–635. EDN: FMWVFL doi: 10.17816/brmma568839
49. Галактионов Д.А., Кучмин А.Н., Пухова У.Д., и др. Оценка суточных параметров артериального давления у пациентов после перенесенной травмы // Вестник Российской военно-меди-

- цинской академии. 2023. Т. 25, № 2. С. 203–209. EDN: MMIMCG doi: 10.17816/brmma192518
50. Шамрей В.К., Хритинин Д.Ф., Тарумов Д.А., и др. Нейровизуализационная диагностика посттравматических стрессовых расстройств // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2023. № 7. С. 494–504. EDN: PZAMYX doi: 10.33920/med-01-2307-01
51. Тришкин Д.В., Серговец А.А., Шамрей В.К., и др. Стресс-ассоциированные психические расстройства у военнослужащих // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 6. С. 4–14. EDN: BLWRWT doi: 10.52424/00269050_2023_344_6_4
52. Крюков Е.В., Овчинников Д.В., Юсупов В.В., и др. Психологические последствия боевой травмы на госпитальном этапе реабилитации // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42, № 3. С. 219–228. EDN: CYCLT doi: 10.17816/rmmar562808
53. Крюков Е.В., Овчинников Д.В., Юсупов В.В., и др. Использование тренингов биологической обратной связи в комплексной терапии невротических расстройств и коррекции негативных психологических последствий боевого стресса у комбатантов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 26, № 2. С. 185–196. EDN: OALJX doi: 10.17816/brmma624875
54. Шамрей В.К., Марченко А.А., Юсупов В.В., и др. Особенности оказания психолого-психиатрической помощи военнослужащим в условиях современных вооруженных конфликтов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2022. № 2. С. 60–71. EDN: CLLBTE doi: 10.25016/2541-7487-2022-0-2-60-71
55. Крюков Е.В., Ивченко Е.В., Шамрей В.К., и др. Современные подходы к оценке стрессоустойчивости у военнослужащих // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 7. С. 4–15. EDN: FNCQIP doi: 10.52424/00269050_2023_344_7_4
56. Бабин Ю.М., Юсупов В.В., Благинин А.А., и др. Психологические и психофизиологические критерии профессионального отбора операторов авиационных систем // Военно-медицинский журнал. 2024. Т. 345, № 8. С. 43–50. EDN: EYPFFE doi: 10.52424/00269050_2024_345_8_43

REFERENCES

1. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Bucenko SA. Results of the work of the Military medical academy research institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):93–104. (In Russ.) EDN: HSZTKQ doi: 10.17816/brmma83094
2. Samokhvalov IM, ed. *Voenno-polevaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo*. 2nd ed., rev. and extra. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2024. 1056 p. (In Russ.)
3. Kryuklov EV, ed. *Voenno-polevaya terapiya. Natsional'noe rukovodstvo*. 2nd ed., rev. and extra. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2023. 736 p. (In Russ.)
4. Trishkin DV. Medical support of the Russian Federation Armed Forces during the special military operation and partial mobilization: activities results and planning for 2023. *Voen Med Zh*. 2023;344(1):4–24. (In Russ.) EDN: PWOROD doi: 10.52424/00269050_2023_344_1_4
5. Trishkin DV. Results of the medical service activities of the Armed Forces of the Russian Federation in 2023 and goals for 2024. *Voen Med Zh*. 2024;345(1):4–20. (In Russ.) EDN: NMWDXP doi: 10.52424/00269050_2024_345_1_4
6. Samokhvalov IM, Kryukov EV, Markevich VYu, et al. Ten surgical lessons of the initial stage of a military operation. *Voen Med Zh*. 2023;344(4):4–10. (In Russ.) EDN: DSYIAP doi: 10.52424/00269050_2023_344_4_4
7. Yazenok AV, Chekhovskikh YuS, Basharin VA, et al. Modified algorithm for primary diagnostics of acute radiation injuries for pre-hospital stages of medical evacuation. *Voen Med Zh*. 2024;345(10):28–41. (In Russ.) EDN: IKAGPK doi: 10.52424/00269050_2024_345_10_28
8. Fisun AY, Samokhvalov IM, Goncharov AV, et al. Ways to reduce mortality in modern hybrid warfare: injured to a surgeon or surgery to a wounded? *Voen Med Zh*. 2020;341(1):20–29. (In Russ.) EDN: NWMTQW
9. Kasimov RR, Samokhvalov IM, Zavrzhnov AA, et al. Causes of death of servicemen in modern warfare. *Voen Med Zh*. 2024;345(8):11–16. (In Russ.) EDN: ANQREL doi: 10.52424/00269050_2024_345_8_11
10. Bozhchenko AP, Boldaryan AA, Kapustin EV, et al. The structure of fatal injuries in a modern armed conflict. *Voen Med Zh*. 2024;345(10):21–28. (In Russ.) EDN: ROWOJP doi: 10.52424/00269050_2024_345_10_21

11. Ovchinnikov DV, Ivchenko EV. Military medicine of modern hybrid wars. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3): 331–340. (In Russ.) doi: 10.17816/rmmar633158
12. Samokhvalov IM, Goncharov AV, Chirskiy VS, et al. “Potentially survivable” casualties — reserve to reduce pre-hospital lethality in injuries and traumas. *Emergency medical care*. 2019;20(3):10–17. (In Russ.) EDN: CUUXRN doi: 10.24884/2072-6716-2019-20-3-10-17
13. Zhabin AV, Nosov AM, Samokhvalov IM, et al. Providing first and pre-medical aid in radioactively contaminated areas in the concept of tactical medicine. *Voen Med Zh*. 2024;345(6):4–14. (In Russ.) EDN: VOHICV doi: 10.52424/00269050_2024_345_6_4
14. Krainyukov PE, Samokhvalov IM, Reva VA. Tactical medicine — a new concept for the “new type” wars. *Voen Med Zh*. 2021;342(3): 4–17. (In Russ.) EDN: GVRXIA doi: 10.52424/00269050_2021_342_5_04
15. Sergoventsev AA, Shchegolev AV, Chuprina AP, et al. The effectiveness of the central non-opioid analgesic nefopam in the treatment of acute pain syndrome in participants of a special military operation. *Voen Med Zh*. 2024;345(5):31–39. (In Russ.) EDN: FEZTRK doi: 10.52424/00269050_2024_345_5_31
16. Kasimov RR, Ovcharov OM, Samokhvalov IM, et al. Specialized surgical care in a modern military conflict: role and place at the advanced stages of medical evacuation. *Voen Med Zh*. 2024;345(2): 9–18. (In Russ.) EDN: WUIRAE doi: 10.52424/00269050_2024_345_2_9
17. Kasimov RR, Prosvetov VA, Samokhvalov IM, et al. The structure of combat surgical trauma and features of surgical care in advanced medical groups in the active phase of hostilities. *Voen Med Zh*. 2024;345(7):4–12. (In Russ.) EDN: INTONT doi: 10.52424/00269050_2024_345_7_4
18. Kasimov RR, Usoltsev EA, Chuprina AP, et al. Experience in using reduced interventions of damage control tactics in the wounded. *Voen Med Zh*. 2023;344(3):28–33. (In Russ.) EDN: YRDAHF doi: 10.52424/00269050_2023_344_3_28
19. Salukhov VV, Kitsyshin VP, Surzhikov PV, et al. Ultrasound-assisted examinations in the provision of medical care for military personnel: organization and problematic issues. *Voen Med Zh*. 2023;344(11):28–34. (In Russ.) EDN: CWNZPL doi: 10.52424/00269050_2023_344_11_28
20. Tsygankov AE, Starostin DO, Polyakov PA, et al. Predictors of death in seriously injured patients. *Emergency medical care*. 2023;24(4):47–54. (In Russ.) EDN: NEOPAU doi: 10.24884/2072-6716-2023-24-4-47-54
21. Lakhin RE, Kusai AS, Usoltsev EA, et al. Regional anesthesia for shock. *Anesteziologiya i reanimatologiya (Media Sfera)*. 2024;(1): 6–13. (In Russ.) EDN: RBOBDO doi: 10.17116/anaesthesiology20240116
22. Lakhin RE, Kusai AS, Usoltsev EA, et al. Catheterization of the internal jugular vein and subclavian/axillary vein under ultrasound control in the wounded with hemorrhagic shock due to combat trauma: a retrospective cohort study. *Annals of Critical Care*. 2024;(1):113–123. (In Russ.) EDN: GNCLFS doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-113-123
23. Lakhin RE, Kusai AS, Usoltsev EA, et al. The effectiveness of the protocol of focused ultrasound examination of the wounded and injured in combat surgical trauma. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(4):603–610. (In Russ.) EDN: SHEJIO doi: 10.17816/brmma568876
24. Shchegolev AV, Kuzin AA, Lakhin RE, et al. Changing approaches to anesthesia care in the context of a special military operation. *Voen Med Zh*. 2023;344(9):19–24. (In Russ.) EDN: OMHPNU doi: 10.52424/00269050_2023_344_9_19
25. Nosov AM, Petrov VA, Demchenko KN, et al. Features of the course of traumatic shock when using respiratory mixtures with a high content of inert gases. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(3):367–376. (In Russ.) EDN: WHHMMW doi: 10.17816/brmma456381
26. Gavrilov EK, Zokhrabov FI, Khubulava GG. Ultrasound in early diagnosis of combat gunshot vascular injury of the lower extremities. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(4):320–328. (In Russ.) EDN: SZRRYN doi: 10.17116/flebo202317041320
27. Salukhov VV, Kryukov EV, Varavin NA, Startseva ON. Comparison of thrombodynamic tests with determination of anti-Xa activity in evaluation of the efficacy of anticoagulant therapy in patients suffering deep vein thrombosis of the lower extremities. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(1):79–86. (In Russ.) EDN: HZRCQL doi: 10.17816/brmma568480
28. Varavin NA, Salukhov VV, Kryukov EV, Kolodyazhnaya VA. Comparative evaluation of preventive anticoagulant therapy regimens in the wounded. *Medical Council*. 2023;17(13):305–311. (In Russ.) EDN: GRLLRL doi: 10.21518/ms2023-196
29. Kharitonov MA, Salukhov VV, Demyanenko AV, et al. “De novo thrombosis” of the pulmonary artery after chest trauma. *Voen Med Zh*. 2024;345(8):23–28. (In Russ.) EDN: FENQAG doi: 10.52424/00269050_2024_345_8_23
30. Salukhov VV, Gavrilov EK, Varavin NA, et al. The role of hereditary thrombophilia in the development of venous thrombosis in combat trauma. *Medical Council*. 2023;17(16):54–59. (In Russ.) EDN: VPDEOQ doi: 10.21518/ms2023-055
31. Babichev KN, Savello AV, Sadkovskaya EK, et al. Traumatic intracranial aneurysms following combat damage. *Burdenko’s Journal of Neurosurgery*. 2023;87(6):25–32. (In Russ.) EDN: BPGXYG doi: 10.17116/neiro20238706125
32. Shvediuk VV, Elin NE, Dzidzava II, et al. Clinical application of neodymium magnetic instruments for the removal of foreign bodies in blind wounds. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2): 105–114. (In Russ.) EDN: DDPVHU doi: 10.17816/rmmar346674
33. Agakhanova MD, Grebenkov VG, Rumyantsev VN, et al. Experience with augmented reality technology in the surgical treatment of a patient with encapsulated metal foreign bodies of lower extremities. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(2): 261–268. (In Russ.) EDN: FPMYAA doi: 10.17816/brmma321172
34. Kryukov EV, Kotiv BN, Markevich VYu, et al. Reconstruction of a post-traumatic mine-explosive subtotal defect of the lower jaw with a free peroneal autograft on microvascular anastomoses. *Voen Med Zh*. 2023;344(10):11–15. (In Russ.) EDN: HPDHMC doi: 10.52424/00269050_2023_344_10_11
35. Syroezhkin FA, Yumakaev DZ, Golovanov AE, et al. Impact of acubarotrauma on hearing in conditions of modern armed conflict. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(2):66–72. (In Russ.) EDN: AACFMH doi: 10.18692/1810-4800-2024-2-66-72
36. Babichev KN, Vavryn AV, Solovyev SS, Svistov DV. The first experience using additive technology for cranioplasty. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni profes-sora A.L. Polenova*. 2023;15(4):22–27. (In Russ.) EDN: CCSSKG doi: 10.56618/2071-2693_2023_15_4_22
37. Pichugin AA, Badalov VI, Markevich VYu, et al. Features of the provision of specialized surgical care to those wounded in the stomach in a military medical organization of the 5th level. *Voen Med Zh*. 2023;344(8): 4–11. (In Russ.) EDN: ZUEBPB doi: 10.52424/00269050_2023_344_8_4

38. Protoshchak VV, Paronnikov MV, Babkin PA, et al. Gunshot injury to the external genitalia. *Voen Med Zh.* 2024;345(10):64–68. (In Russ.) EDN: CASKJC doi: 10.52424/00269050_2024_345_10_64
39. Kryukov EV, Davydov DV, Khominets VV, et al. Staged treatment of the wounded with injuries of the musculoskeletal systems in modern armed conflict. *Voen Med Zh.* 2023;344(3):4–17. (In Russ.) EDN: HWUCXD doi: 10.52424/00269050_2023_344_3_4
40. Trishkin DV, Kryukov EV, Davydov DV, et al. *Sovremennaya kontseptsiya okazaniya meditsinskoy pomoshchi ranenym s povrezhdeniyem oporno-dvigatel'nogo apparata: osnovnye nauchnye rezultaty i opyt primeneniya.* Saint Petersburg: VMedA Publ.; 2024. 212 p. (In Russ.)
41. Trishkin DV, Kryukov EV, Davydov DV, et al. Development of the concept of providing medical care to the wounded with injuries to the musculoskeletal system in modern conditions. *Voen Med Zh.* 2024;345(5):4–11. (In Russ.) EDN: TALTJH doi: 10.52424/00269050_2024_345_5_4
42. 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.) EDN: TSCZDS doi: 10.17816/brmma340914
43. Kolomentsev SV, Kolomentseva AV, Polezhaev PA, et al. 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. (In Russ.) EDN: FAEHKU doi: 10.17816/rmmar611147
44. Kolomentsev SV, Litvinenko IV, Tsygan NV, et al. 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. (In Russ.) EDN: DACAAF doi: 10.17816/rmmar611148
45. Kryukov EV, Golovko KP, Markevich VYu, et al. Characteristics of antibiotic resistance of infectious pathogens in the wounded. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2023;25(2):193–202. (In Russ.) EDN: QAZQWU doi: 10.17816/brmma207771
46. Maistrenko NA, Sazonov AA, Romaschenko PN, Makarov IA. Prevention of complications from the laparotomy wound in abdominal gunshot injury. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2023;182(2):46–52. (In Russ.) EDN: SXFIQO doi: 10.24884/0042-4625-2023-182-2-46-52
47. Golovko KP, Yudin VE, Ovchinnikov DV, et al. Antibacterial wound coating based on chitosan and povidone, obtained by 3D printing. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2024;43(1):23–34. (In Russ.) EDN: TSAGHS doi: 10.17816/rmmar626501
48. Tsygankov KA, Gorban DYU, Lakhin RE, et al. Frequency and causes of blood chimera in combat trauma victims. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2023;25(4):629–635. (In Russ.) EDN: FMWFVL doi: 10.17816/brmma568839
49. Galaktionov DA, Kuchmin AN, Pukhova UD, et al. Assessment of daily blood pressure parameters in patients after injury. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2023;25(2):203–209. (In Russ.) EDN: MMIMCG doi: 10.17816/brmma192518
50. Shamrey VK, Khritinin DF, Tarumov DA, et al. Neuroimaging diagnostics of stress-related mental disorders. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery.* 2023;(7):494–504. (In Russ.) EDN: PZAMYX doi:10.33920/med-01-2307-01
51. Trishkin DV, Sergoventsev AA, Shamrey VK, et al. Stress-associated mental disorders in military personnel. *Voen Med Zh.* 2023;344(6):4–14. (In Russ.) EDN: BLWRWT doi: 10.52424/00269050_2023_344_6_4
52. Kryukov EV, Ovchinnikov DV, Yusupov VV, et al. Psychological consequences of combat trauma at the hospital stage of rehabilitation. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2023;42(3):219–228. (In Russ.) EDN: CYCCLT doi: 10.17816/rmmar562808
53. Kryukov EV, Ovchinnikov DV, Yusupov VV, et al. The use of biofeedback training in complex therapy of neurotic disorders and correction of negative psychological consequences of combat stress in combatants. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2024;26(2):185–196. (In Russ.) EDN: OALJJX doi: 10.17816/brmma624875
54. Shamrey VK, Marchenko AA, Yusupov VV, et al. Characteristic features of psychological and psychiatric care for military personnel in modern armed conflicts. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2022;(2):60–71. (In Russ.) EDN: CLLBTE doi: 10.25016/2541-7487-2022-0-2-60-71
55. Kryukov EV, Ivchenko EV, Shamrey VK, et al. Modern approaches to the assessment of stress resistance in military personnel. *Voen Med Zh.* 2023;344(7):4–15. (In Russ.) EDN: FNCQIP doi: 10.52424/00269050_2023_344_7_4
56. Babin YuM, Yusupov VV, Blagin AA, et al. Psychological and psychophysiological criteria for professional selection of aviation system operators. *Voen Med Zh.* 2024;345(8):43–50. (In Russ.) EDN: EYPFFE doi: 10.52424/00269050_2024_345_8_43

