

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Танашян М.М. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гнедовская Е.В. — к.м.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авакян Г.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Александров А.В. — проф., *Научный центр здоровья Университета Теннесси (Мемфис, США)*

Богданов Э.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Завалишин И.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Зельман В.Л. — проф., *иностр. член РАН, Университет Южной Калифорнии (Лос-Анджелес, США)*

Кадыков А.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Калашникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Лукиянов С.А. — д.б.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Мухина И.В. — д.б.н., проф., *ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России (Нижний Новгород, Россия)*

Одинак М.М. — д.м.н., проф., *чл.-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург, Россия)*

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Рейлман Р. — проф., *Институт Джорджа Ханта Хинтона (Мюнстер, Германия)*

Ружичка Э. — проф., *Карлов университет в Праге (Прага, Чехия)*

Салмина А.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Селихова М.В. — д.м.н., *Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии (Лондон, Великобритания)*

Скребицкий В.Г. — д.б.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Фейгин В.Л. — д.м.н., проф., *Оклендский технологический университет (Окленд, Новая Зеландия)*

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, Россия)*

Боголепова И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Варакин Ю.Я. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Власов П.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)*

Тригорьев А.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва, Россия)*

Иванова Г.Е. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Исмагилов М.Ф. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Карабань И.Н. — д.м.н., проф., *ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

Кузнецова С.М. — д.м.н., проф., *член-корр. НАМН Украины, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

Лимборская С.А. — д.б.н., проф., *ФГБНУ «Институт молекулярной генетики» РАН (Москва, Россия)*

Лихачев С.А. — д.м.н., проф., *ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь (Минск, Беларусь)*

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Лядов К.В. — д.м.н., проф., *акад. РАН, Медицинский кластер МЕДСИ (Москва, Россия)*

Манвелян О.М. — д.м.н., проф., *Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения)*

Машин В.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России (Ульяновск, Россия)*

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)*

Пилипенко П.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия)*

Прокопенко С.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Скоромец А.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*

Стаховская Л.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Столяров И.Д. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН (Санкт-Петербург, Россия)*

Супонева Н.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Федин А.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)*

Хаспеков Л.Г. — д.б.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Черникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Шмырев В.И. — д.м.н., проф., *ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology

Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН) И ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Генеральный директор: В.Б. Тараторкин.

Отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, верстка: А.А. Виноградова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.com, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.

Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Инструкция для авторов размещена на сайте www.annaly-nevrologii.com. Плата с аспирантов за публикации не взимается.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4100 экз.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Подписка в редакции и на сайте. Подписные индексы в каталоге «Пресса России»: 11878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й с. обложки: рис. 1, 2 из статьи В.И. Скворцовой и др. (с. 5).

Том 12 № 3 2018

www.annaly-nevrologii.com

EDITOR-IN-CHIEF

Piradov M.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionov S.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Tanashyan M.M. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gnedovskaya E.V. – Ph.D., Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Avakyan G.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandrov A.V. – Prof., University of Tennessee Health Science Center (Memphis, USA)

Bogdanov E.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Feigin V.L. – Prof., D.Sci. (Med.), Auckland University of Technology, School of Public Health and Psychosocial Studies (Auckland, New Zealand)

Gulevskaya T.S. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Gusev Ye.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Kadykov A.S. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalashnikova L.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Luk'yanov S.A. – Prof., Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Mukhina I.V. – Prof., D.Sci. (Biol.), Nizhny Novgorod State Medical Academy (Nizhny Novgorod, Russia)

Odinak M.M. – Prof., D.Sci. (Med.), Corr. Memb. of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Promin I.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Reilmann R. – Prof., MD, George Huntington Institute, Technology Park Muenster (Muenster, Germany)

Rüžička E. – Prof., MD, DSc., Charles University in Prague (Prague, Czech Republic)

Salmina A.B. – Prof., D.Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Selikhova M.V. – D.Sci. (Med.), UCL Institute of Neurology (London, UK)

Skrebitskiy V.G. – Prof., D.Sci. (Biol.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Yakhno N.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zavalishin I.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Zelman V.L. – Prof., D.Sci. (Med.), For. Memb. of RAS, University of Southern California (Los Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. – Prof., D.Sci. (Med.), South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Bogolepova I.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Chekhonin V.P. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Chernikova L.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Fedin A.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Grigoryev A.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Institute of Biomedical Problems (Moscow, Russia)

Ivanova G. Ye. – Prof., D.Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Ismagilov M.F. – Prof., D.Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Karaban' I.N. – Prof., D.Sci. (Med.), D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Khaspekov L.G. – Prof., D.Sci. (Biol.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kuznetsova S.M. – Prof., D.Sci. (Med.), Corr. Memb. of NAMS of Ukraine, D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Likhachev S.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Likhterman L.B. – Prof., D.Sci. (Med.), Scientific Research Neurosurgery Institute named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Limorskaya S.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Institute of Molecular Genetics (Moscow, Russia)

Lyadov K.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Medical Cluster MEDSI (Moscow, Russia)

Manvelyan O.M. – Prof., D.Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia)

Mashin V.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Novikova V.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Pilipenko P.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

Prokopenko S.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Shmyrev V.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)

Skoromets A.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Stakhovskaya L.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Stolyarov I.D. – Prof., D.Sci. (Med.), Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Suponeva N.A. – D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Varakin Yu.Ya. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Vlasov P.N. – Prof., D.Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ Annals of Clinical and Experimental Neurology Annaly Klinicheskoy i Experimental'noy Nevrologii

Volume 12 No. 3 2018
www.annaly-nevrologii.com

FOUNDERS: RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY (RCN) AND CJSC "RKI SOVERO PRESS".

© Publisher RKI Sovero Press. Chief Executive Officer: V.B. Taratorkin.

Department of Development and Distribution: K.A. Babaskina; makeup manager: A.A. Vinogradova, editors: M.I. Lapteva and S.M. Sosnovskaya.

4th Novopodmoskovny Pereulok, 4, Moscow, 125130, Russia. Tel.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.com, www.soveroignopress.ru

The journal is registered with the Russian Federal Surveillance Service for Compliance with the Legislation in Mass Media and Cultural Heritage (February 16, 2007).

Certificate of registration of the journal # FS77-27224.

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the list of periodicals recommended for publication of works by applicants for academic degrees.

All rights reserved. No part of the periodical may be stored in the computer's memory or reproduced in any way without the prior written permission of the publisher.

Instructions for authors are available at www.annaly-nevrologii.com. Post graduate students are not charged publication fee.

Manuscripts and illustrations are not returned. The advertiser is responsible for the content of advertising publications.

The journal is peer-reviewed and published 4 times a year, with a circulation of up to 4,100 copies.

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI).

Subscription is available at the editorial office and on the website. Subscription indices are available in the "Press of Russia" catalogue: 1 1878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: fig. 1, 2 from the article Skvortsova V.I. et al. (p. 5).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения 5

Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г., Крылов В.В.

Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия;

ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Клинико-инструментальная оценка эффективности стентирования позвоночных артерий в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах 13

Четветкин А.О., Скрялев С.И., Коцеев А.Ю., Ципякин В.Л., Красников А.В., Танащян М.М., Максимова М.Ю.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Роль личностных расстройств при ведении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией после резекционных нейрохирургических вмешательств 23

Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народов А.А., Дмитренко Д.В., Строцкая И.Г., Москалева П.В.

ВГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях 30

Танащян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Анализ факторов, лимитирующих проведение реперфузионной терапии пациентам с ишемическими инсультами 40

Маслова Н.Н., Милосердов М.А.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия;

ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия

Экспериментальная неврология

Сравнение эффектов и электрофизиологических механизмов действия вальпроевой кислоты и леветирацетама на экспериментальной модели очаговой эпилепсии 45

Литвинова С.А., Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Гайдуков И.О., Неробкова Л.Н., Кутепова И.С., Авакян Г.Н.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия; ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Научный обзор

Теоретическое обоснование классических методов двигательной реабилитации в неврологии 54

Устинова К.И., Черникова Л.А., Хижникова А.Е., Пойдашева А.Г., Супонева Н.А., Пирадов М.А.

Центральный мичиганский университет, Маунт-Плезант, США; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Хирургические методы лечения рецидива болевого синдрома при дегенеративной патологии поясничного отдела позвоночника 61

Шнякин П.Г., Ботов А.В., Амелченко А.А.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Технологии

Возможности оптической когерентной томографии в диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы 69

Полехина Н.В., Сурина З.В., Захарова М.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва, Россия

Клинический разбор

Левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия: клинический случай 75

Шавловская О.А.

ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Критические состояния в неврологии: тяжелая токсическая полиневропатия с развитием дыхательной недостаточности и рабдомиолиза 81

Рябкина Ю.В., Захарова М.Н., Полищук Р.В., Лунева И.Е., Павлов Э.В., Пирадов М.А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10 years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events 5
Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G., Krylov V.V.
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Clinical and instrumental evaluation of vertebral arteries stenting efficiency in the nearest and long-term postoperative periods 13
Chechetkin A.O., Skrylev S.I., Koshcheev A.Yu., Shchipakin V.L., Krasnikov A.V., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The role of personality disorders in the management of patients with pharmacoresistant epilepsy after neurosurgical resections 23
Narodova E.A., Schneider N.A., Narodov A.A., Dmitrenko D.V., Strotskaya I.G., Moskaleva P.V.
Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

New approaches to correction of cognitive impairment in cerebrovascular diseases 30
Tanashyan M.M., Konovalov R.N., Lagoda O.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Analysis of the factors limiting reperfusion therapy in patients with ischemic strokes 40
Maslova N.N., Miloserdov M.A.
Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia; Clinical Emergency Care Hospital, Smolensk, Russia

Experimental neurology

Comparison of effects and electrophysiological mechanisms of action of valproic acid and levetiracetam in an experimental model of focal epilepsy 45
Litvinova S.A., Avakyan G.G., Voronina T.A., Gaidukov I.O., Nerobkova L.N., Kutepova I.S., Avakyan G.N.
Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Reviews

Theoretical basis for classical methods of motor rehabilitation in neurology 54
Ustinova K.I., Chernikova L.A., Khizhnikova A.E., Poydasheva A.G., Suponeva N.A., Piradov M.A.
Central Michigan University, Mount Pleasant, USA; Reseach Center of Neurology, Moscow, Russia

Surgical methods of treatment of back pain syndrome recurrence in the degenerative pathology of the lumbar spine 61
Shnyakin P.G., Botov A.V., Amelchenko A.A.
Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Technologies

Optical coherent tomography capabilities in the diagnosis of demyelinating diseases of the central nervous system 69
Polekhina N.V., Surnina Z.V., Zakharova M.N.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Clinical analysis

Levamisol-induced leukoencephalopathy: clinical case 75
Shavlovskaya O.A.
Sechenov University, Moscow, Russia

Critical neurological conditions: severe toxic polyneuropathy with the development of respiratory failure and rhabdomyolysis 81
Ryabinkina Y.V., Zakharova M.N., Polishchuk R.V., Luneva I.E., Pavlov E.V., Piradov M.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Организация помощи пациентам с инсультом в России

Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения

В.И. Скворцова¹, И.М. Шетова², Е.П. Какорина¹, Е.Г. Камкин¹, Е.Л. Бойко¹, В.Г. Дашьян², В.В. Крылов²

¹Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия;

²ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Внедрение комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения на территории Российской Федерации позволило создать единую систему оказания помощи при инсульте, оснастить современным оборудованием региональные сосудистые центры и первичные сосудистые отделения, обучить медицинский персонал, внедрить современные эффективные методы лечения острых нарушений мозгового кровообращения: тромболитическую терапию и тромбэкстракцию. Объем хирургической помощи при аневризмах головного мозга и геморрагическом инсульте увеличился более чем в 7 раз. Нароботан положительный опыт организации помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения на догоспитальном этапе. Ведется мониторинг мероприятий по снижению смертности от основных причин, в единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения размещена геоинформационная карта с основными статистическими параметрами каждого региона. За период с 2005 по 2016 г. смертность от цереброваскулярных заболеваний снизилась более чем на 40%, в том числе смертность от инсульта – на 41%.

Ключевые слова: инсульт, острые нарушения мозгового кровообращения, смертность, инвалидизация, реперфузионная терапия, тромбоэмболэктомия, тромбэкстракция.

Адрес для корреспонденции: 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, влад. 1А. Клинический медицинский центр МГМСУ им. А.Е. Евдокимова. E-mail: shetova@gmail.com. Шетова И.М.