ОБ АВТОРАХ

Евгений Викторович Ивченко, докт. мед. наук профессор;
eLibrary SPIN: 5228-1527; ORCID: 0000-0001-5582-1111

***Дмитрий Валерьевич Овчинников**, канд. мед. наук доцент;
адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 5437-3457;
ORCID: 0000-0001-8408-5301; e-mail vmeda-nio@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Evgeniy V. Ivchenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
eLibrary SPIN: 5228-1527; ORCID: 0000-0001-5582-1111

***Dmitrii V. Ovchinnikov**, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 5437-3457;
ORCID: 0000-0001-8408-5301; e-mail vmeda-nio@mil.ru

УДК 616.831-005.4

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636517>

Особенности патогенеза и тактика ведения пациентов с ишемическим инсультом на фоне терминальной стадии хронической болезни почек

С.В. Коломенцев, Н.М. Родюков, В.А. Яковлева, Е.И. Шерматюк, М.В. Захаров

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Острые нарушения мозгового кровообращения у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек являются важной, но недостаточно изученной проблемой. Основной трудностью является отсутствие утвержденных клинических рекомендаций и больших мультицентровых исследований, которые позволили бы определить доказанный подход к терапии при сочетании этих заболеваний. Данная группа пациентов редко включается в клинические исследования и имеет высокие риски осложнений. До трети инсультов у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих гемодиализ, развиваются в стационаре и относятся к внутригоспитальным. Оценка рисков, связанных с выполнением исследований с применением контрастных препаратов у пациентов с хронической болезнью почек, является актуальной проблемой. Повреждение почек достоверно увеличивает частоту неблагоприятных исходов в острой стадии ишемического инсульта, однако при применении системной тромболитической терапии не ухудшает исходы и не повышает риск внутримозговых кровоизлияний. В обзорную статью включены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры, описывающие случаи возникновения ишемического инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек за период 2015–2022 гг. Поиск проводился в библиографических базах MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Scopus, eLIBRARY. Для обзора отобраны статьи, опубликованные только в рецензируемых научных журналах. Стратегия поиска представляла собой поисковый запрос по ключевым терминам «ишемический инсульт», «хроническая болезнь почек», «гемодиализ», «тромболитическая терапия», «ангиография». Вручную рассматривались списки литературы всех опубликованных статей и соответствующих систематических обзоров. Всего просмотрено 947 названий, 96 полных статей, 38 из которых были включены в настоящий обзор. Проанализированы современные представления об особенностях патофизиологических механизмов и факторов риска ишемического инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию, а также подходы к возможности выполнения рентгеноконтрастных исследований и особенностей проведения системной тромболитической терапии у этой группы пациентов.

Ключевые слова: ангиография; внутригоспитальный инсульт; гемодиализ; острое нарушение мозгового кровообращения; рентгеноконтрастные вещества; системный тромболизис; хроническая болезнь почек.

Как цитировать

Коломенцев С.В., Родюков Н.М., Яковлева В.А., Шерматюк Е.И., Захаров М.В. Особенности патогенеза и тактика ведения пациентов с ишемическим инсультом на фоне терминальной стадии хронической болезни почек // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 471–479. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636517>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636517>

Features of pathogenesis and tactics of management of patients with ischemic stroke against the background of end-stage chronic kidney disease

Sergey V. Kolomentsev, Nikita M. Rodyukov, Victoria A. Yakovleva,
Evgeniy I. Shermatyuk, Mikhail V. Zakharov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

ABSTRACT

Acute cerebrovascular accidents in patients with end-stage chronic kidney disease are an important but not well understood problem. The main difficulty is the lack of approved clinical guidelines and large multicenter studies that would allow the determination of a proven approach to therapy in the combination of these diseases. This group of patients is rarely included in clinical trials and has high risks of complications. Up to a third of strokes in patients with end-stage chronic kidney disease receiving hemodialysis develop in a hospital and are classified as intrahospital. Assessing the risks associated with performing contrast agent studies in patients with chronic kidney disease is a pressing issue. Kidney damage significantly increases the incidence of adverse outcomes in the acute stage of ischemic stroke, but when using systemic thrombolytic therapy it does not worsen outcomes and does not increase the risk of intracranial hemorrhage. The review article includes retrospective and prospective studies, systematic reviews describing cases of ischemic stroke in patients with end-stage chronic kidney disease for the period 2015–2022. The search was conducted in the bibliographic databases MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Scopus, eLIBRARY. Articles published only in peer-reviewed scientific journals were selected for the review. The search strategy was a search query for the key terms “ischemic stroke”, “chronic kidney disease”, “hemodialysis”, “thrombolytic therapy”, “angiography”. The reference lists of all published articles and relevant systematic reviews were manually reviewed. A total of 947 titles, 96 full articles were reviewed, 38 of which were included in this review. The article analyzes current concepts of the features of pathophysiological mechanisms and risk factors for ischemic stroke in patients with end-stage chronic kidney disease receiving renal replacement therapy, as well as discusses approaches to the possibility of performing radiocontrast studies and the features of systemic thrombolytic therapy in this group of patients.

Keywords: acute cerebrovascular accident; angiography; in-hospital stroke; chronic kidney disease; hemodialysis; radiocontrast agents; systemic thrombolysis.

To cite this article

Kolomentsev SV, Rodyukov NM, Yakovleva VA, Shermatyuk EI, Zakharov MV. Features of pathogenesis and tactics of management of patients with ischemic stroke against the background of end-stage chronic kidney disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):471–479. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636517>

Received: 26.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636517>

终末期慢性肾病患者合并缺血性卒中的发病机制特点及管理策略

Sergey V. Kolomentsev, Nikita M. Rodyukov, Victoria A. Yakovleva,
Evgeniy I. Shermatyuk, Mikhail V. Zakharov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

摘要

终末期慢性肾病（CKD）患者的急性脑血液循环障碍是一个重要但研究不足的问题。主要挑战在于缺乏经过验证的临床指南和大规模多中心研究，以确定这些疾病合并存在时的有效治疗方法。这类患者很少被纳入临床研究，并具有较高的并发症风险。在接受血液透析的终末期慢性肾病患者中，高达三分之一的卒中发生在住院期间，被归类为院内卒中。评估慢性肾病患者在使用造影剂进行检查时的相关风险是一个重要问题。肾功能损害显著增加了急性缺血性卒中早期阶段的不良结局发生率，但系统性溶栓治疗并未加重结局，也未增加颅内出血的风险。

本文综述了2015年至2022年期间有关终末期慢性肾病患者发生缺血性卒中的回顾性和前瞻性研究以及系统性综述。这些研究收录于MEDLINE、PubMed、Google Scholar、Scopus和eLIBRARY等文献数据库中。仅选取发表于同行评审学术期刊的文章用于分析。检索策略基于关键词组合：“缺血性卒中”、“慢性肾病”、“血液透析”、“溶栓治疗”、“血管造影”。手动审查了所有相关文献和系统性综述中的参考文献清单。共筛选947篇文献标题，96篇全文文章，其中38篇被纳入本综述。

本文分析了终末期慢性肾病患者（接受肾替代治疗）缺血性卒中的病理生理机制特点和风险因素，以及该人群接受放射性对比研究和系统性溶栓治疗的可行性和特征。

关键词：血管造影；院内卒中；血液透析；急性脑血液循环障碍；放射性对比剂；系统性溶栓；慢性肾病。

To cite this article

Kolomentsev SV, Rodyukov NM, Yakovleva VA, Shermatyuk EI, Zakharov MV. 终末期慢性肾病患者合并缺血性卒中的发病机制特点及管理策略. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):471–479. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636517>

Received: 26.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острые нарушения мозгового кровообращения у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек являются важной, но недостаточно изученной проблемой. Основной трудностью является отсутствие утвержденных клинических рекомендаций и больших мультицентровых исследований, которые позволили бы определить однозначный и доказанный подход к терапии при сочетании этих заболеваний. Данная группа пациентов редко включается в клинические исследования и имеет высокие риски осложнений, а оказание помощи таким пациентам сопровождается диагностическими и логистическими трудностями, присущими внутригоспитальному инсульту. Важной организационной особенностью оказания им медицинской помощи является необходимость продолжения проведения заместительной почечной терапии даже в острейшем периоде инсульта. Особенности патогенеза нарушений мозгового кровообращения у лиц с хронической болезнью почек свидетельствуют о том, что в терапии таких пациентов необходимо использовать междисциплинарный подход.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

По данным Sutherland L.J. et al. (2020), у 20–35 % пациентов на момент развития острого ишемического инсульта имеется хроническая болезнь почек [1]. Частота развития инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на гемодиализе, в 8–10 раз выше, чем в общей популяции, что, вероятно, связано с патологическими процессами, происходящими в организме вследствие нарушения почечной функции [2]. Так, достоверно известно, что хроническая болезнь почек ухудшает ауторегуляцию мозгового кровотока и программируемый гемодиализ также достоверно увеличивает частоту возникновения острых нарушений мозгового кровообращения, так как в процессе гемодиализа церебральная оксигенация снижается, приводя к развитию ишемии [3]. Хроническая болезнь почек приводит к гиперурикемии, которая, в свою очередь, оказывает гипоксическое влияние на нейроны головного мозга, усугубляя гипоксию и приводя к нарушениям обменных процессов и регуляции активности нейромедиаторов [4]. На терминальной стадии хронической болезни почек существенно снижается синтез эритропоэтина, что обуславливает у таких пациентов развитие анемии, приводящей к снижению эффективности перфузии мозговой ткани, при этом в литературе также описан нейропротективный эффект эритропоэтина [5, 6].

Также известно, что атеросклероз вносит серьезный вклад в развитие инсульта у пациентов с хронической болезнью почек. Частота формирования атеросклеротических бляшек в сонных артериях возрастает со снижением скорости клубочковой фильтрации и нарастанием протеинурии, что достоверно чаще приводит к возникновению острых сердечно-сосудистых событий [7–9]. Johnson L.S. et al. (2017) показали значимую связь между гиперкалиемией и увеличением риска возникновения как ишемического, так и геморрагического инсульта [10]. Степень распространенности атеросклеротических изменений и увеличения жесткости сосудистой стенки не отличается у пациентов при перитонеальном диализе и гемодиализе [11].

При обследовании пациентов с хронической болезнью почек чаще, чем в общей популяции, выявляется фибрилляция предсердий: у 8–18 % пациентов с хронической болезнью почек и у 7–27 % пациентов, находящихся на гемодиализе [12]. По данным Ishida K. et al. (2014), инфекционный эндокардит является распространенным механизмом развития кардиоэмболического ишемического инсульта у пациентов на гемодиализе. В ретроспективном исследовании были описаны 52 клинических случая пациентов с острым ишемическим инсультом. Двадцать случаев (38 %) были отнесены к кардиоэмболическому подтипу по TOAST. В 6 случаях (12 %) причиной являлся инфекционный эндокардит [13].

Частота встречаемости инсультов достигает пика в течение 30 сут после начала гемодиализа, а примерно в 30 % случаев нарушения мозгового кровообращения возникают во время диализа или в течение 30 мин после процедуры [14, 15]. Таким образом, до трети инсультов у пациентов с терминальной хронической болезнью почек, получающих гемодиализ, развиваются непосредственно в стационаре и относятся к внутригоспитальным. Среди инсультов встречаются как геморрагический, так и ишемический тип, соотношение между ними неодинаково и может варьировать в зависимости от вида диализа. По данным Zamberg I. et al. (2022), которые провели 39 исследований, у пациентов, находящихся на гемодиализе, частота ишемического инсульта составляет 12,2 случаев на 1000 пациенто-лет, а геморрагического — 8,04 случаев на 1000 пациенто-лет [16]. В 2021 г. опубликованы данные ретроспективного анализа Pana T.A. et al., включившего 4 283 086 клинических случаев острого ишемического инсульта, из которых 74 499 (1,7 %) пациентов находились на гемодиализе. По сравнению с пациентами из группы без хронической болезни почек у пациентов с терминальной стадией болезни почек достоверно чаще наблюдалась более высокая внутригоспитальная смертность (доверительный интервал 99 %, $p < 0,001$), увеличивалось время госпитализации ($p < 0,001$) и отмечалась более высокая степень инвалидизации при выписке ($p < 0,001$) [17].

СИСТЕМНАЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Вопрос возможности проведения тромболитической терапии у пациентов с терминальной стадией болезни почек представляет серьезную проблему для исследователей и требует дальнейшего изучения. У таких пациентов достоверно выше риск внутримозгового кровоизлияния как при выполнении системной тромболитической терапии, так и при механической тромбоэкстракции, а также выше риск летального исхода, в связи с чем терминальная стадия хронической болезни почек является критерием невключения в клинические исследования [18, 19]. Однако ряд авторов делают вывод об отсутствии влияния терминальной стадии хронической болезни почек на безопасность и исходы системной тромболитической терапии [17]. По мнению Hao Z. et al. (2014), нарушение функции почек не должно быть единственным противопоказанием для проведения системной тромболитической терапии по поводу ишемического инсульта [20].

По данным Egashira S. et al. (2022), анализ литературы за период с января 2000-го по октябрь 2022 г. свидетельствует об отсутствии рандомизированных клинических исследований о применении системной тромболитической терапии по поводу ишемического инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. В то же время описано большое число отдельных клинических случаев с применением внутривенного тромболитика в лечении острого ишемического инсульта у пациентов, находящихся на диализе [2]. В 2011 г. Naganuma M. et al. описали серию клинических случаев применения системной тромболитической терапии, изучив ретроспективные данные 600 пациентов с острым ишемическим инсультом, из которых 4 (0,7 %) находились на гемодиализе. Для проведения внутривенной тромболитической терапии применяли рекомбинантный тканевой активатор плазминогена — алтеплазу в дозировке 0,6 мг/кг. Геморрагические осложнения возникли у 1 из 4 пациентов. Оценка по модифицированной шкале Рэнкин через 3 мес составила 0 баллов у 1 пациента (25 %), 2 балла — у 2 (50 %) и 4 балла — у 1 пациента (25 %) [21].

В работе Cherian L. et al. (2015) описали серию из 34 клинических случаев пациентов, получавших заместительную терапию на аппарате искусственной почки, у которых развились транзиторная ишемическая атака — 20,6 % случаев, или ишемический инсульт — 79,4 % случаев. Возраст пациентов варьировал от 32 до 84 лет с медианой в 67 лет. У 38,2 % пациентов симптомы острого нарушения мозгового кровообращения развились непосредственно во время или через короткое время после процедуры гемодиализа. Этиология инсульта не была проанализирована согласно патогенетической

классификации TOAST, однако были уточнены следующие особенности ишемического инсульта в 26 из 27 клинических случаев: 10 (37,0 %) случаев — кардиоэмболический подтип; 9 (33,3 %) случаев криптогенного характера (неуточненный подтип); 4 (14,8 %) случая — на границе водоразделов (вероятно, гемодинамические); 2 (7,4 %) случая — болезнь малых сосудов (вероятно, лакунарный); 1 (3,7 %) случай — на фоне атеросклероза крупных прецеребральных артерий (вероятно, атеротромботический). Известно, что 9 пациентов были доставлены в терапевтическое окно системной тромболитической терапии, но лишь 4 не имели критериев исключения, и им была выполнена системная тромболитическая терапия [22]. К сожалению, в статье не приведены данные о результатах тромболитической терапии, а также не описано, прерывали ли процедуру гемодиализа в случае развития острой неврологической симптоматики (с учетом уже выполненного объема процедуры).

Cohen-Hagai K. et al. (2019) провели ретроспективное исследование «случай-контроль», в которое были включены 52 пациента, находившихся на гемодиализе, у которых развился ишемический инсульт. Из этой группы 4 пациента получили системную тромболитическую терапию, перед которой, согласно стандартному протоколу, были выполнены неврологический осмотр и компьютерная томография головы. Осложнений в исходах не наблюдалось [23]. В 2018 г. Han W. et al. представили клинический случай применения тканевого активатора плазминогена (алтеплаза 0,6 мг/кг) у пациента с острым ишемическим инсультом, находящегося на гемодиализе. В исходе отмечено улучшение неврологического статуса без развития осложнений [24].

При опросе экспертов по инсульту в США 33 % респондентов сообщили, что использовали системный тромболитизис у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на гемодиализе, и большинство экспертов использовали бы его при наличии организационных возможностей и при отсутствии противопоказаний. При опросе нефрологов 75 % предпочли бы участвовать в принятии решения о выполнении системной тромболитической терапии из-за опасений по поводу осложнений, связанных с кровотечением, ввиду частого использования нефракционированного гепарина при процедуре гемодиализа. Почти половина экспертов по инсульту, участвовавших в опросе, сообщили, что рассмотрели бы возможность невыполнения внутривенной тромболитической терапии только в том случае, если активированное частичное тромбопластиновое время при повторной оценке в 1,5 раза превышало бы исходный уровень, так как нефракционированный гепарин, используемый для гемодиализа, метаболизируется относительно быстро [25]. Несмотря на крайне желательное участие в принятии решения о проведении внутривенного тромболитизиса у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек консилиума специалистов, важно помнить о необходимости быстрого принятия

решения. В исследовании M.D. Findlay et al. (2018) авторы показали, что у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на гемодиализе вероятность проведения внутривенной тромболитической терапии в течение 60 мин после дебюта инсульта была значительно ниже, чем у пациентов без терминальной стадией хронической болезни почек/гемодиализа (1,5 и 3,9 % соответственно; $p = 0,016$), что может быть связано как с результатами оценки безопасности процедуры, так и с другими причинами, характерными для внутригоспитальных инсультов (логистика организации неотложной помощи, работы и взаимодействия дежурной службы, медицинского снабжения и др.) [26, 27].

АНГИОГРАФИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Компьютерно-томографическая ангиография и селективная церебральная ангиография являются незаменимыми методами диагностики острого нарушения мозгового кровообращения. В основе данных методик лежит применение контрастных препаратов с последующей визуализацией. Возможности данного метода расширяются при применении протокола проекции максимальной интенсивности, позволяющего оценивать протяженность тромба, поражение дистальных сегментов мозговых артерий, а также наличие и состояние коллатерального кровотока [28]. По данным литературы, абсолютных противопоказаний к выполнению компьютерно-томографической ангиографии нет [29]. В свою очередь, относительные противопоказания к проведению компьютерно-томографической ангиографии включают почечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий, аллергическую реакцию на рентгеноконтрастный препарат, тяжелую форму сахарного диабета, беременность, тяжелое общее состояние или неадекватное поведение пациента, большую массу тела (ограничения зависят от аппарата), заболевания щитовидной железы, миеломную болезнь [30]. Наличие почечной недостаточности на первом месте этого списка обусловлено фармакокинетикой йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов. Выведение этой группы лекарственных препаратов осуществляется через почки на 98 %. В процессе прохождения через почки происходят изменения в гемодинамике почечного кровотока, характеризующиеся вазодилатацией с последующей стойкой вазоконстрикцией. Помимо этого, йодсодержащие препараты обладают прямым цитотоксическим действием на клетки почечных канальцев. По сравнению с низкоосмолярными ионные высокоосмолярные контрастные вещества приводят к более высокому риску развития контраст-индуцированной нефропатии [31].

Селективная церебральная ангиография является «золотым стандартом» визуализации сосудов головы и шеи [28].

При введении йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ также может развиваться контраст-индуцированная нефропатия. Факторы риска контраст-индуцированной нефропатии, согласно «Рекомендации Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) 2005 г. с изменениями от 2011 г.», включают повышенный уровень креатинина в сыворотке (особенно при диабетической нефропатии), дегидратацию, застойную сердечную недостаточность, возраст старше 70 лет, подагру, одновременный прием нефротоксичных препаратов. Wu M. et al. (2022) в ретроспективном анализе установили, что при уровне скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² при повторном (через 48–72 ч) введении высокоосмолярных йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов также развивается контраст-индуцированная нефропатия, которая приводит к последующему ухудшению исходов у таких пациентов [32]. С целью снижения частоты случаев возникновения данного осложнения у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, следует производить оценку риска для определения вероятности возникновения, а также тактики последующей профилактики данного осложнения [33].

Еще одним осложнением у пациентов на гемодиализе является контраст-индуцированная энцефалопатия, возникающая у пациентов с хронической болезнью почек после внутриартериального введения рентгеноконтрастных препаратов и эндоваскулярных вмешательств. Частота развития данного состояния в исследовании составила 16,4 % [34, 35]. Для пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек альтернативой компьютерно-томографической ангиографии и селективной церебральной ангиографии может являться времяпротестная или контрастно-усиленная магнитно-резонансная ангиография [36]. При использовании гадолиний-содержащих контрастных веществ у пациентов, находящихся на гемодиализе, описаны случаи развития нефрогенного системного фиброза, который является редким системным осложнением в ответ на введение гадолиний-контрастных веществ I группы (гадолиамид (омнискан), гадопентетататримеглюмин (магневист), гадоверсетамид (оптимарк)). У пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендуется использование гадолиний-контрастных веществ II группы (гадотератамeglюмин (дотарем), гадотеридол (прохэнс), гадобутрол (гадовист)) [37]. Метаанализ Woolen S. et al. (2020) продемонстрировал, что риск развития нефрогенного системного фиброза у пациентов с хронической болезнью почек 4-й и 5-й стадий при использовании гадолиний-контрастных веществ II группы составил 0,07 % [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для принятия решения о проведении системного тромболиза выполнение компьютерно-томографического ангиографического исследования с введением

йодсодержащего контрастного вещества не является обязательным, однако проведение селективной церебральной ангиографии и последующей тромбоэмболизмом без контрастной визуализации сосудов невозможно. В случае наличия показаний для выполнения тромбоэмболизмом по поводу ишемического инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек внутрисосудистое вмешательство должно быть выполнено по абсолютным показаниям. Решение о его проведении должно приниматься консилиумом врачей (неврологом, нейрохирургом, нефрологом, рентгенологом), цель которого — определение риска/пользы, а также принятие решения о месте дальнейшего лечения пациента с учетом его нуждаемости в сеансах регулярной заместительной почечной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: С.В. Коломенцев — концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации; Н.М. Родюков — сбор данных, подготовка текста статьи; В.А. Яковлева — концепция и дизайн исследования, составление и итоговая переработка статьи; Е.И. Шерматюк — анализ и интерпретация данных, подготовка

статьи и размещение на сайте журнала; М.В. Захаров — консультирование по вопросам, касающимся заместительной почечной терапии, внесение окончательной правки.

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

Финансирование. Финансирования данной работы не проводилось.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: S.V. Kolomentsev — study concept and design, final approval of the version for publication; N.M. Rodyukov — data collection, preparation of the article; V.A. Yakovleva — study concept and design, drafting and final revision of the article; E.I. Shermatyuk — data analysis and interpretation, article preparation and posting on the journal website; M.V. Zakharov — consulting on issues related to renal replacement therapy, final editing.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

Funding. This work has not been funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sutherland L.J., Diprose W.K., Wang M.T.M., Barber P.A. Chronic Kidney Disease and Outcome Following Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020. Vol. 29, N 4. P. 104665. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104665
2. Egashira S., Koga M., Toyoda K. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis: A Narrative Review // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022. Vol. 9, N 12. P. 446. doi: 10.3390/jcdd9120446
3. Ghoshal S., Freedman B. Mechanisms of Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease // *American Journal of Nephrology*. 2019. Vol. 50, N 4. P. 229–239. doi: 10.1159/000502446
4. Seifter J.L., Samuels M.A. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure // *Seminars in Neurology*. 2011. Vol. 31, N 2. P. 139–143. doi: 10.1055/s-0031-1277984
5. Abramson J.L., Jurkovic T.C., Vaccarino V., et al. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study // *Kidney International*. 2003. Vol. 64, N 2. P. 610–615. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00109.x
6. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. СПб.: Наука, 2005. EDN: QKODNN
7. Kawamoto R., Ohtsuka N., Kusunoki T., Yoritatsu N. An association between the estimated glomerular filtration rate and carotid atherosclerosis // *Internal Medicine*. 2008. Vol. 47, N 5. P. 391–398. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0552
8. Desbrien A.M., Chonchol M., Gnahn H., Sander D. Kidney function and progression of carotid intima-media thickness in a community study // *Am. J. Kidney Dis*. 2008. Vol. 51, N 4. P. 584–593. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.11.026
9. Tanaka M., Abe Y., Furukado S., et al. Chronic kidney disease and carotid atherosclerosis // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2012. Vol. 21, N 1. P. 47–51. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.018
10. Johnson L.S., Mattsson N., Sajadieh A., et al. Serum potassium is positively associated with stroke and mortality in the large, population based malmö preventive project cohort // *Stroke*. 2017. Vol. 48, N 11. P. 2973–2978. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018148
11. Stróżecki P., Donderski R., Kardymowicz A., Manitus J. Comparison of arterial stiffness in end-stage renal disease patients treated with peritoneal dialysis or hemodialysis // *Pol. Arch. Med. Wewn*. 2012. Vol. 122, N 1–2. P. 33–39. doi: 10.20452/pamw.1119
12. Tonelli M., Karumanchi S.A., Thadhani R. Epidemiology and Mechanisms of Uremia-Related Cardiovascular Disease // *Circulation*. 2016. Vol. 133, N 5. P. 518–536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018713
13. Ishida K., Brown M.G., Weiner M., et al. Endocarditis Is a Common Stroke Mechanism in Hemodialysis Patients // *Stroke*. 2014. Vol. 45, N 4. P. 1164–1166. doi: 10.1161/strokeaha.113.003913
14. Toyoda K., Fujii K., Fujimi S., et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: A 22-year single-center study. // *Am. J. Kidney Dis*. 2005. Vol. 45, N 6. P. 1058–1066. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.02.028

15. Nayak-Rao S., Shenoy M.P. Stroke in patients with chronic kidney disease...: How do we approach and manage it? // *Indian J.Nephrol.* 2017. Vol. 27, N 3. P. 167–171. doi: 10.4103/0971-4065.202405
16. Zamberg I., Assouline-Reinmann M., Carrera E., et al. Epidemiology, thrombolytic management, and outcomes of acute stroke among patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022. Vol. 37, N 7. P. 1289–1301. doi: 10.1093/ndt/gfab197
17. Pana T.A., Quinn J., Mohamed M.O., et al. Thrombolysis in acute ischaemic stroke patients with chronic kidney disease // *Acta Neurologica Scandinavica.* 2021. Vol. 144, N 6. P. 669–679. doi:10.1111/ane.13513
18. Niu J., Chen K., Wu J., et al. Thrombectomy versus combined thrombolysis and thrombectomy in patients with large vessel occlusion and chronic kidney disease // *Heliyon.* 2024. Vol. 10, N 4. P. e26110. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26110
19. Ovbiagele B., Schwamm L.H., Smith E.E., et al. Hospitalized hemorrhagic stroke patients with renal insufficiency: clinical characteristics, care patterns, and outcomes // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014. Vol. 23, N 9. P. 2265–2273. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.016
20. Hao Z., Yang C., Liu M., Wu B. Renal Dysfunction and Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke // *Medicine.* 2014. Vol. 93, N 28. P. e286. Doi: 10.1097/md.0000000000000286
21. Naganuma M., Mori M., Nezu T., et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for stroke patients receiving maintenance hemodialysis: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry // *Eur. Neurol.* 2011. Vol. 66, N 1. P. 37–41. doi: 10.1159/000328792
22. Cherian L., Conners J., Cutting S., et al. Periprocedural Risk of Stroke Is Elevated in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis // *Cerebrovasc. Dis. Extra.* 2015. Vol. 5, N 3. P. 91–94. doi: 10.1159/000440732
23. Cohen-Hagai K., Nacasch N., Rozenberg I., et al. Clinical outcomes of stroke in hemodialysis patients: A retrospective single-center study // *Int. Urol. Nephrol.* 2019. Vol. 51, N 8. P. 1435–1441. doi: 10.1007/s11255-019-02218-x
24. Han W., Sakurada T., Hachisuka, R., et al. A case of cerebral infarction during a hemodialysis procedure successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator // *CEN Case Rep.* 2018. Vol. 7, N 2. P. 282–287. doi: 10.1007/s13730-018-0343-0
25. Palacio S., Gonzales N.R., Sangha N.S., et al. Thrombolysis for acute stroke in hemodialysis: International survey of expert opinion // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6, N 5. P. 1089–1093. doi: 10.2215/CJN.10481110
26. Findlay M.D., Dawson J., MacIsaac R., et al. Inequality in Care and Differences in Outcome Following Stroke in People With ESRD // *Kidney Int. Rep.* 2018. Vol. 3, N 5. P. 1064–1076. doi: 10.1016/j.ekir.2018.04.011
27. Вознюк И.А., Никитин Е.Н., Коломенцев С.В. Юридические аспекты оказания медицинской помощи при внутригоспиталь-

- ном ишемическом инсульте // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020. Т. 14, № 2. С. 70–75. EDN: XNWAUR doi: 10.25692/ACEN.2020.2.9
28. Виноградов О.И., Кулеш А.А., Демин Д.А. Ишемический инсульт: диагностика, лечение, реабилитация и профилактика (руководство для врачей). М.: ИД Третьяков, 2022.
29. Макаренко В.Н. Компьютерно-томографическая ангиография: показания, противопоказания, ограничения метода // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2013. № 2. С. 40–45. EDN: RBWDLF
30. Hoffmann U., Ferencik M., Cury R.C., Pena A.J. Coronary CT angiography // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47, N 5. P. 797–806. PMID: 16644750
31. Liu M.R., Jiang H., Li X.L., Yang P. Case Report and Literature Review on Low-Osmolar, Non-Ionic Iodine-Based Contrast-Induced Encephalopathy // *Clin. Interv. Aging.* 2020. Vol. 15. P. 2277–2289. doi: 10.2147/CIA.S280931
32. Wu M.Y., Lo W.C., Wu Y.C., et al. The Incidence of Contrast-Induced Nephropathy and the Need of Dialysis in Patients Receiving Angiography: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Med. (Lausanne).* 2022. Vol. 9. P. 862534. doi: 10.3389/fmed.2022.862534
33. Лаврищева Ю.В., Конради А.О., Яковенко А.А., Захаров М.В. Методические аспекты профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почек при ангиографических исследованиях и вмешательствах с использованием рентгеноконтрастных препаратов // *Трансляционная медицина.* 2020. Т. 7, № 4. С. 83–90. EDN: DKWWGR doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-83-90
34. Davis P.W., Krisanapan P., Tangpanithandee S., et al. Contrast-Induced Encephalopathy in Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Medicines (Basel).* 2023 Vol.10, N 8. P. 46. doi: 10.3390/medicines10080046
35. Hamra M., Bakhit Y., Khan M., Moore R. Case report and literature review on contrast-induced encephalopathy // *Future Cardiol.* 2017. Vol. 3, N 4. P. 331–335. doi: 10.2217/fca-2016-0075
36. Dhundass S., Savatovsky J., Duron L., et al. Improved detection and characterization of arterial occlusion in acute ischemic stroke using Contrast Enhanced MRA // *Journal of Neuroradiology.* 2020. Vol. 47, N 4. P. 278–283. doi: 10.1016/j.neurad.2019.02.011
37. Пятченков М.О., Румянцев А.Ш., Захаров М.В. Безопасность магнитно-резонансных контрастных исследований у пациентов с нарушением выделительной функции почек // *Нефрология и диализ.* 2021. Т. 23, № 1. С. 19–31. EDN: XVHFXP doi: 10.28996/2618-9801-2021-1-19-31
38. Woolen S.A., Shankar P.R., Gagnier J.J., et al. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180, N 2. P. 223–230. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5284

REFERENCES

1. Sutherland L.J., Diprose W.K., Wang M.T.M., Barber P.A. Chronic Kidney Disease and Outcome Following Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2020;29(4):104665. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104665
2. Egashira S, Koga M, Toyoda K. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis: A Narrative Review. *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* 2022; 9(12):446. doi: 10.3390/jcdd9120446

3. Ghoshal S, Freedman B. Mechanisms of Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*. 2019;50(4):229–239. doi: 10.1159/000502446
4. Seifter JL, Samuels MA Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Seminars in Neurology*. 2011;3(2):139–143. doi: 10.1055/s-0031-1277984
5. Abramson JL, Jurkovic CT, Vaccarino V, et al. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney International*. 2003;64(2):610–615. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00109.x
6. Odinak MM, Tsygan NV. Growth factors of nervous tissue in the central nervous system. Saint Petersburg: Nauka Publ.; 2005. (In Russ.) EDN: QKODNN
7. Kawamoto R, Ohtsuka N, Kusunoki T, Yorimitsu N. An association between the estimated glomerular filtration rate and carotid atherosclerosis. *Intern Med*. 2008;47(5):391–398. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0552
8. Desbien AM, Chonchol M, Gnahn H, Sander D. Kidney function and progression of carotid intima-media thickness in a community study. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(4):584–593. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.11.026
9. Tanaka M, Abe Y, Furukado S, et al. Chronic kidney disease and carotid atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(1):47–51. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.018
10. Johnson LS, Mattsson N, Sajadieh A, et al. Serum potassium is positively associated with stroke and mortality in the large, population-based malmö preventive project cohort. *Stroke*. 2017;48(11):2973–2978. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018148
11. Stróżecki P, Donderski R, Kardymowicz A, Manitijs J. Comparison of arterial stiffness in end-stage renal disease patients treated with peritoneal dialysis or hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(1–2):33–39. doi: 10.20452/pamw.1119
12. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and Mechanisms of Uremia-Related Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2016;133(5):518–536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018713
13. Ishida K, Brown MG, Weiner M, et al. Endocarditis Is a Common Stroke Mechanism in Hemodialysis Patients. *Stroke*. 2012;45(4):1164–1166. doi: 10.1161/strokeaha.113.003913
14. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: A 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(6):1058–1066. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.02.028
15. Nayak-Rao S, Shenoy MP. Stroke in patients with chronic kidney disease...: How do we approach and manage it? *Indian J Nephrol*. 2017;27(3):167–171. doi: 10.4103/0971-4065.202405
16. Zamberg I, Assouline-Reinmann M, Carrera E, et al. Epidemiology, thrombolytic management, and outcomes of acute stroke among patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(7):1289–1301. doi: 10.1093/ndt/gfab197
17. Pana TA, Quinn J, Mohamed MO, et al. Thrombolysis in acute ischaemic stroke patients with chronic kidney disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021;144(6):669–679. doi: 10.1111/ane.13513
18. Niu J, Chen K, Wu J, et al. Thrombectomy versus combined thrombolysis and thrombectomy in patients with large vessel occlusion and chronic kidney disease. *Heliyon*. 2024;10(4): e26110. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26110
19. Ovbiagele B, Schwamm LH, Smith EE, et al. Hospitalized hemorrhagic stroke patients with renal insufficiency: clinical characteristics, care patterns, and outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(9):2265–2273. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.016
20. Hao Z, Yang C, Liu M, Wu B. Renal Dysfunction and Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Medicine*. 2014;93(28): e286. Doi: 10.1097/md.0000000000000286
21. Naganum M, Mori M, Nezu T, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for stroke patients receiving maintenance hemodialysis: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Eur Neurol*. 2011;66(1):37–41. doi: 10.1159/000328792
22. Cherian L, Conners J, Cutting S, et al. Periprocedural Risk of Stroke Is Elevated in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5(3):91–94. doi: 10.1159/000440732
23. Cohen-Hagai K, Nacasch N, Rozenberg I, et al. Clinical outcomes of stroke in hemodialysis patients: A retrospective single-center study. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(8):1435–1441. doi: 10.1007/s11255-019-02218-x
24. Han W, Sakurada T, Hachisuka R, et al. A case of cerebral infarction during a hemodialysis procedure successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *CEN Case Rep*. 2018;7(2):282–287. doi: 10.1007/s13730-018-0343-0
25. Palacio S, Gonzales NR, Sangha NS, et al. Thrombolysis for acute stroke in hemodialysis: International survey of expert opinion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1089–1093. doi: 10.2215/CJN.10481110
26. Findlay MD, Dawson J, MacIsaac R, et al. Inequality in Care and Differences in Outcome Following Stroke in People With ESRD. *Kidney Int Rep*. 2018;3(5):1064–1076. doi: 10.1016/j.ekir.2018.04.011
27. Voznyuk IA, Nikitin EN, Kolometsev SV. Legal aspects of medical care in intrahospital ischaemic stroke // *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;(2) (In Russ.) EDN: XNWAUR doi: 10.25692/ACEN.2020.2.9
28. Vinogradov OI, Kulesh AA, Demin DA. *Ischaemic stroke: diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention (guidelines for physicians)*. Moscow: ID Tretyakov; 2022. (In Russ.)
29. Makarenko VN. Computed tomographic angiography: indications, contraindications, limitations of the method. *Chest and cardiovascular surgery*. 2013;(2):40–45. (In Russ.) EDN: RBWDLF
30. Hoffmann U, Ferencik M, Cury RC, Pena AJ. Coronary CT angiography. *J Nucl Med*. 2006;47(5):797–806. PMID: 16644750
31. Liu MR, Jiang H, Li XL, Yang P. Case Report and Literature Review on Low-Osmolar, Non-Ionic Iodine-Based Contrast-Induced Encephalopathy. *Clin Interv Aging*. 2020;15:2277–2289. doi: 10.2147/CIA.S280931
32. Wu MY, Lo WC, Wu YC, et al. The Incidence of Contrast-Induced Nephropathy and the Need of Dialysis in Patients Receiving Angiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:862534. doi: 10.3389/fmed.2022.862534
33. Lavrishcheva YuV, Conradi AO, Yakovenko AA, Zakharov MV. Methodological aspects of the prevention of contrast-induced acute kidney injury in angiographic studies and interventions using radiopaque drugs. *Translational medicine*. 2020;7(4):83–90. (In Russ.) EDN: DKWWGR doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-83-90
34. Davis PW, Krisanapan P, Tangpanithandee S, et al. Contrast-Induced Encephalopathy in Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicines (Basel)*. 2023;10(8):46. doi: 10.3390/medicines10080046
35. Hamra M, Bakhit Y, Khan M, Moore R. Case report and literature review on contrast-induced encephalopathy. *Future Cardiol*. 2017;13(4):331–335. doi: 10.2217/fca-2016-0075

- 36.** Dhundass S, Savatovsky J, Duron L, et al. Improved detection and characterization of arterial occlusion in acute ischemic stroke using Contrast Enhanced MRA. *Journal of Neuroradiology*. 2020;47(4): 278–283. doi: 10.1016/j.neurad.2019.02.011
- 37.** Pyatchenkov MO, Rummyantsev AS, Zakharov MV. Safety of magnetic resonance contrast studies in patients with impaired re-

- nal excretory function. *Nephrology and Dialysis*. 2021;23(1):19–31. (In Russ.) EDN: XVHFXP doi: 10.28996/2618-9801-2021-1-19-31
- 38.** Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, et al. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):223–230. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5284

ОБ АВТОРАХ

Сергей Витальевич Коломенцев, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-3756-6214; eLibrary SPIN: 6439-6701

Никита Максимович Родюков; ORCID: 0009-0004-1819-6686

***Виктория Алексеевна Яковлева**, канд. мед. наук;
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-9839-3169; eLibrary SPIN: 6158-5505; ResearcherID: AAZ-6393-2021; Scopus Author ID: 210921-010693; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Евгений Игоревич Шерматюк; ORCID: 0000-0002-4163-1701; eLibrary SPIN: 9915-4960

Михаил Владимирович Захаров, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-6549-3991; eLibrary SPIN: 4732-9877

AUTHORS' INFO

Sergey V. Kolomentsev, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-3756-6214; eLibrary SPIN: 6439-6701

Nikita M. Rodyukov; ORCID: 0009-0004-1819-6686

***Victoria A. Yakovleva**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044; ORCID: 0000-0002-9839-3169; eLibrary SPIN: 6158-5505; ResearcherID: AAZ-6393-2021; Scopus Author ID: 210921-010693; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Evgeniy I. Shermatyuk, MD; ORCID: 0000-0002-4163-1701; eLibrary SPIN: 9915-4960

Michail V. Zakharov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0001-6549-3991; eLibrary SPIN: 4732-9877

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.8-009.26-009.3-07:575.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636637>

Сложности диагностики синдрома тремора и атаксии, ассоциированного с ломкой X-хромосомой

И.В. Красаков^{1, 2}, И.В. Литвиненко², Д.Е. Дыскин²¹ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия;² Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Синдром тремора и атаксии, ассоциированный с ломкой X-хромосомой, — это недавно описанное в литературе нейродегенеративное заболевание с низким процентом выявляемости у пациентов по причине недостаточной осведомленности врачей. Клиническая картина характеризуется высокой фенотипической вариабельностью и совпадением симптомов с другими, более известными двигательными расстройствами, в связи с чем пациенты длительное время наблюдаются с ошибочными диагнозами. В статье обсуждается вопрос дифференциальной диагностики синдрома тремора и атаксии, ассоциированного с ломкой X-хромосомой, с эссенциальным тремором, болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией, спиноцеребеллярной атаксией и прогрессирующим надъядерным параличом. С целью демонстрации сложности диагностики данного заболевания представлено описание случая генетически подтвержденного синдрома тремора и атаксии, ассоциированного с ломкой X-хромосомой. Описанный клинический случай представлен комбинацией асимметричного инвалидизирующего постурально-кинетического тремора рук, незначительного тремора покоя, умеренной мозжечковой атаксии, асимметричного умеренного дофа-чувствительного синдрома паркинсонизма, легких когнитивных нарушений и психотических расстройств. Подробно описана не только клиническая картина заболевания, но и наследственный анамнез пациента: результаты генетического исследования дочери — носительницы премутации гена *FMR1* и внука, страдающего синдромом Мартина–Белл. Особенностью клинического случая является длительное ошибочное наблюдение пациента с диагнозом «болезнь Паркинсона», а также проводимая терапия высокими дозами препаратом леводопа/карбидопа 250 + 25 мг (до 6 таблеток в сут). При изучении доступной отечественной литературы описанных ранее случаев синдрома тремора и атаксии, ассоциированного с ломкой X-хромосомой, обнаружено не было.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; ген *FMR1*; ломкая X-хромосома; мультисистемная атрофия; синдром атаксии; синдром тремора; FXTAS.

Как цитировать

Красаков И.В., Литвиненко И.В., Дыскин Д.Е. Сложности диагностики синдрома тремора и атаксии, ассоциированного с ломкой X-хромосомой // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 481–487. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636637>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636637>

Challenges in diagnosis of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome

Igor' V. Krasakov^{1, 2}, Igor' V. Litvinenko², Dmitriy E. Dyskin²¹ Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) is a neurodegenerative disease recently described in the literature with a low percentage of detectability in patients due to insufficient awareness of doctors. The clinical picture is characterized by high phenotypic variability and coincidence of symptoms with other, more well-known motor disorders, in connection with which patients are observed for a long time with erroneous diagnoses. The issue of the differential diagnosis fragile X-associated tremor/ataxia syndrome with essential tremor, Parkinson's disease, multiple system atrophy, spinocerebellar ataxia and progressive supranuclear paralysis is highlighted separately. In order to demonstrate the complexity of the diagnosis of this disease, a description of a case of genetically confirmed case of genetically confirmed fragile X-associated tremor/ataxia syndrome is presented. The described clinical case is represented by a combination of asymmetric disabling postural kinetic tremor of the hands, minor resting tremor, moderate cerebellar ataxia, asymmetric moderate dopa-responsive parkinsonism syndrome, mild cognitive impairment and psychotic symptoms. Not only the clinical picture of the disease is described in detail, but also the hereditary history of the patient: the results of a genetic study of a daughter premutation carriers of the *FMR1* gene and a grandson suffering from Martin–Bell syndrome. A special feature of the clinical case is the long-term erroneous observation of a patient diagnosed with Parkinson's disease, as well as high-dose therapy with levodopa/carbidopa 250 mg + 25 mg (up to 6 tablets per day). When studying the available domestic literature, the previously described cases of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome were not found.

Keywords: ataxia syndrome; *FMR1* gene; fragile multiple system atrophy; FXTAS; Parkinson's disease; tremor syndrome; X-associated.

To cite this article

Krasakov IV, Litvinenko IV, Dyskin DE. Challenges in diagnosis of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):481–487. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636637>

Received: 01.10.2024

Accepted: 16.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636637>

脆性X染色体相关震颤与共济失调综合征的诊断难点

Igor' V. Krasakov^{1, 2}, Igor' V. Litvinenko², Dmitriy E. Dyskin²¹ Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

脆性X染色体相关震颤与共济失调综合征（FXTAS）是一种近期文献中描述的神经退行性疾病，由于医生对该病的认知不足，患者的检出率较低。其临床表现具有高度的表型变异性，并与其他更常见的运动障碍症状相似，因此患者常被长期误诊。本文探讨了FXTAS与特发性震颤、帕金森病、多系统萎缩、小脑脊髓性共济失调及进行性核上性麻痹的鉴别诊断问题。

为了展示诊断该疾病的复杂性，文章描述了一例基因确诊的FXTAS病例。该病例的临床表现包括：不对称的致残性姿势-运动性手部震颤、轻微的静止性震颤、中度小脑性共济失调、不对称的中度左旋多巴反应性帕金森综合征、轻度认知障碍及精神病性障碍。本文不仅详细描述了疾病的临床表现，还记录了患者的遗传史，包括其女儿的基因检测结果（FMR1基因前突变携带者）以及患有马丁-贝尔综合征的孙子。

本病例的特点在于患者长期被误诊为“帕金森病”，并接受了高剂量左旋多巴/卡比多巴（250 + 25毫克，每天最多6片）的治疗。在查阅国内现有文献后，未发现其他已报道的FXTAS病例。

关键词：帕金森病；FMR1基因；脆性X染色体；多系统萎缩；共济失调综合征；震颤综合征；FXTAS。

To cite this article

Krasakov IV, Litvinenko IV, Dyskin DE. 脆性X染色体相关震颤与共济失调综合征的诊断难点. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):481–487. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636637>

Received: 01.10.2024

Accepted: 16.10.2024

Published: 15.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром тремора и атаксии, ассоциированный с ломкой X-хромосомой (fragile X tremor ataxia syndrome, FXTAS) — это нейродегенеративное заболевание с поздним началом, развивающееся при наличии премутации в гене *FMR1* (fragile X mental retardation, ген умственной отсталости, ассоциированный с ломкой X-хромосомой). Поскольку FXTAS был впервые описан в литературе относительно недавно, характеризуется высокой фенотипической вариабельностью и совпадением симптомов с другими, более известными двигательными расстройствами, его редко распознают, при этом пациенты длительно наблюдаются с ошибочными диагнозами [1, 2]. Достаточно часто пациентам с FXTAS выставляются следующие диагнозы: эссенциальный тремор (ЭТ), болезнь Паркинсона (БП), мультисистемная атрофия (МСА), спиноцеребеллярная атаксия (СЦА) и даже прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье проанализированы и использованы данные, опубликованные в открытых отечественных и зарубежных литературных источниках, посвященных диагностике FXTAS. Также представлено описание собственного клинического наблюдения генетически подтвержденного FXTAS.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *FMR1* находится на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq27.3, содержит 17 экзонов, охватывает 38 тысяч пар нуклеотидов и кодирует белок FMR1, связывающийся с РНК и полисомами и принимающий участие в трансляции. Данный белок необходим для нормального когнитивного развития, а также сохранения женской репродуктивной функции [3].

В норме в гене *FMR1* присутствуют от 5 до 54 тринуклеотидных повторов CGG. Увеличение количества тринуклеотидов (>200 повторов CGG) приводит к нарушению синтеза белка FMR1 и патологии развития нервной системы — синдрому Мартина–Белл (СМБ), он же синдром ломкой X-хромосомы [4]. СМБ является наиболее распространенной причиной наследственной умственной отсталости и расстройств аутистического спектра. Распространенность СМБ составляет 1 случай на 2500–7000 мужчин и 2500–11000 женщин [5]. Большинство мужчин с СМБ имеют умственную отсталость (в основном в спектре аутизма), поведенческие симптомы, включая тревогу и дефицит внимания. Симптомы у женщин с СМБ варьируют от легкой до тяжелой степени и проявляются трудностью в обучении и взаимоотношениях [5]. Считается, что мутация при СМБ приводит к потере функции белка. Напротив, премутация в гене *FMR1* (от 55 до 199 повторов CGG)

является причиной сверхэкспрессии гена *FMR1*, в результате которой количество соответствующей мРНК увеличивается в 2–10 раз в сравнении с нормой [6]. В результате генерируются белки, которые накапливаются в виде убиквитинированных включений в нейронах и астроцитах мозга.

В настоящее время предложено использовать термин «состояния, ассоциированные с премутацией гена *FMR1*», который включает синдром первичной овариальной недостаточности у женщин (fragile X-associated primary ovarian insufficiency, FXPOI), FXTAS и другие менее определенные состояния, сопровождающиеся широким спектром психических расстройств [5].

FXTAS могут страдать и женщины, однако частота развития синдрома значительно ниже. Только 16 % женщин — носительниц премутации гена *FMR1* страдают данным заболеванием, в то время как у мужчин оно развивается в 40 % случаев. В то же время премутация может сформироваться у 1 из 200 женщин и у 1 из 400 мужчин, что приводит к более сбалансированному соотношению полов [7, 8].

Клинически FXTAS обычно проявляется после 50 лет. Чаще дебютирует с кинетического тремора, в дальнейшем присоединяются элементы мозжечковой атаксии [7]. Частота развития тремора зависит от возраста пациента: в возрасте от 50 до 59 лет он выявляется только у 17 % пациентов, от 80 до 89 лет — у 75 % [4]. Помимо тремора и атаксии у пациентов с FXTAS часто выявляются синдром паркинсонизма, глазодвигательные расстройства, невропатии и вегетативные нарушения. Могут встречаться когнитивные нарушения, при этом у женщин они выявлены минимально [1].

Прогрессирующая мозжечковая атаксия может являться единственным клиническим проявлением примерно у 20 % пациентов. В связи с этим тестирование на определение премутации в гене *FMR1* может быть показано лицам в возрасте старше 50 лет с необъяснимой мозжечковой атаксией [9].

Синдром паркинсонизма у большинства пациентов с FXTAS протекает с легкой ригидностью, в большинстве случаев — без тремора покоя [9]. Также описаны случаи атипичной клинической картины с наличием хорей [10].

Возможные нейровизуализационные изменения при выполнении МРТ головного мозга у пациентов с FXTAS [11]:

- главные признаки:

- 1) поражение белого вещества средних ножек мозжечка (встречается у 60 % пациентов мужчин и 13 % женщин);

- 2) поражение белого вещества валика мозолистого тела (чаще встречается у пациентов мужчин);

- дополнительные признаки:

- 1) общая атрофия головного мозга;

- 2) общее поражение белого вещества головного мозга.

FXTAS прогрессирует медленно, продолжительность жизни после дебюта заболевания может достигать 20 лет.

Дифференциальная диагностика FXTAS проводится у пациентов с ЭТ, БП, МСА, СЦА и ПНП. В табл. 1 приведены данные дифференциальной диагностики FXTAS, ЭТ, БП, МСА, СЦА и ПНП по возрасту дебюта заболевания, тяжести течения, темпу прогрессирования и продолжительности жизни после дебюта заболевания.

В табл. 2 приведены данные дифференциальной диагностики FXTAS, ЭТ, БП, МСА, СЦА и ПНП по встречаемости тремора, атаксии, паркинсонизма и глазодвигательных нарушений.