Для цитирования: Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 5–12.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1

Healthcare system for patients with stroke in Russia

Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events

Veronika I. Skvortsova¹, Irma M. Shetova¹, Ekaterina P. Kakorina¹, Eugeny G. Kamkin¹,
Elena L. Boyko¹, Vladimir G. Dashyan², Vladimir V. Krylov²

¹Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The implementation of measures aimed to improve medical care for patients with acute cerebrovascular accidents in the Russian Federation has made it possible to establish a unified healthcare system for patients with stroke, to provide regional vascular centers with modern equipment, to train medical personnel, to introduce modern effective methods of treatment of acute cerebrovascular accidents—thrombolytic therapy and thrombus extraction. The extent of operative treatment of brain aneurysms and hemorrhagic stroke increased more than 7 times. A positive experience has been gained in the arrangement of medical care for a patient with acute cerebrovascular accident at the pre-hospital stage. Measures for reduction of mortality from the main causes are being monitored, and a geo-information map embracing the main statistical parameters of each region is uploaded into the healthcare unified state information system. In the period of 2005–2016, the death rate from cerebrovascular diseases decreased by more than 40%, including 41% reduction of the death rate from stroke.

Keywords: stroke, acute cerebrovascular accident, mortality, disability, reperfusion therapy, thromboembolectomy, thrombus extraction.

For correspondence: 111398, Russia, Moscow, Kuskovskaya ul., 1A, Clinical Medical Center, Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: shetova@gmail.com. Shetova I.M.

For citation: Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G., Krylov V.V. [Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 5–12. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1

С 2008 г. на территории Российской Федерации реализуется комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), разработанный и внедренный Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации¹.

К необходимости создания единой национальной программы, действующей в государственных масштабах и посвященной борьбе с острыми сосудистыми заболеваниями головного мозга и сердца, привела высокая социальная значимость проблемы ОНМК и острого коронарного синдрома в России.

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной инвалидизации и смертности в экономически развитых странах [1]. На долю ишемической болезни сердца в структуре смертности приходится 12,2%, на 2-м месте (9,7%) – цереброваскулярная патология [2].

До начала 2000-х гг. не существовало достоверной статистики, характеризующей основные параметры заболеваемости, смертности и инвалидизации при сосудистой катастрофе. Отсутствие профильных отделений для лечения пациентов с ОНМК и острым коронарным синдромом, а также недостаток единого алгоритма профилактики, диагностики и лечения обуславливали негативные показатели болезней системы кровообращения.

Впервые эпидемиологическое исследование показателей, всесторонне характеризующих проблему инсульта (структуру заболеваемости, смертности, инвалидизации) в регионах Российской Федерации, было проведено в 2001–2003 гг. под эгидой Национальной ассоциации по борьбе с инсультом [3]. В соответствии с полученными от регионов данными была создана Программа эпидемиологического мониторинга «Регистр инсульта», обеспечившая представление о проблеме и состоянии помощи при инсультах на всей территории страны. Результаты исследования явились базой для создания программы стратегических решений на государственном уровне по такому социально значимому классу заболеваний, как болезни системы кровообращения, входящему в перечень, утвержденный постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 [4].

В рамках национального проекта «Здоровье» была создана программа «Снижение смертности от болезней системы кровообращения», в состав которой вошел Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с ОНМК, основной целью которой явилось создание новой организационной модели оказания экстренной специализированной медицинской помощи.

¹ Приказ Минздравсоцразвития России № 389н от 06.07.2009; Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 928н).

В 2009 г. Минздравсоцразвития России впервые был утвержден порядок оказания медицинской помощи больным с ОНМК, в соответствии с которым были сформулированы рекомендации по ведению пациента с инсультом на всех этапах оказания медицинской помощи. С конца 2012 г. медицинская помощь пациентам с ОНМК оказывается в соответствии с Приказом № 928н от 15.11.2012².

В зависимости от географических особенностей и численности населения в каждом регионе России функционируют специализированные отделения для лечения пациентов с ОНМК в составе региональных сосудистых центров (РСЦ) и первичных сосудистых отделений (ПСО), формирующие единую сеть по оказанию специализированной помощи при инсульте, в которые, согласно региональным приказам по маршрутизации, осуществляется медицинская эвакуация пациентов с ОНМК.

В каждом регионе отделения для лечения пациентов с ОНМК разворачиваются из расчета 30 специализированных коек на 150 000 взрослого населения. В 2008 г. в рамках реализации Комплекса мероприятий были открыты первые РСЦ в 12 «пилотных» регионах РФ. На начало 2018 г. на территории России функционируют 140 РСЦ и 469 ПСО, в которых более чем на 38 000 специализированных койках оказывают медицинскую помощь пациентам с ОНМК.

Мониторинг эпидемиологических показателей ОНМК в России

В настоящее время источником статистических данных о показателях заболеваемости и смертности от причин, связанных с болезнями системы кровообращения, являются данные Росстата, куда стекаются сведения из региональных органов статистики. Однако для формирования полноценной картины, характеризующей состояние проблемы сосудистых заболеваний, а также системы оказания медицинской помощи пациентам с инсультом в регионах РФ, Минздравом России в 2012 г. был разработан и внедрен Мониторинг мероприятий по снижению смертности от основных причин. Ежемесячно на портале ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России органы статистики регионального здравоохранения (медицинские информационно-аналитические центры) заполняют специальные формы по более чем 70 параметрам.

Благодаря данным мониторинга формируется представление как о структуре заболевания (частоте разных типов ОНМК; соотношении первичных и повторных инсультов) и динамике показателей летальности и инвалидизации, так и об эффективности мер по реализации Комплекса мероприятий в регионе:

² Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 928н).

- характеристика сети сосудистых центров;
- организация помощи пациентам с ОНМК на догоспитальном этапе;
- организация специализированной помощи в стационарном звене (своевременность консультаций профильных специалистов; проведение лечебных и диагностических процедур, тромболитической терапии (ТЛТ) и механической тромбэкстракции (МТЭ) при ишемическом инсульте, хирургического лечения при геморрагическом инсульте и стенозирующих поражениях сонных артерий и пр.);
- кадровое обеспечение.

Кроме того, на портале ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России размещена форма мониторинга 19 сигнальных показателей, характеризующих эффективность принимаемых каждым субъектом РФ мер по снижению смертности по основным классам причин и мониторируемых Минздравом РФ каждые 2 недели. Три из 19 сигнальных показателей имеют отношения к оценке качества медицинской помощи пациентам с ОНМК:

- доля умерших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом в стационарах субъекта от общего количества выбывших больных с ишемическим и геморрагическим инсультом (летальность);
- доля больных с ОНМК, госпитализированных в профильные отделения для лечения больных с ОНМК в первые 4,5 ч от начала заболевания;
- доля больных с ишемическим инсультом, которым был выполнен системный тромболизис.

На основании наиболее объективных показателей, характеризующих проблему ОНМК, в Минздраве России разработали Геоинформационную карту в единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). На интерактивной карте в режиме реального времени отображаются «инсультная» сеть и основные статистические параметры каждого региона. Так, например, представляется возможность оценить организацию помощи пациенту с инсультом на догоспитальном этапе, проанализировав долю пациентов с ОНМК, поступивших в рамках «терапевтического окна» (рис. 1), обеспеченность койками отделений РСЦ, темпы внедрения современных и эффективных методов лечения ОНМК: ТЛТ при ишемическом инсульте, хирургического лечения при геморрагических формах ОНМК.

При выборе субъекта РФ на поле отображаются сеть РСЦ и надписи, содержащие более детальную информацию об основных демографических показателях и организации помощи (рис. 2).

Организация помощи пациентам с ОНМК на догоспитальном этапе

Современный подход к организации помощи пациентам с инсультом предполагает использование комплекса мер по сокращению времени от развития симптомов заболевания до начала специализированной терапии. К таким мерам относят максимально быструю медицинскую эвакуацию пациента в ближайший специализированный стационар, доставку его, минуя приемное отделение, непосредственно в кабинет компьютерной томографии, оптимизацию внутрибольничной логистики для уменьшения времени транспортировки больного между отделениями стационара. Координированная работа медицинских служб на догоспитальном и госпитальном этапах позволяет существенно

уменьшить время от вызова бригады скорой медицинской помощи (СМП) до начала специализированной терапии.

Однако, как бы оперативно и скоординированно ни работали медицинские службы, поступление пациента в стационар в первые часы заболевания (в периоде «терапевтического окна») невозможно без своевременного вызова бригады СМП самим пациентом или его окружением. Именно фактор временной задержки на догоспитальном этапе является основной причиной позднего поступления пациента в стационар, что зачастую делает невозможным применение современных эффективных методов лечения ОНМК, что оказывает существенное влияние на исход заболевания.

За период реализации Комплекса мероприятий в ряде регионов РФ нарабатан положительный опыт организации помощи пациенту с ОНМК на догоспитальном этапе, включающий активную просветительскую работу с населением (проведение «Школ инсульта» и использование возможностей средств массовой информации), а также регулярную образовательную работу с персоналом СМП и сотрудниками РСЦ и ПСО. Эти мероприятия привели к оптимизации временных издержек на догоспитальном этапе и существенному росту числа пациентов, госпитализированных в 1-е сутки от развития симптомов ОНМК, что сказалось на увеличении количества процедур реперфузии при ишемическом инсульте и росте хирургической активности при кровоизлияниях.

Так, в 2010 г. количество пациентов, поступивших в стационар в 1-е сутки от развития ОНМК, составило 288 618 человек (57,2% от общего числа пациентов, перенесших инсульт). В 2017 г. это число составило 417 027 (или 70%), что выше показателя 2010 г. на 12,8%. Кроме того, выросла доля пациентов, поступивших с симптомами ОНМК в периоде «терапевтического окна» (первые 4,5 ч от развития симптомов): с 29,8% в 2010 г. до 35% в 2017 г.

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте

Реперфузионная терапия является наиболее эффективным методом лечения пациентов с ишемическим инсультом. С позиции оценки доказательной базы эффективности и безопасности реперфузии при ишемическом инсульте в международной практике зарекомендовали себя два основных метода реперфузии: системная ТЛТ при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена и МТЭ [5–9].

Эффективность и безопасность рекомбинантного тканевого активатора плазминогена при ишемическом инсульте продемонстрированы в ряде крупных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (NINDS, ECASS 1, 2, 3, ATLANTIS A, B) [10–14]. После публикации результатов рандомизированных контролируемых исследований MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT эндovasкулярным методам лечения был присвоен класс и уровень доказательности 1A [15–19].

В России впервые методы системного и эндovasкулярного внутриартериального тромболизиса были внедрены в клинике НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в 2005–2006 гг. [20, 21], однако до 2008–2009 гг. ТЛТ применяли только в отдельных центрах [22, 23].

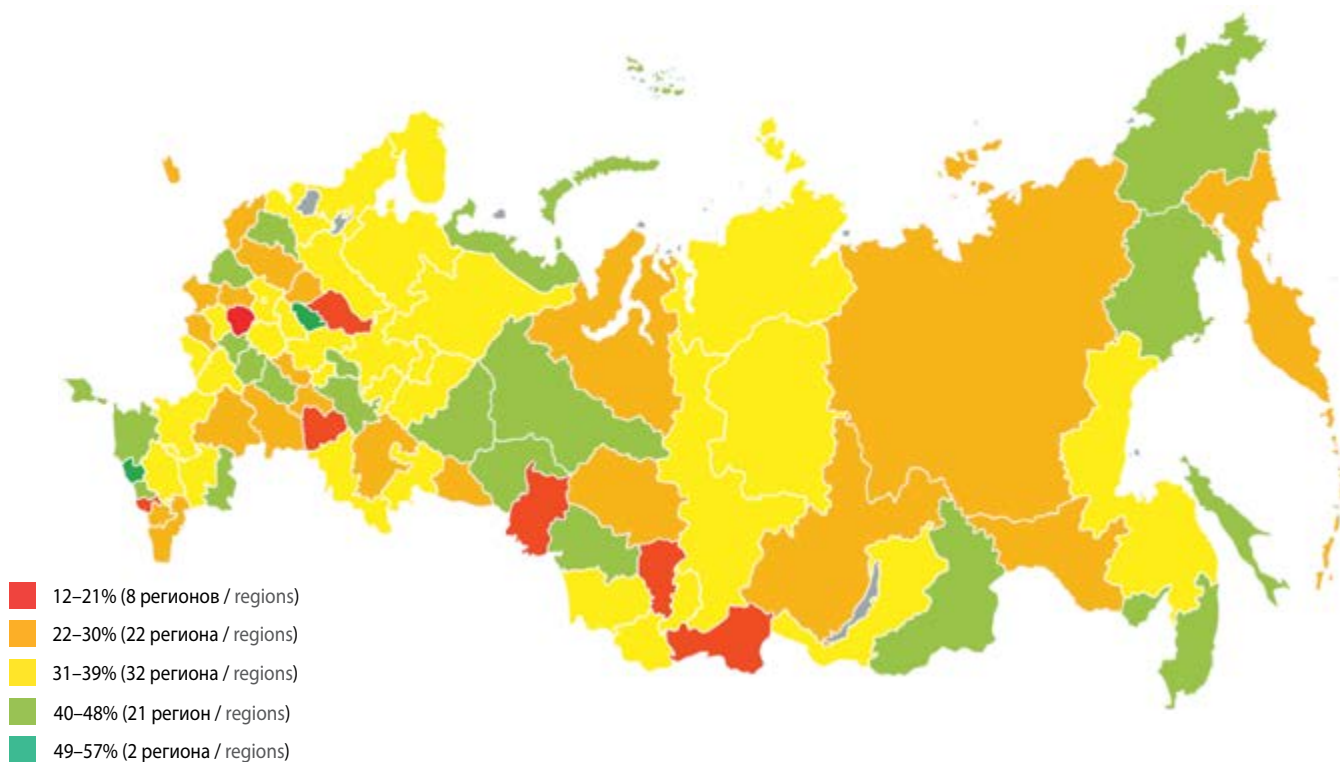


Рис. 1. Доля госпитализированных с ОНМК в первые 4,5 часа от развития заболевания, по данным 2017 г. (геоинформационная карта на портале ЕГИСЗ)