Генетическое исследование проводится путем определения числа нуклеотидных повторов CGG в гене *FMR1*

Таблица 1. Дифференциальная диагностика FXTAS, течение заболевания (адаптировано из [12])

Table 1. Differential diagnosis of FXTAS, course of the disease (adapted from [12])

Заболевание	Возраст дебюта	Тяжесть заболевания	Темп прогрессирования	Продолжительность жизни после дебюта заболевания
FXTAS	После 50 лет	Различная	Медленный	20 лет
ЭТ	вариабельный ($55,8 \pm 15,1$ лет): наследственная и спорадическая формы до 65 лет; сенильная форма после 65 лет	Относительно мягкая	Очень медленный	Соответствует средней продолжительности жизни региона проживания
БП	$58,4 \pm 11,0$ лет	Различная	Умеренный	15 лет
СЦА	Различный: СЦА 1–3–30–40 лет; СЦА 6: 52 ± 12 лет	Различная	Различный	Различная; более ранняя смерть с более ранним возрастом начала; СЦА 6 — нормальная
МСА	56 лет	Тяжелая	Быстрый	9–10 лет
ПНП	60–70 лет	Тяжелая	Очень быстрый	6–8 лет

Таблица 2. Дифференциальная диагностика FXTAS, клиническая картина (адаптировано из [12])

Table 2. Differential diagnosis of FXTAS, clinical picture (adapted from [12])

Заболевание	Тремор	Атаксия	Паркинсонизм	Глазодвигательные расстройства
FXTAS	77 %, кинетический> покоя, руки>> голова	41–66 %	29–32 %	Могут встречаться
ЭТ	Кинетический 25–98 %; интенционный 33–89 %; постуральный 80 %; покоя 1,9–46,4 %; руки>> голова> голос	50 %	64 %	35–41 %
БП	Покоя 38,9 % (тремор-доминантная форма)	—	Облигатный синдром	Могут встречаться
СЦА	Постуральный и интенционный при СЦА 2, 12, 15, 20, 27	Выявляется во всех случаях, за исключением СЦА 17 и ДРПЛА (может отсутствовать)	Может встречаться при СЦА 2, 3, 17, 21	Могут встречаться при СЦА 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 14, 28, 37
МСА	До 80 %	МСА-П: до 40 %; МСА-М: до 100 %	МСА-П до 98 %; МСА-М до 73 %	Могут встречаться
ПНП	До 42 %	Единичные описания	Типичный паркинсонизм до 19 %; атипичный паркинсонизм до 40 %	Часто; может являться критерием диагностики

Примечание. МСА-П — мультисистемная атрофия, паркинсонический тип; МСА-М — мультисистемная атрофия, мозжечковый тип; ДРПЛА — дентаторубро-паллидолюсисовая атрофия; >> — знак «чаще»; > — знак «больше».

с помощью ПЦР-диагностики. Данное исследование в настоящее время является общедоступным. СМБ, FXPOI и FXTAS обычно выявляются в одних и тех же семьях. Только информированный об особенностях наследования данного заболевания врач сможет предложить тестирование на наличие мутации/премутации в гене *FMR1* у членов семьи пациента с СМБ. Несмотря на то что у женщин — носительниц премутации FXTAS развиваются реже, чем у мужчин, они подвержены риску развития FXPOI, который представляет собой наиболее наследуемую форму преждевременной менопаузы или ранней недостаточности яичников. Кроме того, у женщин — носительниц премутации могут наблюдаться более высокие показатели психических симптомов, включая тревогу, синдром дефицита внимания и гиперактивности, депрессию, бессонницу, хроническую усталость и хронический болевой синдром.

Лечение FXTAS симптоматическое. Коррекция постурального и кинетического тремора может быть проведена бета-адреноблокаторами, а также другими группами препаратов, рекомендованных для лечения ЭТ. Леводопа показана в случае выявления синдрома паркинсонизма. Когнитивные нарушения, психотические расстройства, а также тревожность и депрессию следует корректировать по принципам терапии данной симптоматики при БП.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П., мужчина 58 лет, обратился с жалобами на выраженное дрожание рук (больше левой), замедленность движений, шаткость.

Анамнез заболевания. Со слов пациента, болен в течение семи лет. Дебют заболевания — с тремора левой руки, в дальнейшем отметил незначительную замедленность левых конечностей, обратился к неврологу, установлен диагноз БП, начата терапия агонистами дофаминовых рецепторов. Симптоматика прогрессировала, тремор левой руки стал носить инвалидизирующий характер, усилились скованность и замедленность, присоединился незначительный тремор правой руки, стал отмечать шаткость. Через три года после дебюта заболевания к терапии добавлены препараты леводопы, что, со слов пациента, привело к улучшению состояния и снижению выраженности тремора. В связи с эффектом от проводимой терапии препаратами леводопы пациент постепенно увеличил их суточную дозу до 1500 мг/сут. Несмотря на высокие дозы препаратов, тремор сохранялся. Пациент обращался за консультацией с целью определения возможности проведения таламотомии фокусированным ультразвуком с MPT-навигацией, в оперативном лечении было отказано. В течение года отмечает снижение памяти, эпизоды «экстракампинных» галлюцинаций (эффект присутствия). Проводимая терапия на момент осмотра: 6 таблеток леводопы/карбидопа 250 + 25 мг в сут, 4 таблетки прамипексола в сут, 2 таблетки амантадина сульфат 100 мг в сут, ¼ таблетки клоназепама 2 мг вечером.

Наследственный анамнез. При опросе пациента данных заотягощенный наследственный анамнез со стороны родителей, дедушек, бабушек, дочери получено не было. На консультации присутствовала дочь пациента, которая уточнила, что ее сын (внук пациента) страдает СМБ. В дальнейшем были представлены результаты генетического исследования по выявлению полиморфизма/мутации гена *FMR1* внука и дочери пациента. Молекулярно-генетический анализ показал, что у внука имеется более 200 CGG повторов в промоторной зоне гена *FMR1*, что соответствует мутации — изменения, характерные для СМБ. У дочери имеется одна аллель с 29 CGG повторами и одна аллель с более 90 CGG повторами в промоторной зоне гена, что соответствует премутации гена.

Сопутствующие заболевания: страдает сахарным диабетом второго типа, ожирением третьей степени, получает метформин 1000 мг 2 раза в день.

Неврологический статус (выявленная патология): монреальская шкала оценки когнитивных функций 27 баллов, краткая шкала оценки психического статуса 27 баллов, гипосмия, гипомимия, глубокие рефлексy снижены, гипокинезия S>D, выраженный высокоамплитудный низкочастотный постуральный тремор и тремор покоя левой руки, легкий тремор покоя правой руки, гипокинезия, ярче выраженная в ногах, S>D, пальце-носовую пробу слева выполняет с интенционным тремором, коленно-пяточную пробу слева выполняет с легкой дисметрией, в пробе Ромберга неустойчив, пошатывание влево.

Через 2 ч после приема 1,5 таблеток препарата леводопы/карбидопа 250 + 25 мг отмечается положительная динамика в виде снижения выраженности гипокинезии и тремора покоя, однако снижение выраженности постурального и интенционного тремора незначительное. Улучшение по третьей части унифицированной шкалы оценки БП с 39 до 17 баллов.

Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента П. представлены на рисунке.

В связи с описанными изменениями пациента направили на генетическое исследование по выявлению полиморфизма/мутации гена *FMR1*. Было выявлено 107 CGG повторов в первой аллели гена, что соответствует премутации гена.

Таким образом, проведенное обследование показало наличие у пациента FXTAS, а не БП, как расценивалось ранее.

В связи с наличием «экстракампинного» галлюциноза пациенту было рекомендовано снижение дозы амантадина сульфата и прамипексола, доза препаратов леводопы была сохранена. К терапии добавлен мемантин. Предпринята попытка назначения пропранолола, однако целевая суточная доза препарата не была достигнута по причине развития брадикардии. С учетом наличия выраженного левостороннего тремора пациент рассматривается как кандидат на инвазивное хирургическое лечение.

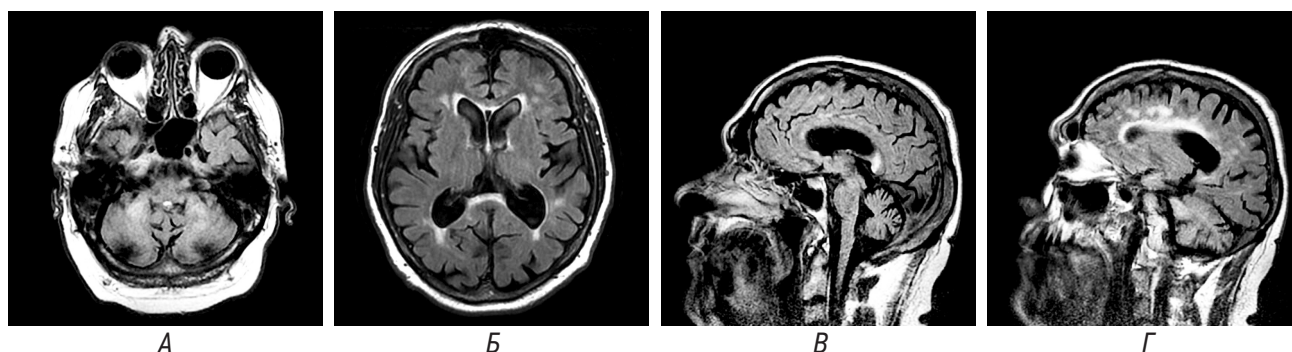


Рисунок. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента П., мужчина, 58 лет. А. Гиперинтенсивные очаги в области средних ножек мозжечка, FLAIR; Б. Гиперинтенсивный сигнал от валика мозолистого тела, T2-ВИ; В. Гипотрофия мозжечка, гиперинтенсивный сигнал от валика мозолистого тела; Г. Перивентрикулярный лейкоареоз

Fig. 1. Results of magnetic resonance imaging of the brain of patient P., male, 58 years old. A. Hyperintensive foci in the region of the middle legs of the cerebellum, FLAIR; Б. Hyperintensive signal from the corpus callosum roller, T2-VI; В. Cerebellar hypotrophy, hyperintensive signal from the corpus callosum roller; Г. Periventricular leukoencephalopathy

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

FXTAS уделяется недостаточное внимание со стороны практикующих неврологов. Вероятно, данное заболевание может быть чаще диагностировано у пациентов, наблюдающихся в центрах, занимающихся диагностикой и лечением двигательных расстройств. Приведенные в статье литературный обзор и описание клинического случая нацелены на повышение информированности врачей о заболевании, что поможет не только в постановке правильного диагноза и подборе терапии пациенту, но и сможет пролить свет на возможную причину жалоб у членов его семьи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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.

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethical review. This article does not contain any studies involving humans or animals as study objects.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hagerman R.J., Leehey M., Heinrichs W., et al. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X // *Neurology*. 2001. Vol. 57, N 1. P. 127–130. doi: 10.1212/wnl.57.1.127
2. Hall D.A., Berry-Kravis E., Jacquemont S., et al. Initial diagnoses given to persons with the fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) // *Neurology*. 2005. Vol. 65, N 2. P. 299–301. doi: 10.1212/01.wnl.0000168900.86323.9c
3. Гамисония А.М. Синдром ломкой X-хромосомы [Internet]. ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия, 2019. Дата обращения: 21.09.2024. Режим доступа: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_lomkoj_X_hromosomy
4. Hagerman P.J., Hagerman R.J. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome — an older face of the fragile X gene // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007. Vol. 3, N 2. P. 107–112. doi: 10.1038/ncpneu0373
5. Johnson K., Herring J., Richstein J. Fragile X Premutation Associated Conditions (FXPAC) // *Front Pediatr.* 2020. Vol. 8. P. 266. doi: 10.3389/fped.2020.00266
6. Pereverzeva D.S., Tyushkevich S.A., Gorbachevskaya N.L., et al. Heterogeneity of clinical characteristics of FMR1-related disorders // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019. Vol. 119, N 7. P. 103–111. EDN: CHAHKE doi: 10.17116/jnevro2019119071103
7. Cabal-Herrera A.M., Tassanakijpanich N., Salcedo-Arellano M.J., Hagerman R.J. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 12. P. 4391. doi: 10.3390/ijms21124391
8. Orsucci D., Lorenzetti L., Baldinotti F., et al. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): A Gender Perspective // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11, N 4. P. 1002. doi: 10.3390/jcm11041002

9. Salcedo-Arellano M.J., Cabal-Herrera A.M., Tassanakijpanich N., et al. Ataxia as the Major Manifestation of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Case Series // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, N 5. P. 136. doi: 10.3390/biomedicines8050136
10. Islam F., Lee W. A Case of Generalized Chorea Presenting as an Early Feature of Fragile-X Associated Tremor/Ataxia Syndrome // *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2020. Vol. 7, N 4. P. 464–466. doi: 10.1002/mdc3.12944

11. Gaillard F., Campos A., Hacking C., et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. Reference article. *Radiopaedia.org*. doi: 10.53347/rID-1359
12. Robertson E.E., Hall D.A., McAsey A.R., O'Keefe J.A. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: phenotypic comparisons with other movement disorders // *Clin. Neuropsychol.* 2016. Vol. 30, N 6. P. 849–900. doi: 10.1080/13854046.2016.1202239

REFERENCES

1. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, et al. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology*. 2001;57(1):127–130. doi: 10.1212/wnl.57.1.127
2. Hall DA, Berry-Kravis E, Jacquemont S, et al. Initial diagnoses given to persons with the fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology*. 2005;65(2):299–301. doi: 10.1212/01.wnl.0000168900.86323.9c
3. Gamisoniya AM. Sindrom lomkoj X-hromosomy. GENOKARTA Geneticheskaya enciklopediya 2019. Available from: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_lomkoj_X_hromosomy (In Russ.)
4. Hagerman PJ, Hagerman RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome — an older face of the fragile X gene. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(2):107–112. doi: 10.1038/ncpneuro0373
5. Johnson K, Herring J, Richstein J. Fragile X Premutation Associated Conditions (FXPAC). *Front Pediatr.* 2020;8:266. doi: 10.3389/fped.2020.00266
6. Pereverzeva DS, Tyushkevich SA, Gorbachevskaya NL, et al. Heterogeneity of clinical characteristics of FMR1-related disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(7): 103–111. EDN: CHANKE doi: 10.17116/jnevro2019119071103
7. Cabal-Herrera AM, Tassanakijpanich N, Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4391. doi: 10.3390/ijms21124391
8. Orsucci D, Lorenzetti L, Baldinotti F, et al. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): A Gender Perspective. *J Clin Med.* 2022 Feb 15;11(4):1002. doi: 10.3390/jcm11041002
9. Salcedo-Arellano MJ, Cabal-Herrera AM, Tassanakijpanich N, et al. Ataxia as the Major Manifestation of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Case Series. *Biomedicines*. 2020;8(5):136. doi: 10.3390/biomedicines8050136
10. Islam F, Lee W. A Case of Generalized Chorea Presenting as an Early Feature of Fragile-X Associated Tremor/Ataxia Syndrome. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(4):464–466. doi: 10.1002/mdc3.12944
11. Gaillard F, Campos A, Hacking C, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. Reference article. *Radiopaedia.org* (Accessed on 21 Sep 2024). doi: 10.53347/rID-1359
12. Robertson EE, Hall DA, McAsey AR, O'Keefe JA. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: phenotypic comparisons with other movement disorders. *Clin Neuropsychol.* 2016;30(6):849–900. doi: 10.1080/13854046.2016.1202239

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; ResearcherID: I-8865-2016; Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

Дмитрий Ефимович Дыскин, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-2855-2953; eLibrary SPIN: 6662-9481; ResearcherID: J-3336-2016; Scopus Author ID: 6602481680

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Igor' V. Krasakov**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 4/2, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6092-0659; eLibrary SPIN: 9891-8300; ResearcherID: I-8865-2016; Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Igor' V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

Dmitriy E. Dyskin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-2855-2953; eLibrary SPIN: 6662-9481; ResearcherID: J-3336-2016; Scopus Author ID: 6602481680

УДК 615.89(510:470)“20”

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636508>

Событие II. Развитие восточной медицины в России в XX веке. Вклад ученых петербургской-ленинградской школы

Г.О. Андреева, М.М. Одинак, В.Н. Цыган, И.В. Литвиненко, С.А. Мамаева

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В статье представлена история развития традиционной восточной медицины в России и СССР в XX в. Сведения о восточной медицине, полученные в XIX в. благодаря сотрудникам и врачам Российской духовной миссии в Пекине, многократно анализировались и переосмысливались. На рубеже XIX–XX вв. лекари бурятской династии Бадмаевых вели в Петербурге врачебную практику, делились знаниями о тибетской медицине. Большим вкладом в понимание восточных методов лечения был перевод тибетского трактата «Чжуд-ши», сделанный П.А. Бадмаевым. В начале XX в. в Императорской военно-медицинской академии В.В. Корсаковым и Я.А. Виолиным были защищены диссертации о медицине Китая. Выдающимся советским ученым Э.С. Вязьменским, получившим филологическое и медицинское образование, в 1948 г. была защищена диссертация «Китайская медицина. Ее история и теория в кратком очерке». Этот фундаментальный труд повлиял на дальнейшее развитие восточной медицины в СССР. Именно материалы диссертации Вязьменского, переработанные и дополненные основателем горьковской школы рефлексотерапии В.Г. Вограликом, легли в основу одного из наиболее значительных советских изданий по данной тематике — «Очерки китайской медицины» (1961). Вклад в популяризацию восточных методов лечения и профилактики заболеваний в СССР внес врач Д.Н. Стояновский, освоивший методы чжэнь-цзю терапии в конце 40-х гг. Знаковым периодом для развития традиционной восточной медицины в СССР были 50-е гг., время тесного сотрудничества между СССР и Китайской Народной Республикой. Врачи, изучавшие теорию и практику чжэнь-цзю в Пекине, стали ведущими исследователями и основоположниками школ иглорефлексотерапии на родине. Фундамент ленинградской школы рефлексотерапии заложила Э.Д. Тыкочинская. Ее начинания продолжили А.Т. Качан, Н.Н. Богданов в Ленинградском государственном институте усовершенствования врачей; В.В. Шапкин, М.М. Одинак — в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Р.А. Александрова, Ю.Д. Игнатов, Ю.Н. Васильев, Д.А. Дубровин — в 1-м Ленинградском медицинском институте; Г.А. Суслова — в Ленинградском педиатрическом медицинском институте. Результатом трудов ученых петербургской (ленинградской) школы в сфере научных исследований, клинического применения, организации процесса подготовки специалистов явилось утверждение в 1997 г. приказом Министерства здравоохранения России рефлексотерапии как отдельной специальности.

Ключевые слова: Р.А. Александрова; П.А. Бадмаев; Н.Н. Богданов; Ю.Н. Васильев; Я.А. Виолин; Э.С. Вязьменский; Д.А. Дубровин; Ю.Д. Игнатов; А.Т. Качан; В.В. Корсаков; М.М. Одинак; Д.Н. Стояновский; Г.А. Суслова; Э.Д. Тыкочинская; В.В. Шапкин; восточная медицина; иглоукалывание; прижигание; тибетская медицина; традиционная китайская медицина; чжэнь-цзю терапия.

Как цитировать

Андреева Г.О., Одинак М.М., Цыган В.Н., Литвиненко И.В., Мамаева С.А. Событие II. Развитие восточной медицины в России в XX веке. Вклад ученых петербургской-ленинградской школы // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 489–499. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636508>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636508>

Event II. The development of Eastern medicine in Russia in the 20th century. The contribution of scientists of the Saint Petersburg-Leningrad school

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 the development of traditional oriental medicine in Russia and USSR in the 20th century. Information about Eastern medicine obtained in the 20th century thanks to the employees and doctors of the Russian Ecclesiastical Mission in Beijing has been repeatedly analyzed and rethought. A great contribution to the understanding of Eastern methods of treatment was the translation of Zhud-shi made by P.A. Badmaev. At the beginning of the 20th century, V.V. Korsakov and Ya.A. Violin defended dissertations on Chinese medicine at the Military Medical Academy. In 1948, the outstanding Soviet scientist E.S. Vyazmensky created and defended his dissertation "Chinese Medicine. Its History and Theory in a Brief Essay." This fundamental work influenced the further development of oriental medicine in the USSR. Having reworked it, the founder of the Gorky School of Reflexology V.G. Vogralik published the book "Essays on Chinese Medicine" by two authors. A contribution to the popularization of Eastern methods of treatment and disease prevention was made by the physician D.N. Stoyanovsky. Close cooperation Working partnership between the Soviet Union and the People's Republic of China in the 1950s contributed to the development of traditional oriental medicine in the USSR. Doctors who studied the theory and practice of zhen-jiu in Beijing became leading researchers and founders of schools of acupuncture in their homeland. The foundation of the Leningrad School of Reflexology was laid by E.D. Tykochinskaya. Her endeavors were continued by A.T. Kachan, N.N. Bogdanov at the Leningrad State Institute for Advanced Medical Studies; V.V. Shapkin, M.M. Odinak — at the S.M. Kirov Military Medical Academy; R.A. Aleksandrova, Yu.D. Ignatov, Yu.N. Vasiliev, D.A. Dubrovin — at the 1st Leningrad Medical Institute; G.A. Suslova — at the Leningrad Pediatric Medical Institute. In 1997, reflexology was approved as a separate specialty by order of the Russian Ministry of Health.

Keywords: R.A. Alexandrova; P.A. Badmaev; N.N. Bogdanov; D.A. Dubrovin; Yu.D. Ignatov; A.T. Kachan; V.V. Korsakov; M.M. Odinak; V.V. Shapkin; D.N. Stoyanovsky; G.A. Suslova; E.D. Tykochinskaya; Yu.N. Vasiliev; Ya.A. Violin; E.S. Vyazmensky; acupuncture; moxa; oriental medicine; Tibetan medicine; traditional chinese medicine; zhen-jiu therapy.

To cite this article

Andreeva GO, Odinak MM, Tsygan VN, Litvinenko IV, Mamaeva SA. Event II. The development of Eastern medicine in Russia in the 20th century. The contribution of scientists of the Saint Petersburg-Leningrad school. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):489–499. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636508>

Received: 26.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636508>

事件二：20世纪俄罗斯东方医学的发展——圣彼得堡-列宁格勒学派学者的贡献

Galina O. Andreeva, Miroslav M. Odinak, Vasiliy N. Tsygan,
Igor V. Litvinenko, Svetlana A. Mamaeva

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

本文回顾了20世纪俄罗斯和苏联传统东方医学的发展历史。19世纪，通过俄罗斯驻北京的宗教使团工作人员和医生获得的有关东方医学的资料多次被分析和重新审视。在19世纪末至20世纪初，布里亚特医生家族 Badmaev 在圣彼得堡开展了医疗实践，并传播了有关藏医的知识。P. A. Badmaev 翻译了藏医经典《四部医典》，这一贡献极大地促进了对东方疗法的理解。

20世纪初，在帝国军事医学科学院，V. V. Korsakov和Ya. A. Violin完成了关于中国医学的论文。1948年，获得语言学和医学双重教育的苏联杰出学者 É. S. Vyazmensky 撰写并答辩了博士论文《简论中国医学的历史与理论》，这一基础性工作深刻影响了苏联东方医学的发展。Vyazmensky 的论文经由下诺夫哥罗德针灸学派创始人V. G. Vograik 修订和补充后，成为1961年出版的《简论中国医学》这一重要苏联著作的基础。

苏联医生D. N. Stoyanovsky 在20世纪40年代末掌握了针灸疗法，推动了东方医学治疗与预防方法在苏联的普及。20世纪50年代是苏联传统东方医学发展的标志性时期，苏联与中华人民共和国之间的密切合作使一批医生在北京学习针灸理论与实践，并成为国内针灸学派的奠基者。

列宁格勒针灸学派的基础由É. D. Tykochinskaya 奠定，其工作由A. T. Kachan和N. N. Bogdanov在列宁格勒国家医生进修学院延续；V. V. Shapkin和M. M. Odinak在S. M. Kirov军事医学学院；R. A. Alexandrova、Yu. D. Ignatov、Yu. N. Vasilyev和D. A. Dubrovin在第一列宁格勒医学院；G. A. Suslova在列宁格勒儿科医学学院进一步推进。

圣彼得堡（列宁格勒）学派的科学研究、临床应用和专业人才培养工作成果显著。1997年，俄罗斯卫生部通过命令将针灸确立为独立的医学专业。

关键词：R. A. Alexandrova; P. A. Badmaev; N. N. Bogdanov; Yu. N. Vasilyev; Ya. A. Violin; É. S. Vyazmensky; D. A. Dubrovin; Yu. D. Ignatov; A. T. Kachan; V. V. Korsakov; M. M. Odinak; D. N. Stoyanovsky; G. A. Suslova; E. D. Tykochinskaya; V. V. Shapkin; 东方医学; 针灸; 灸法; 藏医; 传统中医; 针灸疗法。

To cite this article

Andreeva GO, Odinak MM, Tsygan VN, Litvinenko IV, Mamaeva SA. 事件二：20世纪俄罗斯东方医学的发展——圣彼得堡-列宁格勒学派学者的贡献. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):489–499. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636508>

Received: 26.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

Знакомству российского медицинского сообщества с восточными методами лечения во многом послужила деятельность сотрудников Российской духовной миссии в Пекине. Эта организация была создана по соглашению глав России и Китая — Петра I и Сюань Е — в 1715 г. и около ста пятидесяти лет наряду с духовной выполняла дипломатическую функцию. Руководители миссий архимандрит Иакинф (Никита Яковлевич Бичурин) и архимандрит Петр (Павел Иванович Каменский) заложили основы востоковедения в России и принесли знания о восточной медицине. Они владели китайским языком и обучали ему сотрудников миссии, собирали библиотеку, создавали словари и переводы книг, в том числе медицинских трактатов. Врачи, работавшие в составе X–XV миссий: О.П. Войцеховский, П.Е. Кириллов, А.А. Татаринов, С.И. Базилевский и П.А. Корниевский, подняли знания о китайской медицине на новый уровень [1]. Все они являлись выпускниками Императорской медико-хирургической академии. Каждый из них блестяще справился с заданием правительства России, собрав, систематизировав и критически осмыслив сведения о методах лечения и профилактики заболеваний, о применении иглоукалывания и прижигания, о лекарственных средствах и способах их приготовления. Были получены знания в области ботаники, биологии, метрологии, истории; были переведены древние китайские медицинские трактаты; собраны обширные ботанические коллекции. Рукопись китайско-маньчжурско-русского словаря из трех объемных томов, составленная О.П. Войцеховским, после его возвращения в Россию была приобретена библиотекой Казанского университета. Труды А.А. Татаринова, хранящиеся в фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии (ВМедА) им. С.М. Кирова, многократно изучались последователями. Его монография 1845 г. «Иглоукалывание и мокса — каковы они в Китае» была издана в 2013 г. и не потеряла актуальности и сегодня [2].

Цель исследования — проследить этапы формирования петербургской-ленинградской школы рефлексотерапии, вклад отдельных личностей, исследователей и ученых профессиональных организаций в развитие восточной медицины в России и СССР в XX в.

На рубеже XIX–XX вв. в Петербурге восточные методы лечения применялись лекарями династии Бадмаевых. Выдающимся врачом династии, практиковавшим тибетскую медицину более 40 лет, был Жамсаран (Пётр Александрович) Бадмаев. Он родился в Забайкалье (в то время край называли Малым Тибетом) в семье скотовода Загосола Батмы по разным версиям в 1849-м или 1851 г. Окончив гимназию в Иркутске с золотой медалью, приехал в Петербург в 1875 г. по приглашению брата, Сультима (Александра Александровича) Бадмаева, — знатока тибетской медицины, обучавшегося у буддийских лам и державшего в Петербурге аптеку лекарственных трав из Бурятии и Тибета. Жамсаран, как и брат, принял

христианство и взял имя Пётр Александрович в честь Петра I. Помогал брату в аптечном деле и обучался у него секретам тибетской медицины. В 1871 г. поступил в Петербургский университет на восточный факультет, окончил его с отличием по китайско-монголо-тибетскому разряду. В период обучения Петр Александрович Бадмаев был вольнослушателем Медико-хирургической академии с правом сдачи экзаменов и свободным посещением лекций; получил право врачебной практики. В 1875 г. поступил на службу в Азиатский департамент Министерства иностранных дел в должности чиновника 8-го класса [3]. После смерти брата в 1873 г. стал заведовать аптекой. В это же время начал врачебную деятельность, совмещая политическую карьеру и занятия тибетской медициной. П.А. Бадмаев вел прием пациентов и в доме врача на Поклонной горе, и позднее в центре города на Литейном проспекте, 16: он определял диагноз по пульсу, прописывал порошки, создаваемые по старинным рецептам эмчи-лам (лам-целителей). Помощники под его контролем со строгим соблюдением дозировки изготавливали порошки, сборы и настойки из целебных трав, привозимых из Агинской Степи и Тибета [3]. По долгу службы и по личной инициативе П.А. Бадмаев неоднократно бывал в экспедициях в Тибете, привозил оригиналы древних трактатов, общался со старейшинами и ламами. Значимым делом его жизни было создание перевода «Жуд-Ши», главного руководства по врачебной науке. Это был плод большой многолетней работы над текстами с привлечением переводчиков, буддийских лам из Бурятии и Монголии. Первое издание с объемным введением самого П.А. Бадмаева вышло в 1898 г., затем это руководство многократно переиздавалось и по сей день не потеряло актуальности.

В начале XX в. интерес к восточной медицине в научном сообществе не ослабевал. В стенах Императорской военно-медицинской академии в 1901 г. Владимиром Викторовичем Корсаковым была защищена диссертация «Положение медицины в Китае и наиболее распространенные в его населении болезни», в которой на основании собственных наблюдений и общения с китайскими целителями и врачами он дал подробный анализ уровня подготовки китайских врачей, их теоретических представлений, знаний в области анатомии и физиологии, методах лечения болезней [4]. Эта работа была до такой степени нова и интересна, что годом позже с небольшими изменениями была выпущена отдельным изданием под названием «Пять лет в Пекине. Из наблюдений над бытом и жизнью китайцев». В 1903 г. на основе анализа работ российских и иностранных ученых Я.А. Виолин защитил диссертацию «Медицина Китая», посвященную широкому кругу вопросов, включая фармацевтику и судебную медицину [5]. Одна из ее глав посвящена акупунктуре с подробным описанием пульсовой диагностики, методик проведения иглотерапии. Диссертация богато иллюстрирована.

Дальнейшие политические события в России препятствовали систематическому изучению восточной медицины. Только увлеченный человек, в совершенстве знавший восточные языки, историю, культуру и увлекшийся медициной, мог внести значимый вклад в изучение восточных методов лечения.

Таким человеком был Эммануил Семенович Вязьменский (1913–1954). В 1937 г. он окончил филологический факультет Ленинградского государственного университета по специальности «китайский язык и литература». Еще студентом стал изучать традиционную китайскую медицину, увлечение переросло в желание получить медицинское образование. По рекомендации академика В.М. Алексеева без сдачи экзаменов Эммануил Семенович был принят в 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова (1-й ЛМИ), который окончил в 1941 г. Сразу после начала войны (в июле 1941 г.) был призван в армию и всю войну прошел военврачом. В 1944 г. Э.С. Вязьменский — капитан медицинской службы, командир госпитального взвода 216-го медико-санитарного батальона 168-й стрелковой дивизии — был награжден орденом Красной Звезды; в 1945 г. — удостоен ордена Отечественной войны II степени [6]. После победы над Японией, в сентябре 1945 г., распоряжением академика М.С. Вовси был направлен в Китай, где занимался изучением восточной медицины. В 1946 г. в звании майора был переведен на службу в ВМедА им. С.М. Кирова на кафедру истории медицины. В 1948 г. защитил кандидатскую диссертацию «Китайская медицина. Ее история и теория в кратком очерке». Труд этот состоял из 476 страниц, включал сведения о китайской и японской акупунктуре, был богато иллюстрирован, в список литературы вошли 378 работ, 256 из которых — первоисточники на восточных языках. Диссертация Э.С. Вязьменского получила высокую оценку академика В.М. Алексеева. Позднее Вадим Габриэлевич Вогралик, основоположник Горьковской рефлексотерапевтической школы, тщательно изучив и переработав этот текст, в 1961 г. издал «Очерки китайской медицины» за двумя авторами [7]. В научных журналах Э.С. Вязьменским были опубликованы статьи «О химическом составе и фармакологическом действии корня женьшеня» (1947), «О лекарственном арсенале китайской народной медицины» (1953), его последняя большая научная статья «Из истории древней китайской биологии и медицины» (1955) вышла уже после смерти Э.С. Вязьменского [8]. В 1951–1953 гг. в должности доцента он исполнял обязанности начальника кафедры истории медицины ВМедА им. С.М. Кирова. Весной 1953 г., в звании подполковника был уволен в запас¹. В 1953–1954 гг. Э.С. Вязьменский заведовал кафедрой общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения

Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького. Он читал лекции и вел практические занятия, поскольку был единственным преподавателем на кафедре².

Выдающимся врачом, посвятившим лечению и профилактике заболеваний всю свою жизнь, освоившим и применявшим на практике методы восточной медицины, был Даниил Никитич Стояновский (1921–2010). Начало его медицинской карьеры тоже пришлось на годы Великой Отечественной войны, во время которой он служил военным фельдшером. После победы в 1945–1947 гг. находился недалеко от Харбина. Интерес к восточной медицине родился из наблюдения за работой китайского народного врача. Отмечая эффективность лечения солдат от «куриной слепоты» (нарушения сумеречного зрения) иглами, он заинтересовался необычным для советского медика методом воздействия. После знакомства со старым лекарем Чжи-Ванем Д.Н. Стояновский решил привести к нему на лечение полковника части, страдавшего малыми эпилептическими припадками. Народный целитель уложил пациента на бок, и ввел иглу довольно глубоко, на несколько сантиметров, в область виска. Даниил Никитович позже вспоминал, что в этот момент его посетили мысли о грозящем внутримозговом кровоизлиянии, менингите. Но ничего страшного не случилось. Чжи-Вань после удаления иглы попросил пациента перевернуться на другой бок и повторил манипуляцию. После пяти таких процедур приступы прекратились. Были ли они действительно эпилептическими, вопрос сложный, но даже в случае их психогенной природы метод оказался эффективным. Д.Н. Стояновский, вдохновившись хорошими результатами лечения, стал общаться с Чжи-Ванем, считал его своим учителем, освоил основы иглоукалывания. В 1951 г. Даниил Никитич поступил в ВМедА им. С.М. Кирова, которую окончил в 1957-м. Будучи курсантом, продолжал заниматься иглорефлексотерапией, делился с коллегами своими знаниями, выступал на конференциях с докладами по чжень-цзю терапии [9]. В 1977 г. им был издан «Справочник по иглоукалыванию и прижиганию», в 1989 г. — справочник «Частная рефлексотерапия». Даниил Никитич до конца жизни вел врачебную практику, популяризировал знания о восточной медицине как системе профилактики и поддержания здоровья.