Fig. 1. The proportion of patients hospitalized with acute cerebrovascular accidents in the first 4.5 hours from the development of the disease according to the data of 2017 (a geoinformation map from the Uniform State Health Information System portal)



Рис. 2. Доля пациентов с ишемическим инсультом, перенесших тромболитическую терапию, по данным 2017 г. (геоинформационная карта на портале ЕГИСЗ)

Fig. 2. The proportion of patients with ischemic stroke who underwent thrombolytic therapy according to 2017 data (a geoinformation map from the Uniform State Health Information System portal)

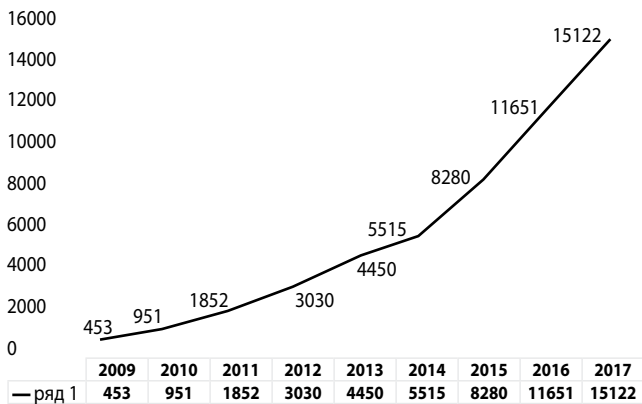


Рис. 3. Динамика доли процедур системного ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в 2009–2017 гг.

Fig. 3. Systemic thrombolysis share dynamics in patients with ischemic stroke in 2009–2017

За прошедшее десятилетие зарегистрировано существенное увеличение абсолютного количества процедур системной ТЛТ (с 453 процедур в 2009 г. до 15 122 процедур в 2017 г.; рис. 3). Частота процедур системной ТЛТ, по данным за 2017 г., составила 3,3% от всего количества пациентов с ишемическим инсультом.

В последние годы с целью дифференцированного лечения ишемического инсульта наряду с ТЛТ активно применяются эндоваскулярные методики для восстановления кровотока в пораженном сосуде, например МТЭ. Технология основана на создании надежной интеграции и фиксации тромба в просвете артерии в стент-ретривер и его удалении вместе со стентом. Опубликованные в 2015 г. исследования (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT-PRIME, REVASCAT) продемонстрировали эффективность данной технологии в восстановлении кровотока при окклюзии крупных церебральных артерий у 88–100% пациентов и повышение клинической эффективности лечения у больных с ишемическим инсультом в 1,7–2,0 раза [17–21].

Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям МТЭ с применением стент-ретриверов у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне на фоне окклюзии крупной церебральной артерии имеет наивысший класс доказанной эффективности – 1А и должна выполняться в рамках 6-часового терапевтического окна [24, 25].

Опубликованные в 2017 г. результаты исследования DAWN продемонстрировали преимущества МТЭ перед медикаментозной терапией у пациентов, выходящих за рамки 6-часового терапевтического окна при применении критериев отбора, основанных на оценке зон ишемического ядра и пенумбры, по данным перфузионных методов визуализации [26]. Если полученные в этих исследованиях данные будут включены в рекомендательные протоколы, вероятно, потребность в выполнении МТЭ будет возрастать.

Система эндоваскулярного лечения ишемического инсульта, включающая оценку больных с ОНМК на догоспитальном этапе бригадами СМП с использованием шкалы LAMS для определения вероятной окклюзии артерии крупного калибра, медицинскую эвакуацию в стационары с внедренным эндоваскулярным лечением инсульта, применение непосредственно самой методики МТЭ (в сочетании

с системной ТЛТ при наличии показаний – bridging therapy), впервые в России была внедрена в Москве в 2017 г. (программа Департамента здравоохранения города Москвы «Инсультная сеть»).

Всего за 2017 г. в России было выполнено 976 процедур МТЭ при ишемическом инсульте. Минимальная годовая потребность в выполнении МТ у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне составляет не менее 10 операций на 100 тыс. взрослого населения. Применение стент-ретриверов значительно увеличивает стоимость лечения пациентов с ишемическим инсультом в стационаре, однако, благодаря повышению клинической эффективности, применение МТЭ позволяет достоверно снизить экономические затраты на лечение пациентов этой категории на амбулаторном этапе, что позволяет в течение двух лет полностью компенсировать затраченные на стент-ретриверы средства.

Динамика нейрохирургической активности при сосудистых заболеваниях головного мозга в Российской Федерации

Большинство пациентов с сосудистой нейрохирургической патологией – это пациенты с различными формами внутричерепных кровоизлияний вследствие разрывов аневризм головного мозга, артериовенозных и кавернозных мальформаций, а также с внутримозговыми кровоизлияниями вследствие артериальной гипертензии.

До начала реализации Комплекса мероприятий в РФ нейрохирургические вмешательства по поводу сосудистых заболеваний головного мозга производили не более чем в 14–15% от предполагаемого числа операций. Вмешательства по поводу церебральных аневризм и сосудистых мальформаций выполняли в единичных медицинских учреждениях крупных городов. В большинстве отделений операции производили в неприспособленных операционных, только путем краниотомии и, как правило, без микрохирургических инструментов и специальной оптики. Эндоваскулярные операции по поводу аневризм и мальформаций производили в единичных случаях. Показания к хирургическому лечению гипертензивных кровоизлияний не были конкретизированы.

За прошедшие 10–12 лет были переоснащены имевшиеся или открыты новые отделения нейрохирургии, освоено диагностическое и операционное оборудование, в ведущих клиниках обучены нейрохирурги, разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов. Благодаря реализации программы в нейрохирургии методы микрохирургического и эндоваскулярного лечения аневризм и сосудистых мальформаций, малоинвазивной хирургии гипертензивных кровоизлияний, ревазкуляризации мозга были активно внедрены в практику, что положительно отразилось на количестве операций по поводу сосудистой патологии, выполняемых в РСЦ. Так, объем хирургической помощи при аневризмах головного мозга увеличился более чем в 7 раз. От общего числа операций, выполненных в России в 2017 г., 63% приходится на РСЦ (в 2007 г. соотношение операций по поводу аневризм головного мозга в региональных учреждениях и в федеральных клиниках составляло 40% и 60% соответственно). С использованием эндоваскулярных методов выполнено более 35% операций.

В 7 раз вырос и объем хирургической помощи при геморрагическом инсульте. Операции по поводу гипертензивных кровоизлияний производят исключительно в РСЦ (99%

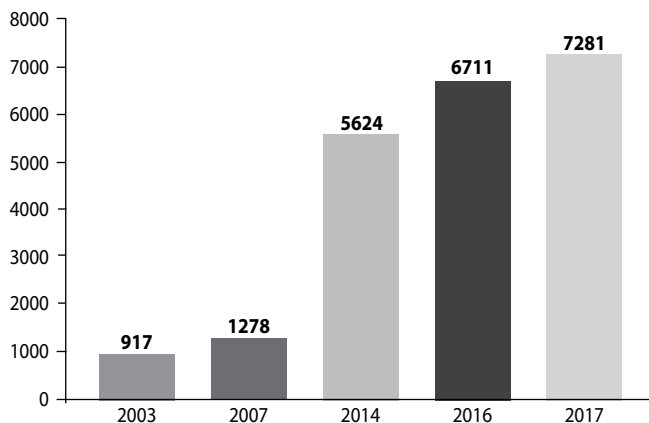


Рис. 4. Хирургическая активность при аневризмах головного мозга в 2003–2017 гг.

Fig. 4. Surgical treatment of brain aneurysms in 2003–2017

случаев) и только в 1% случаев – в федеральных медицинских учреждениях. В настоящее время нейрохирургами страны производится более 90% операций от необходимого числа вмешательств при сосудистых заболеваниях головного мозга (рис. 4).

Снижение смертности от инсульта

За прошедшее десятилетие в ходе реализации мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с ОНМК изменилась структура смертности населения России от основных причин.

При анализе вклада в общую смертность населения болезней системы кровообращения в целом и ОНМК, в частности, отмечается снижение удельного веса смертности от болезней системы кровообращения с 56,8% в 2010 г. до 47,8% в 2016 г. Доля пациентов, умерших от ОНМК, в структуре общей смертности населения с 2010 по 2016 г. снизилась с 19,2% до 15,9%.

За период с 2005 по 2016 г. смертность от cerebrovascularных заболеваний снизилась более чем на 40% (с 324,1 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 190,8 на 100 тыс. в 2016 г.).

Список литературы

1. Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H. et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; 1: e259–281. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5. PMID: 25104492.
2. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva; 2014. URL: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en>
3. Сковорода В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю., Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Consilium Medicum. Системные гипертензии* 2005; 7(1): 10–12.
4. Стаховская Л.В., Котов С.В. (ред.) Инсульт. Руководство для врачей. М.: МИА; 2014. 400 с.
5. Bray B.D., Campbell J., Cloud G.C. et al. Bigger, faster? Associations between hospital thrombolysis volume and speed of thrombolysis administration in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 3129–3135. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001981. PMID: 24052511.
6. Kunisawa S., Kobayashi D., Lee J. et al. Factors associated with the administration of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 25: 724–731. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.033. PMID: 23910512.
7. Katzan I.L., Hammer M.D., Hixson E.D. et al. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004; 61: 346–350. DOI: 10.1001/archneur.61.3.346. PMID: 15023810.

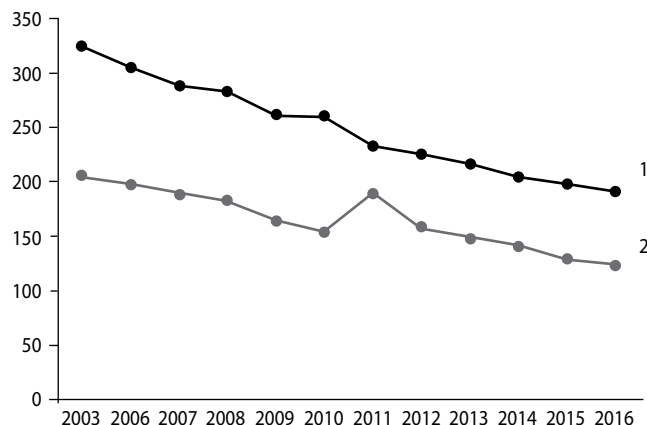


Рис. 5. Динамика смертности при cerebrovascularных заболеваниях (1) и ОНМК (2) в 2005–2016 гг.

Fig. 5. Dynamics of mortality in cerebrovascular diseases (1) and acute cerebrovascular accidents (2) in 2005–2016

В структуре смертности от cerebrovascularных заболеваний смертность от ОНМК также снизилась на 41% и составила 123,2 на 100 тыс. населения по результатам 2016 г. (рис. 5).

Таким образом, реализация комплекса мероприятий «сосудистой программы» в Российской Федерации способствовала снижению смертности от наиболее социально значимой патологии нервной системы – ОНМК.

Основной задачей предстоящего периода является продолжение работы по эффективной реализации Комплекса мероприятий на территории всех регионов РФ, включающая дальнейшее внедрение и совершенствование современных высокоэффективных методов лечения и реабилитации пациентов с ОНМК, обучение медицинского персонала СМП и отделений, усиление мер первичной и вторичной (в том числе хирургической) профилактики сосудистых заболеваний и формирование единой профилактической среды.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.**

References

1. Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H. et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; 1: e259–281. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5. PMID: 25104492.
2. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva; 2014. URL: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en>
3. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayrian N.Yu. [Stroke epidemiology in Russian]. *Consilium Medicum. Systemnye gipertenzii* 2005; 7(1): 10–12. (In Russ.)
4. Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. (eds.) Stroke. Guide for physicians. Moscow: MIA; 2014. 400 p. (In Russ.)
5. Bray B.D., Campbell J., Cloud G.C. et al. Bigger, faster? Associations between hospital thrombolysis volume and speed of thrombolysis administration in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 3129–3135. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001981. PMID: 24052511.
6. Kunisawa S., Kobayashi D., Lee J. et al. Factors associated with the administration of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 25: 724–731. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.033. PMID: 23910512.
7. Katzan I.L., Hammer M.D., Hixson E.D. et al. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004; 61: 346–350. DOI: 10.1001/archneur.61.3.346. PMID: 15023810.

8. van Wijngaarden J.D., Dirks M., Huijsman R. et al. Hospital rates of thrombolysis for acute ischemic stroke: the influence of organizational culture. *Stroke* 2009; 40: 3390–3392. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.559492. PMID: 19713539.
9. Boode B., Welzen V., Franke C., van Oostenbrugge R. Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 294–298. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.559492. PMID: 19713539.
10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
11. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025. PMID: 7563451.
12. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245–1251. PMID: 9788453.
13. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999; 282: 2019–2026. PMID: 10591384.
14. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656. PMID: 18815396.
15. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. PMID: 25517348.
16. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905. PMID: 25671798.
17. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780. PMID: 25882510.
18. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061. PMID: 25882376.
19. Campbell V.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792. PMID: 25671798.
20. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006; 106(12): 24–31.
21. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Волынский Ю.Д. и др. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболитизиса при лечении ишемического инсульта у пациентов с окклюзией артерий крупного калибра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006; 106(12): 32–40.
22. Демин Т.В., Сайхуннов М.В., Хасанова Д.Р. Опыт применения внутривенного тромболитизиса при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2010; (1): 42–46.
23. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Рамазанов Г.Р. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. *Инсульт* 2010; (12-2): 17–22.
24. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020–3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074. PMID: 26123479.
25. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых / Министерство здравоохранения РФж 2015. URL: <https://neurologic.ru/wp-content/uploads/2018/06/kr171.pdf>
26. Nogueira R.G., Lutsep H.L., Gupta R. et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–1240. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9. PMID: 22932714.
8. van Wijngaarden J.D., Dirks M., Huijsman R. et al. Hospital rates of thrombolysis for acute ischemic stroke: the influence of organizational culture. *Stroke* 2009; 40: 3390–3392. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.559492. PMID: 19713539.
9. Boode B., Welzen V., Franke C., van Oostenbrugge R. Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 294–298. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.559492. PMID: 19713539.
10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
11. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025. PMID: 7563451.
12. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245–1251. PMID: 9788453.
13. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999; 282: 2019–2026. PMID: 10591384.
14. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656. PMID: 18815396.
15. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. PMID: 25517348.
16. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905. PMID: 25671798.
17. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780. PMID: 25882510.
18. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061. PMID: 25882376.
19. Campbell V.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792. PMID: 25671798.
20. Skvortsova V.I., Golukhov G., Gubskii L.V. et al. [Systemic thrombolysis in ischemic stroke therapy]. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова* 2006, 106(12): 24–31. (In Russ.)
21. Skvortsova V.I., Golukhov G.N., Volynskiy Yu.D. et al. [High efficiency of intraarterial selective thrombolysis in therapy of patients with large artery occlusion]. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова* 2006; 106(12): 32–40. (In Russ.)
22. Demin T.V., Saykhunov M.V., Khasanova D.R. [Systemic thrombolysis experience in ischemic stroke treatment]. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2010; (1): 42–46. (In Russ.)
23. Skvortsova V.I., Shamalov N.A., Anisimov K.V., Ramazanov G.R. [The results of systemic thrombolysis introduction in ischemic stroke treatment in Russian Federation]. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова* 2010; (12-2): 17–22. (In Russ.)
24. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020–3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074. PMID: 26123479.
25. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. [Clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults]; 2015. URL: <https://neurologic.ru/wp-content/uploads/2018/06/kr171.pdf> (In Russ.)
26. Nogueira R.G., Lutsep H.L., Gupta R. et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–1240. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9. PMID: 22932714.

Информация об авторах: Скворцова Вероника Игоревна – д.м.н., проф., член-корр. РАН, Министр здравоохранения РФ, Министерство здравоохранения РФ, Москва, Россия;
Шетова Ирма Мухамедовна – к.м.н., зам. директора Клинического медицинского центра МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;
Какорина Екатерина Петровна – д.м.н., проф., директор Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия;
Камкин Евгений Геннадьевич – директор Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия;
Бойко Елена Львовна – директор Департамента информационных технологий и связи Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия;
Дашьян Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. каф. нейрохирургии и нейрореанимации Клинического медицинского центра МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;
Крылов Владимир Викторович – д.м.н., проф., акад. РАН, директор Клинического медицинского центра МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Information about the authors: Veronika I. Skvortsova, D. Sci. (Med.), Professor, Corr. Memb. of RAS, Minister of Healthcare of the Russian Federation, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Irma M. Shetova, PhD, assistant director, Clinical Medical Center, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
Ekaterina P. Kakorina, D. Sci. (Med.), Professor, Director of the Department for Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Eugeny G. Kamkin, Director of the Department of Health Care Arrangement and Health Resorts, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Elena L. Boyko, Director of the Department of Information Technologies and Communication, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Vladimir G. Dashyan, D. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurosurgery and Neuroreanimation, Clinical Medical Center, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;
Vladimir V. Krylov, D. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Director of the Clinical Medical Center, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Клинико-инструментальная оценка эффективности стентирования позвоночных артерий в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах

А.О. Четкин, С.И. Скрылев, А.Ю. Кошеев, В.Л. Щипакин, А.В. Красников, М.М. Танащян, М.Ю. Максимова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Цель работы – оценить эффективность транслюминальной ангиопластики со стентированием в лечении атеросклеротического стеноза проксимального сегмента позвоночных артерий (ПА).

Материалы и методы. Обследовано 127 пациентов (97 мужчин и 30 женщин; средний возраст 60 лет) с симптомным (72% пациентов) и асимптомным (28% пациентов) стенозом ПА, степень которого, по данным рентгенангиографии, составила $76 \pm 11\%$. В динамике (средний срок наблюдения 13 мес) обследовано 115 (91%) пациентов, которым было установлено 127 (91%) стентов.

Результаты. Технический успех был достигнут в 94% случаев. В периоперационном периоде не зафиксировано острых нарушений мозгового кровообращения, инфарктов миокарда и летальных исходов. Рецидив симптомов вертебрально-базилярной недостаточности отмечен у 14% исходно симптомных больных. По данным ультразвукового исследования, рестеноз $\geq 50\%$ или рекклюзия стента в ПА выявлены в 40% случаев. Повреждение целостности стента диагностировано в 8% случаев, что во всех наблюдениях сочеталось с рестенозом. Повторное нарушение проходимости стентов после рестентирования 11 ПА в сроки 4–6 мес выявлено в 60% случаев (2 рекклюзии и 4 рестеноза).

Заключение. Ангиопластика со стентированием является безопасным и клинически эффективным методом лечения атеросклеротического стеноза проксимального сегмента ПА. В когорте 50 пациентов, включенных в исследование, до стентирования ПА наблюдались низкие показатели качества жизни. Через 6 мес после стентирования ПА показатели качества жизни пациентов повысились в физической и психологической сферах. Основной проблемой остается высокая частота рестеноза или рекклюзии стентов после первичного и повторного эндоваскулярных вмешательств в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: атеростеноз позвоночных артерий, недостаточность кровотока в артериях вертебрально-базилярной системы, эндоваскулярное лечение, стенты, рестеноз.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: andreychetkin@gmail.com. Четкин А.О.

Для цитирования: Четкин А.О., Скрылев С.И., Кошеев А.Ю., Щипакин В.Л., Красников А.В., Танащян М.М., Максимова М.Ю. Клинико-инструментальная оценка эффективности стентирования позвоночных артерий в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 13–22.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.2

Clinical and instrumental evaluation of vertebral arteries stenting efficiency in the short-term and long-term postoperative periods

Andrey O. Chechetkin, Sergey I. Skrylev, Aleksandr Yu. Koshcheev, Vladimir L. Shchipakin, Alexey V. Krasnikov,
Marine M. Tanashyan, Marina Yu. Maksimova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Objective: to evaluate the effectiveness of transluminal angioplasty with stenting in the treatment of atherosclerotic stenosis of the vertebral arteries (VA) proximal segment.

Materials and methods. One hundred twenty-seven patients (97 men and 30 women, mean age 60 years) with symptomatic (72% of patients) and asymptomatic (28% of patients) stenosis of the VA were examined, the degree of stenosis according to X-ray angiography was $76 \pm 11\%$. One hundred fifteen (91%) patients with 127 (91%) implanted stents were surveyed over time (average follow-up time 13 months).

Results. Technical success was achieved in 94% of cases. In the perioperative period, no acute cerebrovascular events, myocardial infarctions or deaths were registered. Recurrence of symptoms of vertebrobasilar insufficiency was noted in 14% initially symptomatic patients. According to ultrasound study data, restenosis $\geq 50\%$ or reocclusion of the VA stent was detected in 40% cases. Damage to the integrity of the stent was diagnosed in 8% cases, which in all observations was combined with restenosis. Repeated derangement of stent patency after restenting of II VA in the period of 4–6 months was revealed in 60% of cases (2 reocclusions and 4 restenoses).

Conclusion. Angioplasty with stenting is a safe and clinically effective method for treating atherosclerotic stenosis of the proximal segment of VA. In a cohort of 50 patients included in the study, low quality of life was observed prior to stenting of VA. Six months after the VA stenting, the quality of life of patients increases in both physical and psychological aspects. The main problem remains to be a high incidence of restenosis or reocclusion of stents after primary and repeated endovascular intervention in the long-term postoperative period.

Keywords: atherosclerosis of vertebral arteries, insufficient blood flow in the arteries of the vertebrobasilar system, endovascular treatment, stents, restenosis.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: andreychechetkin@gmail.com. Andrey O. Chechetkin.

For citation: Chechetkin A.O., Skrylev S.I., Koshcheev A.Yu., Shchipakin V.L., Krasnikov A.V., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. [Clinical and instrumental evaluation of vertebral arteries stenting efficiency in the short-term and long-term postoperative period]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): p. 13–22. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.2

Введение

Пациенты с ишемией в вертебрально-базилярной системе (ВБС) составляют около 25% среди всех пациентов с транзиторными ишемическими атаками и ишемическим инсультом [1]. У пациентов с симптомами ишемии в ВБС стеноз позвоночных артерий (ПА) на экстракраниальном уровне выявляется в 25–40% случаев и чаще всего локализуется в области устья, причем наиболее частой причиной экстракраниального стеноза ПА является атеросклероз [2, 3]. Риск развития инсульта в течение 5-летнего периода у этих пациентов составляет до 35%, при этом летальность может достигать 30% [4].

Оптимальное лечение пациентов со стенозом ПА в устье неизвестно. Пациенты, толерантные к медикаментозной терапии, могут являться кандидатами на проведение хирургического лечения. Получены данные о низкой частоте развития инсульта и летальности после открытых операций, однако в значительной части случаев при проведении эндартерэктомии или шунтирования возникают несосудистые осложнения, среди которых самыми частыми являются синдром Горнера и лимфорей [5, 6]. Технические сложности открытого хирургического вмешательства способствовали развитию альтернативного эндоваскулярного метода лечения стеноза ПА. В данной статье мы представляем собственный многолетний опыт в проведении ангиопластики со стентированием при лечении стеноза ПА.

Материалы и методы

В исследование вошло 127 пациентов в возрасте 47–82 лет, которым было проведено стентирование проксимального сегмента ПА при его атеросклеротическом поражении. Клинико-анамнестические характеристики, факторы риска и распространенность атеросклероза у оперированных пациентов представлены в табл. 1.

Объем исследования до операции включал осмотр невролога, дуплексное сканирование (ДС) ветвей дуги аорты, магнитно-резонансную (МРТ) или компьютерную томографию головного мозга для верификации очаговых ишемических изменений и диагностическую церебральную ангиографию (непосредственно перед вмешательством).