Начавшееся в 50-е гг. XX в. тесное сотрудничество между СССР и образованной в 1949 г. Китайской Народной Республикой (КНР) осуществлялось в том числе и в области здравоохранения. В командировку для помощи в организации здравоохранения в этой стране туда были направлены советские клиницисты: заведующий кафедрой терапии Горьковского медицинского института

¹ Вязьменский Эммануил Семенович: документы о награждении [интернет]. Память народа: 1941–1945 [дата обращения: 17.09.2024]. Доступ по ссылке: https://pamyat-naroda.ru/heroes/podvig-chelovek_nagrazhdenie30773753/

² О кафедре общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения [интернет]. Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького [дата обращения: 17.09.2024]. Доступ по ссылке: https://t.me/dnmu_official/3738

профессор Вадим Габриэлович Вогралик и заведующий кафедрой неврологии Казанского университета профессор Иосиф Иосифович Русецкий под руководством заместителя министра здравоохранения СССР, председателя Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения СССР, член-корреспондента Академии медицинских наук СССР Ивана Георгиевича Кочергина [10]. Работая в Пекине в течение 1954–1956 гг., они познакомились с восточными методами лечения и по возвращении на родину рекомендовали начать изучение чжэнь-цзю (иглоукалывания и прижигания) советским врачам [11]. Уже в 1956 г. по договору о научно-техническом сотрудничестве между министерствами здравоохранения СССР и КНР для изучения традиционного восточного лечебного метода чжэнь-цзю в Китай на три месяца были командированы Э.Д. Тыкочинская, М.К. Усова и Н.Н. Осипова. Перед специалистами были поставлены задачи изучения теоретических основ, механизма действия чжэнь-цзю терапии, а также топографии точек и организации чжэнь-цзю в лечебных учреждениях Китая; освоения методики, техники проведения процедур и клинических наблюдений при применении метода чжэнь-цзю терапии и оценки терапевтических результатов. Одновременно китайские медики получили возможность ознакомиться с принципами и методами рефлекторной терапии, применяемыми в СССР [12].

После поездки в Китай Эсфирь Давыдовна Тыкочинская в отчете Минздраву отмечала, что «в СССР существуют все предпосылки для успешного изучения метода иглоукалывания»³. Она также обобщила мнение советских специалистов о методе иглоукалывания и отметила, что он является «весьма своеобразным и оригинальным методом рефлекторной терапии, дающим при ряде заболеваний, особенно непосредственно после лечения, весьма благоприятный терапевтический эффект. Огромным [его] достоинством... является экономичность, отсутствие необходимости в сложной дорогой аппаратуре и возможность его широкого применения в отдаленных уголках страны... этот метод заслуживает дальнейшего углубленного изучения и развития»⁴. Э.Д. Тыкочинская полагала, что для успешного изучения и внедрения в практику советского здравоохранения иглорефлексотерапии необходимо соблюдение трех направлений: подготовка кадров, изучение терапевтической эффективности этого метода и его теоретических основ [10].

В 1956 г. Эсфирь Давыдовна возглавила научно-исследовательскую лабораторию по изучению физиологического действия иглорефлексотерапии в составе Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. В лаборатории кроме научных исследований проводилась подготовка врачей по чжэнь-цзю (иглорефлексотерапии) в порядке

рабочего прикомандирования. В 1968 г. лаборатория была преобразована в научно-исследовательскую группу иглотерапии при кафедре нервных болезней Ленинградского государственного института усовершенствования врачей (ЛенГИДУВа) [13]. В 1971 г. при активном участии сотрудников научно-исследовательской группы иглотерапии под руководством Э.Д. Тыкочинской и при поддержке министра здравоохранения СССР Б.В. Петровского впервые была организована и проведена Всесоюзная научно-практическая конференция «Теоретическое обоснование и клиническое применение метода иглоукалывания». Но некоторое охлаждение отношений между КНР и СССР в конце 1960-х – начале 1970-х гг. привело к прерыванию обучения иглорефлексотерапии, административному и психологическому давлению на врачей, практиковавших иглорефлексотерапию, уничтожению акупунктурных игл, полынных сигар, лекарственных трав и других предметов китайской медицины. В 1973 г. на уровне руководства ЛенГИДУВа был поставлен вопрос о закрытии научно-исследовательской группы иглотерапии за ненаучностью и недоказанностью метода. Но благодаря усилиям Э.Д. Тыкочинской эта структура была не только сохранена, но и расширена и стала всесоюзным научно-методическим центром по иглотерапии в составе ЛенГИДУВа. Под руководством Эсфири Давыдовны работа продолжалась до 1976 г., когда всесоюзный научно-методический центр по иглотерапии, не выдержав противостояния с руководством института, был распущен. Вклад Э.Д. Тыкочинской в изучение и развитие иглотерапии в СССР трудно переоценить. Ею опубликовано более 170 научных трудов в области неврологии и рефлексотерапии, ее монография «Основы иглорефлексотерапии», вышедшая в свет в 1979 г., стала одним из основных учебных пособий для практикующих врачей [14]. Позднее книга была переведена и опубликована на болгарском языке. Под руководством Эсфири Давыдовны защищено 3 докторских и 13 кандидатских диссертаций. Э.Д. Тыкочинская удостоена 10 правительственных наград, в том числе ордена Ленина [15].

Ликвидация всесоюзного научно-методического центра по иглотерапии не могла привести к гибели большой научной школы, созданной Э.Д. Тыкочинской. Бывшие сотрудники центра работали на кафедре неврологии ЛенГИДУВа: Александр Трофимович Качан в должности доцента и Валерия Соломоновна Гороховская в должности ассистента [13]. Благодаря большим усилиям А.Т. Качана ленинградская школа иглорефлексотерапии была сохранена и воссоздана. В 1977 г. ему удалось добиться организации доцентского курса по иглорефлексотерапии при кафедре нервных болезней ЛенГИДУВа и возможности регулярного процесса обучения врачей. В 1982 г. доцентский курс был преобразован в кафедру рефлексотерапии при ЛенГИДУВе, Александр Трофимович стал первым ее заведующим. На кафедре издавались учебные и методические пособия, продолжалась научная работа. Николай

³ ГАРФ. Ф. 8009. Оп. 34. Д. 247. Л. 28.

⁴ ГАРФ. Ф. 8009. Оп. 34. Д. 247. Л. 25.

Николаевич Богданов по окончании Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) был направлен на работу в Институт экспериментальной медицины и под руководством академика Академии наук СССР Натальи Петровны Бехтеревой начал заниматься изучением нейрофизиологических основ аурикулотерапии. Эта работа послужила знакомству молодого ученого с Рубеном Ашотовичем Дуриняном (директором Научно-исследовательского института рефлексотерапии) и Александром Трофимовичем Качаном, который впоследствии пригласил Н.Н. Богданова на кафедру рефлексотерапии [16]. В 1984 г. Н.Н. Богданов защитил кандидатскую диссертацию «Аурикулярная рефлексотерапия больных пояснично-крестцовым радикулитом с корешковым болевым синдромом» [17]. Н.И. Кузнецов в своей кандидатской диссертации «Клинико-иммунологические показатели у больных вирусным гепатитом В при использовании в комплексном лечении иглорефлексотерапии» (1989 г.) показал эффективность применения иглотерапии при данной патологии в виде сокращения сроков нормализации функции печени и повышения количества Т-лимфоцитов [18]. В 1990 г. по результатам многолетней совместной работы заведующего кафедрой рефлексотерапии ЛенГИДУВа А.Т. Качана с заведующим кафедрой фармакологии 1-го Ленинградского медицинского института им. академика И.П. Павлова (1-го ЛМИ) профессором Ю.Д. Игнатовым и доцентом Ю.Н. Васильевым выпущена монография «Акупунктурная анальгезия» [19]. Многолетние научные исследования А.Т. Качана были обобщены в докторской диссертации «Исследование механизмов действия акупунктуры при заболеваниях периферической нервной системы» (1991 г.) [20]. Н.Н. Богданов многие годы научного труда посвятил разработке и внедрению метода аурикулярного криорефлексотеста. В 2000 г. он защитил докторскую диссертацию «Аурикулярная криорефлексодиагностика при надсегментарных нарушениях вегетативной нервной системы» [21], в этом же году принял руководство кафедрой рефлексотерапии, сменив на этом посту А.Т. Качана [16]. В разное время на кафедре трудились В.С. Гороховская, А.В. Ильина, А.К. Макаров, К.П. Гамаюнов, Д.В. Соломонов, П.Х. Варнаков, В.И. Орёл, О.О. Годованик, И.Л. Левковец, А.Г. Гургенидзе. Сегодня подготовку врачей по рефлексотерапии при кафедре реабилитации Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова проводят И.Л. Левковец, К.П. Гамаюнов, А.Г. Гургенидзе.

В стенах ВМедА им. С.М. Кирова преподавание чжэнь-цзю (иглорефлексотерапии) велось с 1959 г. в форме факультативных занятий на терапевтических кафедрах. После небольшого перерыва обучение возобновилось во второй половине 1970-х гг. на кафедрах нервных болезней, военно-полевой терапии, авиационной и космической медицины, госпитальной терапии, физиотерапии и курортологии. На кафедре нервных болезней под руководством

начальника кафедры, главного невролога Министерства обороны (МО) СССР, член-корреспондента Академии медицинских наук СССР Г.А. Акимов в 1976 г. началась разработка учебной программы для преподавания чжэнь-цзю терапии (рефлексотерапии) войсковым врачам и сотрудникам кафедры. Помимо положений общепринятых в стране программ обучения академические учебные программы содержали военно-медицинские разделы применения рефлексотерапии, в 1978 г. программы были утверждены.

В 1978 г. молодые сотрудники кафедры нервных болезней Мирослав Михайлович Одинак и Владимир Иванович Шапкин были командированы в ЛенГИДУВ и успешно прошли подготовку по иглорефлексотерапии. После завершения обучения М.М. Одинак и В.И. Шапкин стали проводить факультативные занятия по новой специальности для коллег и применять полученные знания на практике. В 1979 г. при кафедре нервных болезней был организован курс по преподаванию по общей рефлексотерапии и рефлексотерапии нервных болезней и подготовке специалистов для Вооруженных сил СССР. Руководителем курса был назначен В.И. Шапкин, он же читал большую часть лекций по новой дисциплине. Практические и семинарские занятия по частной рефлексотерапии проводили М.М. Одинак, В.М. Авдейко, С.А. Живолупов, Е.А. Попов, А.В. Гурьев, Д.Е. Дыскин. Лекции по топической диагностике читали выдающиеся неврологи Г.А. Акимов, В.С. Лобзин, Н.И. Команденко, В.А. Осетров, А.А. Михайленко. В конце 1990-х гг. занятия по рефлексотерапии проводили С.А. Живолупов, Д.А. Искра. Для учебных занятий были оборудованы два класса, каждый был оснащен столами для слушателей, наглядными пособиями и муляжами, а также тремя кабинетами для проведения процедур. Группы слушателей состояли из 20–30 человек, приезжавших на курс обучения из разных городов и республик СССР. В течение первых десяти лет преподавания (1979–1989 гг.) обучение и подготовку по рефлексотерапии прошли 730 слушателей [22]. Многие сотрудники клиники и кафедры прошли подготовку по рефлексотерапии. Сегодня на кафедре нервных болезней проводятся циклы первичной подготовки и повышения квалификации врачей по специальности «рефлексотерапия».

Наряду с учебным процессом на кафедре нервных болезней велась активная научная работа, исследовались возможности применения рефлексотерапии в лечении заболеваний нервной системы и сопутствующей патологии. В.М. Авдейко в 1983 г. защитил кандидатскую диссертацию «Сравнительная оценка способов рефлексотерапии вертеброгенных пояснично-крестцовых болевых синдромов» [23]. Преподаватели и ординаторы кафедры участвовали в проведении научных конференций. Сотрудниками кафедры были изданы учебные пособия: В.И. Шапкин, М.М. Одинак А.В. Гурьев «Топографическая анатомия и клиническая характеристика основных точек рефлексотерапии» (1983); В.И. Шапкин,

М.М. Одинак «Способы и методы рефлексотерапии» (1984); В.И. Шапкин, С.С. Бусаков, М.М. Одинак «Рефлексотерапия в комплексном лечении заболеваний и травм нервной системы» (1987) и многие другие [24]. Популярность рефлексотерапии была высока. Среди изобретений и рационализаторских предложений педагогов и ординаторов кафедры и клиники нервных болезней около 73 % составляли новаторства в области рефлексотерапии. В создании устройств, эффективных способов диагностики и в совершенствовании методик рефлексотерапии заболеваний и травм нервной системы активно участвовали М.М. Одинак, В.М. Авдейко, А.Ю. Емельянов, В.И. Шапкин. Многие разработки использовались не только в стенах академии, но и в разных городах и республиках СССР. Изобретения В.И. Шапкина были удостоены серебряной и бронзовой медалей Выставки достижений народного хозяйства СССР (1986, 1988 гг.); за успехи в этой сфере ему было присвоено звание заслуженный рационализатор-изобретатель СССР [6].

В лечебной практике сотрудники кафедры и клиники применяли различные способы иглотерапии (корпоральная, аурикулярная, поверхностно-молоточковая, микроиглотерапия); варианты электропунктуры, лазеропунктуры, термопунктуры и прижигания. А.Ю. Емельянов широко использовал прибор лазероakupунктуры в лечении пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы, патологией опорно-двигательного аппарата, неврозами, табакокурением.

В 1996 г. под руководством начальника кафедры и клиники нервных болезней М.М. Одинака было создано отделение традиционных методов лечения, в состав которого входили кабинеты рефлексотерапии, мануальной терапии, сексопатологии. Первым заведующим кабинетом рефлексотерапии стал Вадим Иванович Судаков, прошедший первичную подготовку под руководством В.И. Шапкина. Кабинет был оснащен 5 кушетками для лечения пациентов. В.И. Судаков широко применял электропунктуру в лечении пациентов клиники нервных болезней, делился своими знаниями и умениями со слушателями курса подготовки по рефлексотерапии, участвовал в проведении практических занятий. С 2014 г. кабинетом рефлексотерапии руководит Елена Валентиновна Литвиненко, она совмещает лечебную практику и научную работу [22]. В этот же период в центральных и некоторых видовых госпиталях, а также санаториях МО СССР были созданы кабинеты и отделения рефлексотерапии с соответствующим штатным обеспечением.

В 1-м ЛМИ (ныне 1-й Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова (1-й СПбМУ)) преподавать иглорефлексотерапию начали в 1980–1990-е гг. в форме факультативных занятий. Одним из преподавателей была Розалия Александровна Александрова. Она окончила 1-й ЛМИ в 1963 г. После прохождения специализации по иглорефлексотерапии

в 1978 г. стала применять методы акупунктуры в клинической практике, изучая эффекты проводимого лечения, и вести элективные курсы по иглорефлексотерапии для студентов 6-го курса. Занятия проводились в форме клинических разборов с активным вовлечением молодых докторов в диагностический поиск с учетом целостной картины состояния пациента, составления плана лечения. В процессе живого общения она передавала бесценный клинический опыт, традиции классической русской школы терапии, целостный подход к состоянию здоровья (лечить больного, а не болезнь), что соответствовало и холистическому подходу восточной медицины. Базовые философские понятия китайской медицины инь-ян, теория пяти первоэлементов доступно излагались на семинарских занятиях, разбирались применительно к развитию заболевания, его симптомам, сопровождалась клиническими примерами [25].

Всплеск интереса к изучению китайской традиционной медицины связан с именем Халмурада Упура. Он окончил в Шанхае китайский медицинский институт и в начале 1990-х гг. поступил в ординатуру, а по окончании — в аспирантуру на кафедре госпитальной терапии 1-го ЛМИ им. акад. И.П. Павлова. В процессе обучения в течение пяти лет работы на кафедре и в клинике он достиг таких выдающихся успехов в лечении больных бронхиальной астмой, которые до сих пор не удалось превзойти никому ни в России, ни в мире [26]. Он работал в тесном сотрудничестве с коллективом кафедры, обучаясь западной медицине и сообщая коллегам бесценные сведения о восточных методах лечения. Научные и клинические исследования были отражены в большом количестве статей и книг. Большими тиражами были изданы «Секреты китайской медицины» (в соавторстве с В.Г. Начатым) [27], «Частная рецептура китайской медицины. Спутник здоровья» (в соавторстве с Д.А. Дубровиным) [28]. Его научный вклад в развитие советской медицины получил высокую оценку — Халмурад Упур был удостоен степени доктора медицинских наук, минув защиту кандидатской диссертации [26]. По возвращении на родину он стал профессором и возглавил Синь-цзянский медицинский университет — один из крупнейших медицинских университетов Китая, которым руководил около 20 лет.