Подавляющее большинство пациентов (72%) имели клинические симптомы ишемии в ВБС (несистемное головокружение, нарушение походки, диплопия, транзиторные ишемические атаки и неинвалидизирующий инсульт). Изолированные эпизоды головокружения без других симптомов не рассматривались как транзиторные ишемические атаки в ВБС. Из 35 (28%) асимптомных в ВБС пациентов 23 (66%) человека в анамнезе перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в каротидном бассейне. У 15 человек (43%) была окклюзия/стеноз $>50\%$ /гипоплазия контрлатеральной ПА, у 3 (9%) – стентированная ПА была доминантной, у 32 (91%) – имелся стеноз $>50\%$ и/или окклюзия сонных артерий и у 3 (9%) пациентов – стеноз подключичной артерии со стил-синдромом. Из 127 больных 66 (52%) ранее или одновременно со стентированием ПА были выполнены открытые хирургические или эндоваскулярные вмешательства на сонных и/или подключичных артериях.

До процедуры от всех больных было получено информированное согласие, а само исследование было одобрено местным этическим комитетом. Эндоваскулярные вмешательства во всех случаях выполнялись под местной анестезией трансформеральным доступом. Стенты установили в 135 стенозированных ПА (у 8 пациентов с двух сторон, из них у 3 одномоментно): справа 74 (55%) и слева 61 (45%). Стентировали стеноз в устье ПА в 133 (99%) случаях и в первом сегменте вне устья в 2 (1%) случаях (у 1 больной ПА оперирована на двух уровнях). Данные об оперированных ПА представлены в табл. 2.

Имплантировались баллоннораширяющиеся стенты из нержавеющей стали, из кобальт-хромового сплава, саморасширяющиеся нитиноловые стенты, коронарные баллоннораширяющиеся стенты с лекарственным покрытием (СЛП). Установка стента с послеоперационным стенозом менее 20% расценивалась как технический успех операции. Все процедуры были выполнены без систем церебральной дистальной защиты.

За 3–5 дней до эндоваскулярного вмешательства всем пациентам назначалась антиагрегантная терапия в виде аспирина и клопидогрела. Для профилактики тромбоэмболических осложнений во время стентирования проводилась антикоагулянтная терапия: болюсное внутривенное

Таблица 1. Клинико-anamnestические данные пациентов

Table 1. Clinical and anamnestic data of patients

| Клинико-anamnestические данные / Clinical and anamnestic data | Пациенты / Patients | |
|--|---------------------|----|
| | n | % |
| Средний возраст, годы (медиана, 25-й; 75-й процентиля) / Median age, years (Me (25th; 75th)) | 60 (54–69) | |
| Мужчины / Men | 97 | 76 |
| Женщины / Women | 30 | 24 |
| Клинические проявления: / Clinical manifestations: | | |
| симптомы недостаточности кровотока в артериях ВБС / symptoms of insufficient blood flow in the arteries of the vertebrobasilar system | 92 | 72 |
| из них ОНМК в анамнезе / of them with the history of acute disturbance of cerebral circulation | 42 | 46 |
| без симптомов ишемии в ВБС / without symptoms of ischemia in vertebrobasilar system | 35 | 28 |
| Факторы риска атеросклероза: / Risk factors for atherosclerosis: | | |
| курение / smoking | 64 | 50 |
| сахарный диабет 2-го типа / type 2 diabetes mellitus | 30 | 24 |
| гиперлипидемия / hyperlipidemia | 44 | 35 |
| артериальная гипертония / arterial hypertension | 118 | 93 |
| Распространенность атеросклероза: / Incidence of atherosclerosis: | | |
| стеноз $\geq 50\%$ и/или окклюзия сонных и подключичных артерий / stenosis $\geq 50\%$ and/or occlusion of carotid and subclavian arteries | 99 | 78 |
| окклюзия/гипоплазия контрлатеральной ПА / occlusion/hypoplasia of the contralateral VA | 24 | 19 |
| ишемическая болезнь сердца / coronary artery disease | 64 | 50 |
| перемежающая хромота нижних конечностей / intermittent claudication of lower limbs | 27 | 21 |

Таблица 2. Состояние оперируемых ПА

Table 2. Condition of the operated VA

| Показатель / Indicator | Данные / Data | |
|---|-------------------------|----------|
| Средняя степень стеноза, % / The average degree of stenosis, % | 76 \pm 11 | |
| Поверхность атеросклеротической бляшки, n (%) / Surface of atherosclerotic plaque, n (%) | ровная / smooth | 121 (90) |
| | неровная / irregular | 14 (10) |
| Средняя протяженность атеросклеротической бляшки, мм / Average length of atherosclerotic plaque, mm | 7 (5–9) | |
| Извитость проксимального сегмента ПА, n (%) / Tortuosity of the proximal segment of the VA, n (%) | 67 (50) | |
| Тандемный атеростеноз, n (%) / Tandem atherostenosis, n (%) | 16 (12) | |
| Диаметр ПА, мм / Diameter of the VA, mm | 3,8 \pm 0,6 (2,7–5,6) | |

введение нефракционированного гепарина в дозе 5000–10 000 ЕД с последующим дополнительным введением гепарина до достижения активированного времени свертывания более 250 с. После операции в течение 6 мес пациенты получали двойную антиагрегантную терапию (клопидогрел 75 мг/сут и аспирин 100 мг/сут) с последующим переходом на постоянный прием только аспирина. Исключение составили больные, которым были установлены СЛП: им был рекомендован постоянный прием двух антиагрегантов. Помимо этого после операции пациентам проводилась медикаментозная терапия в соответствии с текущими стандартами медицинской помощи, включая лечение артериальной гипертонии, гиперлипидемии, сахарного диабета.

В 1-е сутки после операции 58 больным была выполнена МРТ головного мозга на томографе «Magnetom Symphony» («Siemens») с величиной магнитной индукции 1,5 Т. Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) получали с помощью диффузионно-взвешенной эхо-планарной импульсной последовательности с параметрами: TR=4300 мс,

TE=119 мс, averages=3, dist. factor (gap) 30% (1,5 мм), FOV=250 мм, matrix 128 \times 128 пикселей с автоматическим построением ИКД-карт. Поражение оценивали на ДВИ с коэффициентами диффузионного взвешивания b=0, b=500 и b=1000.

В раннем и отдаленном послеоперационных периодах проводили клинико-неврологический осмотр и ультразвуковое исследование ПА. В интра- и ближайшем (первые 1–5 дней после вмешательства) послеоперационных периодах учитывали частоту развития инсульта, инфаркта миокарда и летального исхода. В отдаленном послеоперационном периоде оценивали ОНМК в ВБС, динамику вертебрально-базиллярной недостаточности (ВБН), частоту рестеноза $\geq 50\%$ и реокклюзии стента. Повторный осмотр пациентов после эндоваскулярного вмешательства проводили через 3–6, 12 мес и далее ежегодно. ДС выполняли на приборе «Logiq 9» («GE») линейным датчиком с частотой 5–13 МГц и микроконвексным датчиком с частотой 4–10 МГц. Диагностика рестеноза при ультразвуковом

исследовании основывалась на сочетании выраженного дефекта окрашивания просвета стента в режиме цветового доплеровского картирования с aliasing-эффектом, локального повышения систолической скорости кровотока в стенте ≥ 120 см/с, регистрации турбулентности дистальнее стента в первом сегменте при отношении систолической скорости кровотока в стенте к таковой во втором сегменте $\geq 2,2$ и значительном изменении указанных гемодинамических показателей по сравнению с обследовани- ем, проведенным в раннем послеоперационном периоде. При анализе полученных показателей кровотока в оперированной ПА учитывали также степень проходимости как сонных артерий, так и контрлатеральной ПА. Диагноз окклюзии стента основывался на отсутствии регистрации кровотока в его просвете.

В случаях выявления рестеноза $>70\%$ по данным ДС некоторым пациентам для подтверждения диагноза проводили рентгенангиографическое исследование с последующим рестентированием повторного стеноза ПА.

Для оценки качества жизни у 50 пациентов до и через 6 мес после стентирования ПА применялась анкета-опросник SF-36.

Анкета-опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал:

1. Физическое функционирование: низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физические возможности пациента значительно снижены.
2. Роль физическое функционирование: влияние физического состояния пациента на повседневную деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о значительных ограничениях в профессиональной деятельности и ведении домашнего хозяйства.
3. Интенсивность боли: низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.
4. Общее состояние здоровья: оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент.
5. Жизненная активность: низкий балл по этой шкале свидетельствует об утомлении пациента, снижении активности.
6. Социальное функционирование: социальная активность, эмоциональная и физическая способность пациента общаться с другими людьми. Низкие показатели свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния пациента.
7. Роль эмоциональное функционирование: влияние эмоционального состояния пациента на повседневную деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о значительных ограничениях в повседневной деятельности.
8. Психическое здоровье: низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о депрессивных, тревожных состояниях, психическом неблагополучии.

Результаты выражаются в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.1 («StatSoft, Inc.»). Статистически достоверными различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

Интраоперационный и ранний послеоперационный периоды

Из 136 выполненных эндоваскулярных вмешательств технического успеха достигли в 128 (94%) случаях. По данным ангиографии, остаточный стеноз от 20% до 37% диагностирован в 8 (6%) наблюдениях. Стент целиком покрывал зону атеросклеротического поражения во всех случаях. Извитость ПА в области оперативного вмешательства частично или полностью исправлена в 65 (97%) случаях.

Миграция стента во время процедуры возникла в 2 (1,5%) случаях. Мигрировавшие стенты были сразу извлечены с последующим успешным проведением повторного стентирования. Образование перегиба ПА с формированием септального стеноза непосредственно за стентом произошло в 3 (2%) случаях. Дополнительная имплантация саморасширяющихся стентов Precise во всех случаях привела к успешному устранению септального стеноза. Таким образом, пациентам в ПА было установлено 139 стентов. Не было ни одного случая тромбоза стента (по данным ДС) и образований гематом в области пункции бедренной артерии.

Клинически не отмечено случаев ОНМК, инфарктов миокарда и летальных исходов. МРТ в режиме ДВИ было выполнено 58 больным, которым было проведено 63 операции стентирования ПА. Из них у 8 (14%) больных после установки 9 (14%) стентов в ВБС обнаружены клинически асимптомно протекающие очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ и пониженной интенсивности на ИКД-картах.

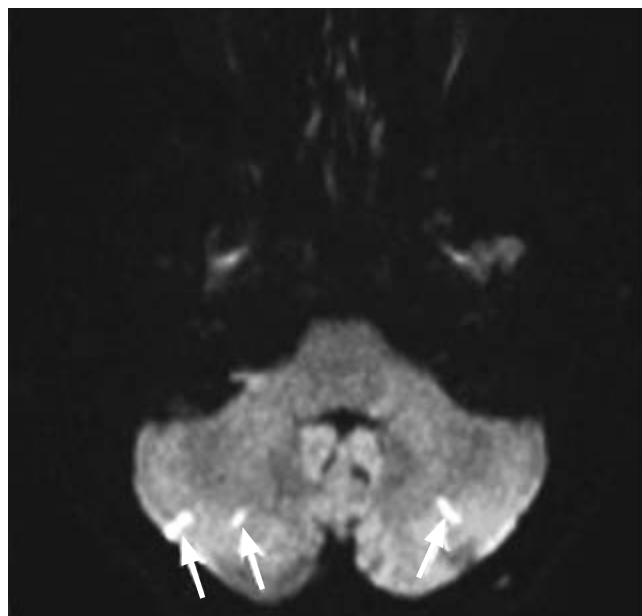


Рис. 1. МРТ головного мозга в режиме ДВИ ($b=1000$) на следующий день после операции. В обоих полушариях мозжечка визуализируются небольшие очаги повышенной интенсивности сигнала (указаны стрелками)

Fig. 1. MRI of the brain in the magnetic resonance imaging mode ($b=1000$) the day after the operation. Small foci of increased signal intensity are visualized (indicated by arrows) in both hemispheres of the cerebellum

Острые очаги ишемии, величина которых не превышала 5 мм, локализовались в 7 случаях в полушарии мозжечка со стороны операции, в 1 – в обоих полушариях мозжечка и в 1 – в мосту мозга (рис. 1). Множественные мелкие очаги ишемии обнаружены в 5 случаях и единичный очаг – в 4 наблюдениях.

Отдаленный послеоперационный период

В отдаленном послеоперационном периоде обследованы 115 (91%) пациентов (86 мужчин и 29 женщин), которым было установлено 127 (91%) стентов (67 справа и 60 слева). Из 12 больных, вышедших из дальнейшего наблюдения, 8 оказались недоступны и 4 умерли. Причинами летального исхода были инфаркт миокарда ($n=2$), инсульт в каротидном бассейне ($n=1$) и кишечная непроходимость ($n=1$). Срок динамического наблюдения составил 3–75 мес (в среднем 13 [9; 21] мес), в течение которого ОНМК в ВБС не зафиксировано ни у одного пациента. От инфаркта миокарда умерли 2 человека (через 10 мес и 2 года после стентирования), находившихся под наблюдением.

Среди симптомных больных ($n=83$) операция привела к стойкому регрессу клинических проявлений ВБН в 57 (69%) наблюдениях, состояние оставалось без динамики у 14 (17%) больных, рецидив симптомов после временного улучшения состояния зафиксирован у 12 (14%) больных, который развивался через 2–4 мес после проведения операции. Асимптомными как до, так и после операции оставались 32 (28%) пациента.

По данным ДС, нарушение проходимости стента в ПА выявлено в 51 (40%) стенте: 47 (92%) случаях рестеноза и 4 (8%) случаях реокклюзии (табл. 3).

Не отмечено достоверной разницы в частоте развития рестеноза/реокклюзии при имплантации стентов без лекарственного покрытия и СЛП: 37% (35/95) против 50%

(16/32) соответственно ($p=0,401$). Средний срок динамического наблюдения за «голометаллическими» стентами составил 14 мес (3–75 мес), за СЛП – 9,5 мес (3–34 мес). Наибольшая частота рестеноза/реокклюзии стента (50%) наблюдалась при имплантации стентов, изготовленных из нержавеющей стали, и СЛП. Причем в стентах, покрытых такролимусом, нарушение проходимости стента встречалось в 2 раза чаще по сравнению со стентами, покрытыми сиролимусом ($p=0,179$). В стентах из кобальт-хромового сплава частота рестеноза была наименьшей и достоверно ($p=0,044$) отличалась от СЛП и стентов из других материалов при объединении их в одну подгруппу. Полная проходимость стента сохранялась во всех 5 случаях при его имплантации в первом сегменте вне устья.

Реокклюзия диагностирована в 4 наблюдениях: в 3 случаях при использовании СЛП и в 1 случае при нитиноловом саморасширяющемся стенте. Сроки формирования реокклюзии: в 2 наблюдениях – через 3 и 4 мес после операции (Precise и ОПТИМА Tacrolimus-eluting Carbstent), в 2 случаях – в 6 и 9 мес контрольного ДС в результате прогрессирования рестеноза, впервые обнаруженного через 3 и 4 мес соответственно. Таким образом, у всех пациентов рестеноз/реокклюзия стента выявлены в течение первого года после эндоваскулярного вмешательства. Дальнейшее динамическое наблюдение за 32 стентами без лекарственного покрытия и 4 СЛП показало отсутствие прогрессирования степени рестенозирования.

Причинами рестеноза/реокклюзии ПА в 48 (94%) случаях была гиперплазия неоинтимы (из них в 3 случаях в сочетании с повреждением целостности стентов Sirolimus-eluting Coronary Stent System), в 2 (4%) – сжатие каркаса стента (Chrono и Sirolimus-eluting Coronary Stent System) и в 1 (2%) – стеноз за счет атеросклеротической бляшки, находившейся в месте полного перелома стента с расхождением его частей (Genesis и Sklyor Co-Cr Stent). Таким образом, повреждение целостности стента диагностировано

Таблица 3. Частота рестеноза/реокклюзии стентов, по данным ультразвукового исследования

Table 3. Ultrasound data of the incidence of stents restenosis/reocclusion

| Материал и виды стентов / Stent material and types | Количество стентов / Number of stents | Рестеноз/реокклюзия / Restenosis/reocclusion | | Всего / Total <i>n</i> (%) |
|---|--|--|----|-------------------------------|
| | | <i>n</i> | % | |
| Нержавеющая сталь / Stainless steel: | | | | |
| Genesis | 25 | 13/0 | 52 | 16 (50%) |
| Jostent Peripheral | 4 | 3/0 | 75 | |
| TriMaxx | 2 | 0/0 | 0 | |
| Flexmaster F1 | 1 | 0/0 | 0 | |
| Нитиноловые/ Nitinol: | | | | |
| Precise | 6 | 1/1 | 33 | 2 (29%) |
| Zilver | 1 | 0/0 | 0 | |
| Кобальт-хромовые / Cobalt-chrome: | | | | |
| Sklyor Co-Cr Stent | 43 | 12/0 | 28 | 17 (30%)* |
| Co-Cr Chrono Carbstent | 3 | 1/0 | 33 | |
| Genous | 10 | 4/0 | 40 | |
| СЛП / Medical coating: | | | | |
| Sirolimus-eluting Coronary Stent System | 18 | 6/0 | 33 | 16 (50%) |
| ОПТИМА Tacrolimus-eluting Carbstent | 14 | 7/3 | 71 | |

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с другими стентами при объединении их в одну группу
Note: * $p<0.05$ in comparison with other stents when combined into one group

Таблица 4. Анализ факторов, которые могли влиять на проходимость стента

Table 4. Analysis of factors that could affect the patency of the stent

| Факторы, влияющие на нарушение проходимости стента / Factors affecting stent patency loss | χ^2 -тест или точный тест Фишера / χ^2 -test or Fisher's exact test |
|---|--|
| Пол / Sex | 0,171 |
| Курение / Smoking | 0,948 |
| Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus | 0,541 |
| Гиперлипидемия / Hyperlipidemia | 0,233 |
| Ишемическая болезнь сердца / Coronary artery disease | 0,875 |
| Пережающая хромота нижних конечностей / Intermittent claudication of the lower limbs | 0,059 |
| Стеноз $\geq 50\%$ или окклюзия сонных артерий / Stenosis $\geq 50\%$ or occlusion of carotid arteries | 0,711 |
| Стеноз $\geq 50\%$ или окклюзия ветвей дуги аорты / Stenosis $\geq 50\%$ or occlusion of the aortic arch branches | 0,076 |
| Сторона стентирования / Side of stenting | 0,032* |
| Извитость ПА / VA tortuosity | 0,032* |
| Тандемный атеростеноз оперированной ПА / Tandem atherostenosis of operated VA | 0,341 |
| Остаточный послеоперационный атеростеноз / Residual postoperative atherostenosis | 0,299 |
| Захождение стента в подключичную артерию более 3 мм / Stent in the subclavian artery more than 3 mm | 0,045* |
| | <i>U-тест Манна-Уитни / Mann-Whitney U test</i> |
| Возраст / Age | 0,239 |
| Степень атеростеноза ПА / Degree of atherostenosis of the VA | 0,159 |
| Протяженность атеросклеротической бляшки / The length of atherosclerotic plaque | 0,326 |
| Диаметр ПА / VA diameter | 0,458 |
| Захождение стента в подключичную артерию / Stent entering subclavian artery | 0,487 |

Примечание: * – достоверная взаимосвязь ($p < 0,05$)

Note: * – significant correlation ($p < 0,05$)

Таблица 5. Частота рестеноза/реокклюзии стента в зависимости от клинических проявлений недостаточности кровотока в артериях ВБС

Table 5. The incidence of restenosis/reocclusion of the stent depending on the clinical manifestations of circulatory failure in the arteries of vertebrobasilar system

| Симптомы ВБН / Vertebrobasilar insufficiency symptoms | Рестеноз/реокклюзия / Restenosis/reocclusion | |
|---|--|----|
| | <i>n</i> | % |
| Отсутствовали / Absent ($n=32$) | 11 | 34 |
| Регрессировали / Regressed ($n=57$) | 20 | 35 |
| Остались без изменений / Have not changed ($n=14$) | 6 | 43 |
| Рецидив / Relapse ($n=12$) | 11* | 92 |

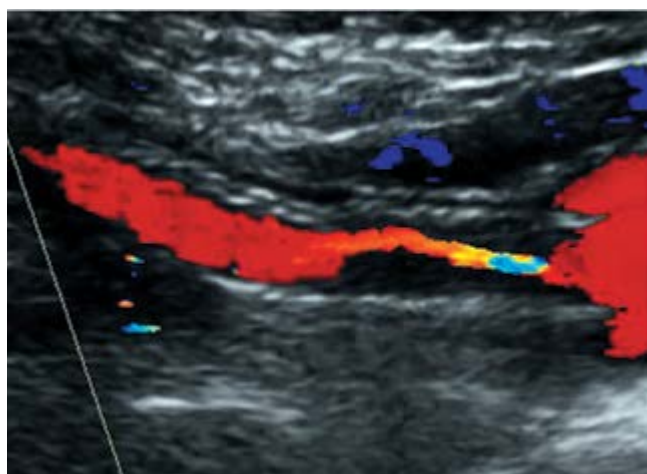
Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с остальными пациентами при объединении их в одну подгруппу

Note: * – $p < 0,05$ in comparison with other patients combined into one subgroup

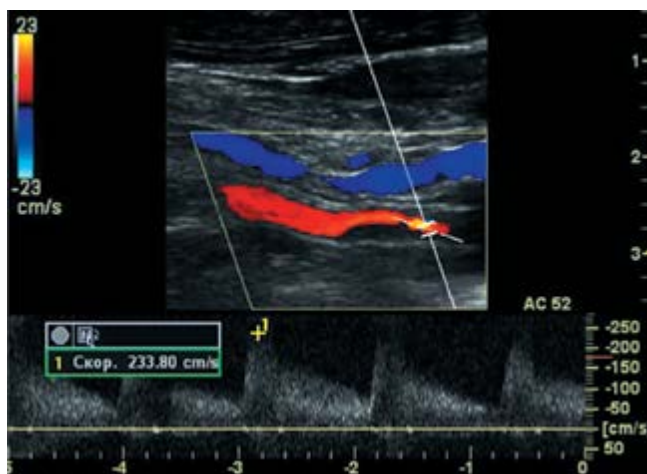
Таблица 6. Динамика показателей качества жизни пациентов после транлюминальной баллонной ангиопластики со стентированием ПА (Me [25th;75th]; $n=50$)

Table 6. Dynamics of quality of life indicators of patients after transluminal balloon angioplasty with VA stenting (Me [25th, 75th]; $n=50$)

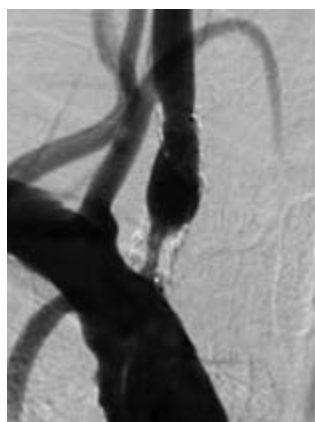
| Показатели качества жизни / Quality of life indicators | До операции / Before surgery | Через 6 мес после операции / Six months after the surgery | <i>p</i> |
|--|---------------------------------|--|----------|
| Физическое функционирование / Physical Functioning | 20 [10; 28] | 24 [16; 28] | 0,001 |
| Роль физическое функционирование / Role-Physical Functioning | 6 [5; 8] | 42 [27; 58] | 0,001 |
| Интенсивность боли / Bodily pain | 7 [5; 8] | 6 [4; 7] | |
| Общее состояние здоровья / General Health | 18 [10; 22] | 19 [12; 23] | |
| Жизненная активность / Vitality | 15 [10; 21] | 16 [12; 22] | |
| Социальное функционирование / Social Functioning | 7 [5; 9] | 7 [5; 9] | |
| Роль эмоциональное функционирование / Role-Emotional Functioning | 5 [4; 6] | 39 [25; 50] | 0,001 |
| Психическое здоровье / Mental Health | 18 [10; 23] | 20 [12; 27] | 0,001 |



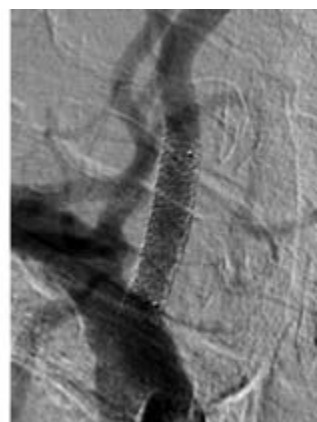
A



B



C



D

Рис. 2. Рестеноз стента, диагностированный при ультразвуковом исследовании.

A – значительно выраженный дефект окрашивания в режиме цветного доплеровского картирования; B – локальное повышение скорости кровотока до 233 см/с; C – рентгенангиография рестеноза; D – успешное рестентирование

Fig. 2. Restenosis of the stent, diagnosed with ultrasound.

A – a significant defect in color fill in Doppler mapping mode; B – local increase in blood flow velocity up to 233 cm/sec; C – X-ray angiography of restenosis; D – successful restenting

в 4 (8%) случаях в сроки 3–12 мес и во всех наблюдениях сочеталось с рестенозом.

Анализ связи различных факторов с наличием рестеноза и реокклюзией стента в ПА выявил взаимосвязь с исходной извитостью артерии в области хирургического вмешательства, имплантацией стента в левую ПА и захождением проксимального конца стента в подключичную артерию более 3 мм (табл. 4). При проведении многомерной логистической регрессии не получено модели для комбинации рассматриваемых переменных на развитие рестеноза в стенте.