В 2015 г. Халмурад Упур стал почетным профессором 1-го СПбМУ им. акад. И.П. Павлова и почетным профессором Института экспериментальной медицины. Халмурад Упур высоко оценил многолетний труд Д.А. Дубровина, сотрудника лаборатории немедикаментозных методов лечения 1-го ЛГМИ, «Трудные вопросы классической китайской медицины» (перевод книги «Нань цзин»), опубликованный в 1991 г. в Ленинграде [29]. В дальнейшем тесные взаимоотношения российских медиков с китайскими коллегами продолжались. В стенах Синь-цзянского медицинского университета прошли обучение Д.А. Дубровин, И.А. Гоголь, С.В. Зайцев. В период 1993–1994 гг. стажировку в КНР в колледже традиционной китайской

медицины города Тянь-Цзинь проходили Р.А. Александрова, И.А. Гоголь. Сотрудниками 1-го ЛГМИ были защищены диссертации: докторская — Р.А. Александровой «Акупунктура и механизмы ее действия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой» (1995) [30], кандидатская — Д.А. Дубровиным «Оценка состояния больных бронхиальной астмой в процессе медикаментозного и немедикаментозного лечения методами классической китайской медицины» (1996) [31]. Научная и учебно-методическая работа продолжается и сегодня.

В Ленинградском педиатрическом медицинском институте (ныне Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия) преподавание рефлексотерапии началось в 1989 г. на кафедре реабилитологии. Сначала рефлексотерапия являлась составной частью курса профилактической педиатрии, а с 1991-го была выделена как самостоятельная дисциплина. Программа обучения унифицирована в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения, в современный курс подготовки включены темы по восточной патофизиологии, биоритмологии, астропсихологии, минерало- и металлотерапии, диететике. В настоящее время лекции на курсе читает д. м. н. профессор Г.А. Суслова, занятия проводят В.М. Суслов, ассистент Е.А. Ростачева.

В Ленинграде были проведены три всесоюзные конференции (1972, 1984, 1990) и одна международная (1997). В редакционный совет по публикации материалов конференции «Механизмы лечебного действия и практическое применение рефлексотерапии» вошли специалисты ведущих вузов Ленинграда Н.Н. Богданов, В.С. Гороховская, А.В. Гурьев, А.Т. Качан, П.И. Оболенский, М.М. Одинак. Редактором выпуска был Г.А. Акимов. Выступления были посвящены вопросам акупунктурной диагностики, изучению нейрофизиологических механизмов рефлексотерапии, аспектам клинического применения различных способов рефлексотерапии в лечении больных неврологического, терапевтического профиля и другой патологией. Опытом практического применения и результатами исследований обменивались специалисты кафедры рефлексотерапии ЛенГИДУВа, кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова, Научно-исследовательского института им. В.М. Бехтерева, других научных центров и лечебных учреждений Ленинграда.

На конференции в 1990 г. была создано Общество акупунктуры и традиционной медицины, первым президентом которого был избран А.Т. Качан. В 2003 г. в рамках 1-го Российского конгресса «Реабилитационная помощь населению в Российской Федерации» общество было упразднено и создана Российская ассоциация рефлексотерапевтов. Был утвержден устав ассоциации, а по предложению А.Т. Качана ее президентом был избран профессор, руководитель направления традиционных методов лечения в восстановительной медицине Л.Г. Агасаров, который руководит профессиональным сообществом и по сей день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выдающиеся личности послужили развитию восточной медицины в России и созданию ленинградской школы рефлексотерапии — одной из ведущих школ СССР. Врачи, преподаватели и ученые ленинградской школы рефлексотерапии, заложенной Э.Д. Тыкочинской, продолженной А.Т. Качаном, Н.Н. Богдановым, Р.А. Александровой, М.М. Одинаком, В.И. Шапкиным, занимались изучением, научным обоснованием чжэнь-цзю терапии, применением рефлексотерапии в лечении широкого спектра болезней неврологического, терапевтического, педиатрического профиля, внесли огромный вклад в развитие рефлексотерапии в нашей стране.

Результатом усилий ученых петербургской-ленинградской школы в сфере научных исследований, клинического применения, организации процесса подготовки специалистов явилось утверждение в 1997 г. приказом Министерства здравоохранения России рефлексотерапии как отдельной специальности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Г.О. Андреева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста, внесение окончательной правки; М.М. Одинак — концепция исследования, редактирование материалов; В.Н. Цыган — редактирование материалов; И.В. Литвиненко — редактирование материалов; С.А. Мамаева — сбор и обработка материалов.

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы признательны сотрудникам фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и библиотеки Военно-медицинского музея г. Санкт-Петербурга за консультации и помощь в поиске материалов.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: G.O. Andreeva — concept and design of the study, collection and processing of materials, writing the text, making final edits; M.M. Odinak — concept of the study, editing of materials; V.N. Tsygan — editing of materials; I.V. Litvinenko — editing of materials; S.A. Mamaeva — collection and processing of materials.

Funding source. The search and analytical work was carried out using the personal funds of the authors' team.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Г.О., Одинак М.М., Цыган В.Н., и др. 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. EDN: NPAPUK doi: 10.17816/rmmar607433
2. Татаринов А.А. Иглоукалывание и мокса — каковы они в Китае / Под ред. М.М. Одинака, Д.А. Искры. СПб.: ВМедА, 2013. 136 с.
3. Бадмаев П.А. Доктор Бадмаев: Тибетская медицина, царский двор, советская власть. М.: Русская книга, 1995. 240 с.
4. Корсаков В.В. Положение медицины в Китае и наиболее распространенные в его населении болезни: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1901. 159 с.
5. Виолин Я.А. Медицина Китая: дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 1903. 222 с.
6. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / Под ред. Е.В. Крюкова. Изд. 3-е, испр. и доп. СПб.: ВМедА, 2023. 644 с.
7. Вогралик В.Г., Вязьменский Э.С. Очерки китайской медицины. М., 1961. 195 с.
8. Вязьменский Э.С. Из истории древней китайской биологии и медицины. В сб.: Труды института истории естествознания и техники. Т. 4. М., 1955. С. 3–68.
9. Стояновский Д.Н. Лечение способом наколов и прижиганий. В сб.: Тезисы докладов научной конференции ВМОЛА им. С.М. Кирова. Л., 1957. С. 101–102.
10. Нагорных О.С. Медицина СССР и Китая в 1950-е годы: традиции и интеграция практик. В сб.: Интеллектуальные традиции в прошлом и настоящем / Под ред. М.С. Петрова. М.: Аквилон, 2018. Вып. 4. С. 453–463.
11. Василенко А.М. Традиционная китайская медицина в России: от русской духовной миссии в Пекине до Профессиональной ассоциации рефлексотерапевтов // Рефлексотерапия и комплексная медицина. 2012. № 1 (1). С. 16–30.
12. Онётов М.А. Чжэнь-цзю терапия в СССР (1950-е — 1970-е гг.): три фактора интеграции в государственную медицину // Гуманитарные исследования в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке. 2022. № 4. С. 16–25. EDN: QJMDNR doi: 10.24866/1997-2857/2022-4/16-25
13. Емельянов А.Н., Гургенидзе А.Г., Качан А.Т. История рефлексотерапии. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. 76 с.
14. Тыкочинская Э.Д. Основы иглорефлексотерапии. М.: Медицина, 1979. 343 с.
15. Чудиновских А.Г., Шамрей В.К., Одинак М.М. Профессора кафедры душевных и нервных болезней Военно-медицинской (медико-хирургической) академии / Под ред. А.Б. Белевитина. СПб.: ВМедА, 2011. 231 с.
16. Левковец И.Л. К 75-летию со дня рождения. Николай Николаевич Богданов. Человек. Врач. Ученый // Физическая и реабилитационная медицина. 2023. Т. 5, № 3. С. 75–81. EDN: ZHGLVC
17. Богданов Н.Н. Аурикулярная рефлексотерапия больных пояснично-крестцовым радикулитом с корешковым болевым синдромом: дис. ... канд. мед. наук. Л.: ЛенГИДУВ, 1984. 222 с.
18. Кузнецов Н.И. Клинико-иммунологические показатели у больных вирусным гепатитом В при использовании в комплексном лечении иглорефлексотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1989. 20 с.
19. Игнатов Ю.Д., Качан А.Т., Васильев Ю.Н. Акупунктурная анальгезия: экспериментально-клинические аспекты. Л.: Медицина, 1990. 256 с.
20. Качан А.Т. Исследование механизмов действия акупунктуры при заболеваниях периферической нервной системы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1991. 45 с.
21. Богданов Н.Н. Аурикулярная криорефлексодиагностика при надсегментарных нарушениях вегетативной нервной системы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: СПбМАПО, 2000. 44 с.
22. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Цыган Н.В., Андреева Г.О. Клиника нервных болезней Императорской медико-хирургической (военно-медицинской) академии. История в лицах и воспоминаниях. СПб., 2022. 228 с.
23. Авдейко В.Г. Сравнительная оценка способов рефлексотерапии вертеброгенных пояснично-крестцовых болевых синдромов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1982. 25 с.
24. Шапкин В.И., Бусаков С.С., Одинак М.М. Рефлексотерапия в комплексном лечении заболеваний и травм нервной системы. Ташкент, 1987. 287 с.
25. Немцов В.И. К юбилею доктора медицинских наук Розалии Александровны Александровой: биография отдельного лица // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006. № 1. С. 11–12.
26. Дубровин Д., Упур Х. Теория и практика Китайской медицины. Т. 2: Руководство по иглоукалыванию и прижиганию. СПб.: Гуманитарная академия, 2021. 908 с.
27. Упур Х., Начатой В.Г. Секреты китайской медицины: очерки. М.: Быстрина, 1992. 203 с.
28. Упур Х., Дубровин Д.А. Частная рецептура китайской медицины. Спутник здоровья. СПб.: Фонд альтернативных оздоровительных методов, 1992. 227 с.
29. Дубровин Д.А. Трудные вопросы классической китайской медицины. Л.: Аста-пресс, 1991. 227 с.
30. Александрова Р.А. Акупунктура и механизмы ее действия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1995. 33 с.
31. Дубровин Д.А. Оценка состояния больных бронхиальной астмой в процессе медикаментозного и немедикаментозного лечения методами классической китайской медицины: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996. 22 с.

REFERENCES

- Andreeva GO, Odinak MM, Tsygan VN, et al. 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. (In Russ.) EDN: NPAPUK doi: 10.17816/rmmar607433
- Tatarinov AA. *Acupuncture and moxa — what are they like in China*. Odinak MM, Iskra DA, editors. Saint Petersburg: VMedA; 2013. 136 p. (In Russ.)
- Badmaev PA. *Dr. Badmaev: Tibetan medicine, the Royal court, the Soviet government*. Moscow: Russkaya kniga; 1995. 240 p. (In Russ.)
- Korsakov VV. *Polozhenie meditsiny v Kitae i naibolee rasprostranennyye v ego naselenii bolezni* [dissertation]. Saint Petersburg, 1901. 159 p. (In Russ.)
- Violin YaA. *Meditsina Kitaya* [dissertation]. Saint Petersburg, 1903. 222 p. (In Russ.)
- Kryukov EV, editor. *Professors of the Military Medical (Medico-Surgical) Academy*. 3rd ed, corrected and added. Saint Petersburg: VMedA; 2023. 644 p. (In Russ.)
- Vogralik VG, Vyaz'menskii EHS. *Essays on Chinese Medicine*. Moscow; 1961. 195 p. (In Russ.)
- Vyaz'menskii ES. From the history of ancient Chinese biology and Medicine. In: *Trudy instituta istorii estestvoznaniya i tekhniki*. Vol. 4. Moscow; 1955. P. 3–68. (In Russ.)
- Stoyanovskii DN. Treatment by pricking and moxibustion. In: *Tezisy dokladov nauchnoi konferentsii VMOLA im. S.M. Kirova*. Leningrad; 1957. P. 101–102. (In Russ.)
- Nagornyykh OS. Medicine of the USSR and China in the 1950s: traditions and integration of practices. In: Petrov MS, editor. *Intellectual traditions in the past and present*. Issue 4. Moscow: Akvilon; 2018. P. 453–463. (In Russ.)
- Vasilenko AM. Traditional Chinese medicine in Russia: from the Russian Spiritual Mission in Beijing to the Professional Association of Reflexologists. *Refleksoterapiya i komplementarnaya meditsina*. 2012;1(1):16–30. (In Russ.)
- Onyotov MA. Zhenjiu therapy in the USSR from the 1950s to the 1970s: three factors of integration into public healthcare. *Humanities Research in the Russian Far East*. 2022;4(4):16–25. (In Russ.) EDN: QJMDNR doi: 10.24866/1997–2857/2022–4/16–25 (In Russ.)
- Emel'yanov AN, Gurgendz AG, Kachan AT. *The history of reflexology*. Saint Petersburg: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2016. 76 p. (In Russ.)
- Tyko-chinskaya EHD. *Basics of acupuncture*. Moscow: Meditsina; 1979. 343 p. (In Russ.)
- Chudinovskikh AG, Shamrei VK, Odinak MM. *Professors of the Department of Mental and Nervous Diseases of the Military Medical (Medical and Surgical) Academy*. Belevitin AB, editor. Saint Petersburg: VMedA; 2011. 231 p. (In Russ.)
- Levkovets IL. Dedicated to the 75th anniversary of the birth of Nikolai Bogdanov. A Man. A Doctor. A Scholar. *Physical and rehabilitation medicine*. 2023;5(3):75–81. (In Russ.) EDN: ZHGLVC
- Bogdanov NN. *Aurikulyarnaya refleksoterapiya bol'nykh poyas-nichno-kresttsovm radikulitom s koreshkovym bolevym sindromom* [dissertation]. Leningrad: LENGIDUV; 1984. 222 p. (In Russ.)
- Kuznetsov NI. *Kliniko-immunologicheskie pokazateli u bol'nykh virusnym gepatitom B pri ispol'zovanii v kompleksnom lechenii iglo-refleksoterapii* [dissertation]. Leningrad; 1989. 20 p. (In Russ.)
- Ignatov YuD, Kachan AT, Vasil'ev YuN. *Acupuncture analgesia: experimental and clinical aspects*. Leningrad: Meditsina; 1990. 256 p. (In Russ.)
- Kachan AT. *Issledovanie mekhanizmov deistviya akupunktury pri zabolevaniyakh perifericheskoi nervnoi sistemy* [dissertation]. Saint Petersburg; 1991. 45 p. (In Russ.)
- Bogdanov NN. *Aurikulyarnaya kriorefleksodiagnostika pri nad-segmentarnykh narusheniyakh vegetativnoi nervnoi sistemy* [dissertation]. Saint Petersburg: SPBMAPO; 2000. 44 p. (In Russ.)
- Litvinenko IV, Odinak MM, Tsygan NV, Andreeva GO. *The Clinic of Nervous Diseases of the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy. History in faces and memories*. Saint Petersburg; 2022. 228 p. (In Russ.)
- Avdeiko VG. *Sravnitel'naya otsenka sposobov refleksoterapii vertebrogennykh poyasnichno-kresttsovykh bolevykh sindromov* [dissertation]. Leningrad; 1982. 25 p. (In Russ.)
- Shapkin VI, Busakov SS, Odinak MM. *Reflexotherapy in the complex treatment of diseases and injuries of the nervous system*. Tashkent, 1987. 287 p. (In Russ.)
- Nemtsov VI. To the anniversary of the Doctor of Medical Sciences Rosalia Alexandrovna Alexandrova: biography of an individual. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2006;(1):11–12. (In Russ.)
- Dubrovina D, Upur Kh. *Theory and practice of Chinese medicine. Vol. 2: Guide to acupuncture and moxibustion*. Saint Petersburg: Gumanitarnaya akademiya; 2021. 908 p. (In Russ.)
- Upur Kh, Nachatov VG. *Secrets of Chinese medicine: essays*. Moscow: Bystrina; 1992. 203 p. (In Russ.)
- Upur Kh, Dubrovina DA. *Private formulation of Chinese medicine. Health Companion*. Saint Petersburg: Fond al'ternativnykh ozdorovitel'nykh metodov; 1992. 227 p. (In Russ.)
- Dubrovina DA. *Difficult questions of classical Chinese medicine*. Leningrad: Asta-press; 1991. 227 p. (In Russ.)
- Aleksandrova RA. *Akupunktura i mekhanizmy ee deistviya v kompleksnom lechenii bol'nykh bronkhial'noi astmoi* [dissertation]. Saint Petersburg, 1995. 33 p. (In Russ.)
- Dubrovina DA. *Otsenka sostoyaniya bol'nykh bronkhial'noi astmoi v protsesse medikamentoznogo i nemedikamentoznogo lecheniya metodami klassicheskoi kitaiskoi meditsiny* [dissertation]. Saint Petersburg; 1996. 22 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

*Галина Олеговна Андреева, докт. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-0350-3063; eLibrary SPIN: 7128-6905; ResearcherID: I-4820-2016; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*Galina O. Andreeva, MD, Dr. Sci. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-0350-3063; eLibrary SPIN: 7128-6905; ResearcherID: I-4820-2016; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

ОБ АВТОРАХ

Мирослав Михайлович Одинак, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732; ResearcherID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776

Василий Николаевич Цыган, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206; Scopus Author ID: 6603136317

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

Светлана Анатольевна Мамаева, канд. педагог. наук; ORCID: 0000-0001-6775-1958; eLibrary SPIN: 4240-8872; ResearcherID: X-8369-2018

AUTHORS' INFO

Miroslav M. Odinak, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732; ResearcherID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776

Vasiliy N. Tsygan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206; Scopus Author ID: 6603136317

Igor' V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

Svetlana A. Mamaeva, MD, Cand. Sci. (Pedagogical); ORCID: 0000-0001-6775-1958; eLibrary SPIN: 4240-8872; ResearcherID: X-8369-2018