Сравнительный анализ динамики клинических проявлений ишемии в ВБС и частоты развития рестеноза/реокклюзии ПА показал, что нарушение проходимости стента встречалось во всех представленных подгруппах (табл. 5). У больных с рецидивом симптомов ВБН нарушение проходимости стента встречалось достоверно чаще по сравнению с остальными пациентами. Тем не менее у 77% пациентов рестеноз/реокклюзия стента протекали клинически асимптомно.

Ангиографическое исследование, выполненное 11 пациентам перед рестентированием ПА, подтвердило выраженную степень рестеноза (более 75%), диагностированную при ДС (рис. 2). Этим больным были успешно имплантированы следующие стенты: Genesis ($n=1$), Skylor Co-Cr Stent ($n=7$), Genous ($n=1$), Sirolimus-eluting Coronary Stent System ($n=1$) и ОПТИМА Tacrolimus-eluting Carbostent ($n=1$). Срок динамического наблюдения за 10 больными составил 4–23 мес (в среднем 12 мес). По данным ДС, нарушение проходимости стента выявлено в 6 (60%) ПА: в 2 случаях – реокклюзия стента (Genesis и Genous), в 4 – рестеноз (2 Skylor Co-Cr Stent и по одному Sirolimus-eluting Coronary Stent System и ОПТИМА Tacrolimus-eluting Carbostent). Во всех случаях диагноз был установлен в сроки 4–6 мес без дальнейшего прогрессирования процесса. Исключение составил 1 случай, когда рестеноз прогрессировал до реокклюзии в период 6–15 мес.

До стентирования ПА у пациентов наблюдались низкие показатели качества жизни (табл. 6), что обусловлено тяжестью атеросклероза, выраженностью эмоционально-личностных нарушений, значительными ограничениями физической активности. Показатели качества жизни пациентов через 6 мес после стентирования ПА повысились в психологической и физической сферах, что свидетельствует об эффективности этого метода хирургического лечения. Выявленные различия имеют среднюю клиническую значимость по шкалам ролевого эмоционального и физического функционирования.

Обсуждение

Ангиопластика со стентированием ПА является процедурой, проводимой с высоким техническим успехом (94%) и отсутствием серьезных осложнений (ОНМК, острый инфаркт миокарда, летальность) в периоперационный период, что хорошо согласуется с результатами, полученными в других работах. Так, в системном обзоре G. Antoniou и соавт. [7] 42 исследований, где выполнялись ангиопластика и/или стентирование 1117 ПА у 1099 пациентов, показано, что технический успех операции составлял в среднем 97%, транзиторные ишемические атаки в периоперационный период отмечены у 1,5% пациентов, инсульт – у 0,5%

больных, а комбинированная частота инсульт+летальный исход составила 1,1%. Низкий процент ОНМК в ВБС, видимо, связан с тем, что атеросклеротические бляшки, расположенные в устье ПА, в отличие от бляшек в сонных артериях, имеют преимущественно фиброзную структуру, гладкую поверхность, низкую частоту изъязвления или внутрибляшечного кровоизлияния, что снижает риск артерио-артериальной эмболии при выполнении технических манипуляций в области операции [1, 8].

Несмотря на отсутствие у наших пациентов клинических симптомов ишемии в ВБС, в 14% случаев стентирования ПА выявлялись острые мелкие (менее 5 мм) очаги ишемии, верифицированные при МРТ в режиме ДВИ, что указывало на церебральную микроэмболию фрагментами атеросклеротической бляшки, произошедшую во время эндоваскулярного вмешательства. Схожие результаты получены в работе Т. Natano и соавт. [9], где после стентирования ПА асимптомные острые ишемические очаги выявлены у 15,4% пациентов.

Ангиопластика со стентированием ПА в нашем исследовании показала хороший клинический эффект в отдаленном послеоперационном периоде: ни у одного из обследованных в динамике пациентов (срок 3–75 мес) не зафиксировано ОНМК в ВБС, а регресс клинических проявлений ВБН наблюдали у 83% симптомных больных. Однако у 14% больных после временного улучшения состояния после проведения операции развился рецидив симптомов. Наши результаты схожи с данными работы [7], где сообщается о 8% (у 65 из 967 пациентов) случаев возврата симптомов ВБН в течение срока наблюдения 6–54 мес.

Главной проблемой отдаленного послеоперационного периода в нашей работе оказалась высокая частота развития нарушения проходимости стентов – 40%. Худшие результаты показали стенты, сделанные из нержавеющей стали и с антипролиферативным покрытием (частота рестеноза/реокклюзии составила 50%). Частота рестеноза была почти в 2 раза меньше в стентах, сделанных из кобальт-хромового сплава (30%). Схожие данные были получены в исследовании R. Taylor и соавт. [10], в котором рестенозы в кобальт-хромовых стентах встречались значительно реже, чем в других стентах, из которых подавляющее большинство составляли стенты из нержавеющей стали (14% против 62% соответственно). Возможно, это связано с тем, что сплавы, в состав которых входит кобальт, имеют более тонкие прутья стента и лучшую биосовместимость с сосудом. Анализ литературы показал, что частота развития рестеноза (более 50%) после стентирования экстракраниальной части ПА значительно варьирует и может достигать 52% при установке стентов без лекарственного покрытия и 63% – при установке СЛП [7, 11–13]. В целом наши результаты о проходимости стентов в ПА без лекарственного покрытия (частота рестеноза 37%) мало отличались от данных, приведенных в обзорной статье A. Stayman и соавт. [13], где сообщается о средней частоте встречаемости рестеноза 30%.

В нашей работе, как и в публикациях других исследователей, гиперплазия интимы при имплантации стентов без лекарственного покрытия являлась главной причиной развития рестеноза/реокклюзии в стенте. В связи с этим вполне обоснованным в борьбе с рестенозами являлся подход с использованием стентов, оказывающих антипролиферативный эффект на гладкомышечные клетки. На лучшую проходимость СЛП указывал ряд исследований, где про-

водилось сравнение с «голометаллическими» стентами при лечении стенозов в коронарных артериях [14–16]. Обнадеживающими оказались и результаты первых исследований при стентировании ПА в устье, где частота рестеноза варьировала от 0% до 12% [17–23], за исключением самой первой работы Н. Lutmaug и соавт. [11], в которой сообщалось о 63% частоте развития рестенозов через 6 мес после имплантации стентов, покрытых сиролимусом. Однако количество пациентов и срок динамического наблюдения в этих работах были небольшими. Работы последних лет показали, что частота развития рестеноза выше и составляла 5,3–30,8% [24–32]. В нашем исследовании, несмотря на постоянный прием двойной антиагрегантной терапии, неожиданным результатом оказалась достаточно высокая частота рестеноза/реокклюзии в СЛП (50%), причем в стентах, покрытых такролимусом, нарушение проходимости стента встречалось в 2 раза чаще по сравнению со стентами, покрытыми сиролимусом (71% против 33% соответственно). Эти находки послужили поводом для отказа от дальнейшей имплантации стентов, покрытых такролимусом. Следует отметить, что в указанных выше статьях пациентам устанавливались стенты, покрытые сиролимусом и паклитакселем. Таким образом, наши данные о частоте развития проходимости стентов, покрытых сиролимусом, незначительно отличались от результатов, полученных в других исследованиях.

Нарушение проходимости стентов у обследованных нами пациентов было связано с исходной извитостью артерии в области хирургического вмешательства ($p < 0,05$), имплантацией стента в левую ПА ($p < 0,05$) и захождением проксимального конца стента в подключичную артерию более 3 мм ($p < 0,05$). Извитость VI сегмента ПА встречается достаточно часто: по результатам нашей работы – в 50% случаев, С. Matula и соавт. [33] сообщают о 47,2% частоте встречаемости извитости ПА на этом участке, а W. Zhou и соавт. [34] – о 33,8%. Выпрямление извитости при ангиопластике со стентированием может привести к более выраженному повреждению извитого сегмента артерии, чем сегмента, имеющего прямолинейный ход. Кроме того, вновь созданный прямолинейный ход артерии является для нее неестественным состоянием и, вероятно, вызывает противодействие со стороны стенки сосуда, направленное на возвращение артерии в исходное состояние и усиливающее ее эластическое давление на стент, что будет способствовать активации процессов, лежащих в основе гиперплазии неоинтимы [35]. Большая частота рестеноза в левой ПА по сравнению с правой ПА, по нашему мнению, связана с тем, что в левой ПА стент подвергается воздействию более мощного потока крови, проходящей в левой подключичной артерии, по сравнению с правой подключичной артерией, в которой ударная волна потока крови из аорты частично гасится после прохождения через плечеголовной ствол. Как и F. Albuquerque и соавт. [35], мы считаем, что чрезмерное захождение проксимального участка стента в просвет подключичной артерии приводит к неблагоприятным гемодинамическим условиям с формированием зон турбулентности, что создает благоприятные условия для развития рестеноза в стенте.

Повреждение целостности каркаса стента является еще одним осложнением эндоваскулярной процедуры в отдаленном послеоперационном периоде. Анализ литературы показал, что происходят переломы как «голометаллических» стентов, так и СЛП, чаще всего сочетающиеся с рестенозом [32, 34–39], что полностью согласуется с нашими данными.

Причинами как частичного, так и полного повреждения каркаса стента могут быть слабость ячеек стента и гипермобильность в области позвоночно-подключичного сегмента. Разница между гибкостью артерии и стентом может вызывать частую травматизацию металлического каркаса стента и при длительном воздействии приводить к его повреждению.

Несмотря на высокую частоту развития рестеноза/реоклюзии стентов, они в большинстве случаев протекают клинически асимптомно, на что указывают наши данные (77% пациентов) и данные литературы [7, 13]. Это может быть обусловлено тем, что гиперплазированная неоинтима не обладает такой же эмбологенной активностью, как атеросклеротическая бляшка, а также развитием адекватного коллатерального кровотока [31].

В когорте 50 пациентов, включенных в исследование, до стентирования ПА наблюдались низкие показатели каче-

ства жизни. В отдаленном послеоперационном периоде качество жизни пациентов увеличилось преимущественно за счет физического и психического компонентов.

Заключение

Ангиопластика со стентированием проксимального сегмента ПА является безопасной процедурой с высоким техническим и клиническим успехом, однако ассоциируется с достаточно высокой частотой развития нарушения проходимости стентов, которые в большинстве случаев имеют асимптомное течение. Требуется дальнейшее совершенствование техник и материалов для интервенционного лечения стеноза в устье ПА для улучшения проходимости стентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.

Список литературы/References

- Kocak B., Korkmaz B., Isak C. et al. Endovascular treatment of extracranial vertebral artery stenosis. *World J Radiol* 2012; 4: 391–400. DOI: 10.4329/wjr.v4.i9.391. PMID: 23024840.
- Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000. *Stroke* 2000; 31: 2011–2023. PMID: 10926972.
- Wityk R., Chang H., Rosengart A. et al. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 1998; 55: 470–478. PMID: 9561974.
- Lee C., Morasch M. Endovascular management of vertebral artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 575–578. DOI: 10.1586/erc.11.54. PMID: 21615320.
- Berguer R., Flynn L., Kline R., Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg* 2000; 31(1 Pt 1): 9–18. PMID: 10642704.
- Imparato A. Vertebral arterial reconstruction: a nineteen-year experience. *J Vasc Surg* 1985; 2: 626–634. PMID: 4009848.
- Antoniu G., Murray D., Georgiadis G. et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in patients with proximal vertebral artery stenosis. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1167–1177. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.09.084. PMID: 22206680.
- Fisher C., Karnes W., Kubik C. Lateral medullary infarction-the pattern of vascular occlusion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961; 20: 323–379. PMID: 13699936.
- Hatano T., Tsukahara T., Miyakoshi A. et al. Stent placement for atherosclerotic stenosis of the vertebral artery ostium: angiographic and clinical outcomes in 117 consecutive patients. *Neurosurgery* 2011; 68: 108–116. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181fc62aa. PMID: 21099720.
- Taylor R., Siddiq F., Suri M. et al. Risk factors for in-stent restenosis after vertebral ostium stenting. *J Endovasc Ther* 2008; 15: 203–212. DOI: 10.1583/07-2175.1. PMID: 18426264.
- Lugmayr H., Kastner M., Frohler W. et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of symptomatic extracranial vertebral artery stenoses: early experience and 6-month follow-up. *Rofo* 2004; 176: 1431–1435. DOI: 10.1055/s-2004-813399. PMID: 15383974.
- Seifert T., Augustin M., Klein G. et al. Symptomatic stenosis of the vertebral arteries: results of extra- and intracranial stent-PTA. *Eur J Neurol* 2009; 16: 31–36. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02297.x. PMID: 19049506.
- Stayman A., Nogueira R., Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke* 2011; 42: 2212–2216. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.611459. PMID: 21700936.
- Morice M., Serruys P., Barragan P. et al. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1299–1304. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.029. PMID: 17903626.
- Simsek C., Magro M., Boersma E. et al. The unrestricted use of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents results in better clinical outcomes during 6-year follow-up than bare-metal stents: an analysis of the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1051–1058. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.08.003. PMID: 20965464.
- Weisz G., Leon M., Holmes D. et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-

- Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1488–1497. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.050. PMID: 19389558.
- Akins P., Kerber C., Pakbaz R. Stenting of vertebral artery origin atherosclerosis in high-risk patients: bare or coated? A single-center consecutive case series. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 14–20. PMID: 18174613.
- Boulos A., Agner C., Deshaies E. Preliminary evidence supporting the safety of drug-eluting stents in neurovascular disease. *Neurol Res* 2005; 27(Suppl 1): 95–102. DOI: 10.1179/016164105X35459. PMID: 16197833.
- Edgell R., Yavagal D., Drazin D. et al. Treatment of vertebral artery origin stenosis with anti-proliferative drug-eluting stents. *J Neuroimaging* 2008; 20: 175–179. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00330.x. PMID: 19040627.
- Gupta R., Al-Ali F., Thomas A. et al. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. *Stroke* 2006; 37: 2562–2566. DOI: 10.1161/01.STR.0000242481.38262.7b. PMID: 16960090.
- Lin Y., Hung C., Tseng W. et al. Safety and feasibility of drug-eluting stent implantation at vertebral artery origin: the first case series in Asians. *J Formos Med Assoc* 2008; 107: 253–258. DOI: 10.1016/S0929-6646(08)60144-8. PMID: 18400611.
- Vajda Z., Miloslavski E., Guthe T. et al. Treatment of stenoses of vertebral artery origin using short drug-eluting coronary stents: improved follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1653–1656. DOI: 10.3174/ajnr.A1715. PMID: 19729536.
- Yu S., Leung T., Lam J. et al. Symptomatic ostial vertebral artery stenosis: treatment with drug-eluting stents—clinical and angiographic results at 1-year follow-up. *Radiology* 2009; 251: 224–232. DOI: 10.1148/radiol.2511081057. PMID: 19332854.
- Al-Ali F., Barrow T., Duan L. et al. Vertebral artery ostium atherosclerotic plaque as a potential source of posterior circulation ischemic stroke: result from borgess medical center vertebral artery ostium stenting registry. *Stroke* 2011; 42: 2544–2549. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.610451. PMID: 21778441.
- Chen X., Huang Q., Hong B. et al. Drug-eluting stent for the treatment of symptomatic vertebral origin stenosis: Long-term results. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 47–51. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.05.023. PMID: 20888236.
- Edgell R., Zaidat O., Gupta R. et al. Multicenter study of safety in stenting for symptomatic vertebral artery origin stenosis: results from the Society of Vascular and Interventional Neurology Research Consortium. *J Neuroimaging* 2011; 23: 170–174. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00665.x. PMID: 22211776.
- Fields J., Petersen B., Lutsep H. et al. Drug eluting stents for symptomatic intracranial and vertebral artery stenosis. *Interv Neuroradiol* 2011; 17: 241–247. DOI: 10.1177/159101991101700217. PMID: 21696666.
- Ogilvy C., Yang X., Natarajan S. et al. Restenosis rates following vertebral artery origin stenting: does stent type make a difference? *J Invasive Cardiol* 2010; 22: 119–124. PMID: 20197579.
- Park M., Fiorella D., Stiefel M. et al. Vertebral artery origin stents revisited: improved results with paclitaxel-eluting stents. *Neurosurgery* 2010; 67: 41–48. PMID: 20568666.
- Powers W. Carotid arteriography: still golden after all these years? *Neurology* 2004; 62: 1246–1247. PMID: 15111656.
- Raghuram K., Seynaeve C., Rai A. Endovascular treatment of extracranial atherosclerotic disease involving the vertebral artery origins: a comparison of drug-eluting and bare-metal stents. *J Neurointerv Surg* 2012; 4: 206–210. DOI: 10.1136/neurintsurg-2011-010051. PMID: 21990510.

32. Werner M., Braunlich S., Ulrich M. et al. Drug-eluting stents for the treatment of vertebral artery origin stenosis. *J Endovasc Ther* 2010; 17: 232–240. DOI: 10.1583/09-2904.1. PMID: 20426646.
33. Matula C., Trattinig S., Tschabitscher M. et al. The course of the prevertebral segment of the vertebral artery: anatomy and clinical significance. *Surg Neurol* 1997; 48: 125–131. PMID: 9242236.
34. Zhou Z., Yin Q., Xu G et al. Influence of vessel size and tortuosity on in-stent restenosis after stent implantation in the vertebral artery ostium. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 481–487. DOI: 10.1007/s00270-010-9953-4. PMID: 20683721.
35. Albuquerque F., Fiorella D., Han P. et al. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis. *Neurosurgery* 2003; 53: 607–614. PMID: 12943577.
36. Chung S., Lee D., Choi J. et al. Use of self-expanding stents for the treatment of vertebral artery ostial stenosis: a single center experience. *Korean J Radiol* 2010; 11: 156–163. DOI: 10.3348/kjr.2010.11.2.156. PMID: 20191062.
37. Kim S., Baik M., Yoo S. et al. Stent fracture and restenosis after placement of a drug-eluting device in the vertebral artery origin and treatment with the stent-in-stent technique. Report of two cases. *J Neurosurg* 2007; 106: 907–11. DOI: 10.3171/jns.2007.106.5.907. PMID: 17542539.
38. Tsutsumi M., Kazekawa K., Onizuka M. et al. Stent fracture in revascularization for symptomatic ostial vertebral artery stenosis. *Neuroradiology* 2007; 49: 253–257. DOI: 10.1007/s00234-006-0185-x. PMID: 17151868.
39. Weber W., Mayer T., Henkes H. et al. Efficacy of stent angioplasty for symptomatic stenoses of the proximal vertebral artery. *Eur J Radiol* 2005; 56: 240–247. DOI: 10.1016/j.ejrad.2005.05.009. PMID: 15961267.

Информация об авторах: Чечёткин Андрей Олегович – д.м.н., зав. лаб. ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Скрылев Сергей Иванович – д.м.н., рук. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кошеев Александр Юрьевич – врач, сердечно-сосудистый хирург группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Щипакин Владимир Львович – к.м.н., с.н.с. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Красников Алексей Владимирович – к.м.н., н.с. научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Танашян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Максимова Марина Юрьевна – д.м.н., проф., руководитель 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Andrey O. Chechetkin, D. Sci. (Med.), Head of Ultrasound laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Sergey I. Skrylev, D. Sci. (Med.), Head of Group of vascular and endovascular surgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Aleksandr Yu. Koshcheev, MD, Group of vascular and endovascular surgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Vladimir L. Shchipakin, PhD, senior researcher, Group of vascular and endovascular surgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Alexey V. Krasnikov, PhD, research associate, Scientific advisory department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Marine M. Tanashyan, D. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for scientific research work, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Marina Yu. Maksimova, D. Sci. (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Роль личностных расстройств при ведении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией после резекционных нейрохирургических вмешательств

Е.А. Народова¹, Н.А. Шнайдер², А.А. Народов¹, Д.В. Дмитренко¹, И.Г. Строчкая¹, П.В. Москалева¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

Обзор посвящен проблеме личностных расстройств, возникающих у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией после резекционных нейрохирургических вмешательств. Проанализировано 47 работ, найденных по ключевым словам в отечественной и зарубежных базах данных за 2010–2017 гг. Выявлено, что, несмотря на достижения в хирургии эпилепсии и высокий процент ремиссии в послеоперационном периоде, проблема личностных расстройств остается актуальной. Наиболее частыми послеоперационными личностными расстройствами являются тревога и депрессия, которые значительноотягощают течение послеоперационного периода, затрудняют адаптацию пациента в обществе, вызывая его внутреннюю стигматизацию. Кроме того, депрессия может провоцировать аггравацию эпилептических припадков в послеоперационном периоде. Наличие психиатрического анамнеза и тяжелой формы депрессии в предоперационном периоде являются мощными предикторами возникновения депрессии в послеоперационном периоде. Несмотря на это, не существует психиатрических противопоказаний к хирургическому лечению фармакорезистентной эпилепсии. Авторами обсуждается необходимость периоперационного психиатрического тестирования пациентов, страдающих эпилепсией.

Ключевые слова: симптоматическая фокальная эпилепсия, фармакорезистентность, фармакорезистентность, взрослые, хирургия, тревожность, депрессия, личностные расстройства.

Адрес для корреспонденции: 660077, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: katya_n2001@mail.ru. Народова Е.А.

Для цитирования: Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народов А.А., Дмитренко Д.В., Строчкая И.Г., Москалева П.В. Роль личностных расстройств при ведении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией после резекционных нейрохирургических вмешательств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 23–29.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.3

The role of personality disorders in the management of patients with pharmacoresistant epilepsy after neurosurgical resections

Ekaterina A. Narodova¹, Natalia A. Schneider², Andrey A. Narodov¹, Diana V. Dmitrenko¹, Irina G. Strotskaya¹, Polina V. Moskaleva¹

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

The review focuses on the problem of personality disorders that arise in patients with pharmaco-resistant epilepsy after neurosurgical resections. We analyzed 47 research articles, selected by keywords from Russian and international databases for 2010–2017. It was found that, despite the achievements in epilepsy surgery and the high percentage of remission in the postoperative period, the problem of personality disorders remains important. The most frequent postoperative personality disorders are anxiety and depression, which greatly exacerbate the course of the postoperative period and make it difficult for the patient to adapt in society because of his internal stigmatization. In addition, depression can provoke the aggravation of epileptic seizures in the postoperative period. Psychiatric anamnesis and a severe form of depression in the preoperative period are the powerful predictors of the depression onset in the postoperative period. Despite this, there are no psychiatric contraindications to the surgical treatment of pharmaco-resistant epilepsy. The authors discuss the need for perioperative psychiatric testing of patients suffering from epilepsy.

Keywords: symptomatic focal epilepsy, pharmaco-resistance, adults, surgery, anxiety, depression, personality disorders.

For correspondence: 660077, Russia, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zheleznyaka, 1. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: katya_n2001@mail.ru. Narodova E.A.

For citation: Narodova E.A., Schneider N.A., Narodov A.A., Dmitrenko D.V., Strotskaya I.G., Moskaleva P.V. [The role of personality disorders in the management of pharmaco-resistant epilepsy after neurosurgical resections]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 23–29. (in Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.3

Введение

Эпилепсия — это хроническое состояние, являющееся одним из наиболее распространенных заболеваний в неврологии и встречающееся с частотой 4–10 случаев на 1000 человек населения в развитых странах мира [1].

Эпилепсию часто сопровождают эмоциональные и поведенческие расстройства, включающие депрессию, тревогу, психотические расстройства [2, 3]. Личностные расстройства (ЛР) чаще наблюдаются у лиц, болеющих длительное время (как правило, с раннего детства) и не имеющих хорошего клинического эффекта от противоэpileптических препаратов (ПЭП) [4, 5]. Эта сопутствующая патология негативно влияет на качество жизни пациентов [6]. При адекватно подобранных ПЭП в монотерапии или в рациональной политерапии удается добиться ремиссии эпилепсии только у 50–70% пациентов. Однако у 30–50% пациентов развивается фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ).

Считается, что невозможность достижения ремиссии припадков обусловлена двумя группами факторов либо их комбинацией. Наличие грубого структурного дефекта мозга, истинная фармакорезистентность, злокачественное течение эпилепсии, а также наличие необратимых психических отклонений считаются непреодолимыми факторами и относятся к первой группе. Вторая группа факторов включает преодолимые причины: неверная диагностика эпилепсии, неверный выбор ПЭП или неправильная дозировка ПЭП, нерациональная политерапия, низкая информированность пациента о возможностях эпилептологии, низкая комплаентность пациента к сотрудничеству с врачом и/или желание больного скрыть диагноз эпилепсии [7].

Несмотря на появление новых поколений ПЭП, по-прежнему имеют место нежелательные побочные реакции [8, 9]. Так, некоторые ПЭП могут вызывать когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства [10, 11].

Нейрофизиологи находят связь аффективных расстройств с локализацией очага в головном мозге. Изучаются вторичное снижение активности и дисфункция лобных долей головного мозга [12]. Изменение личности с появлением нарушений норм социального поведения у больных, страдающих эпилепсией, характерно для поражения орбитофронтальных связей (в том числе околосерповидной области или гиппокампа). ЛР, сопровождающиеся повышенной раздражительностью, бестактностью, импульсивностью, расторможенностью, болтливостью, эмоциональной лабильностью со склонностью к эйфории, снижением критики, назвали орбитофронтальным синдромом. В литературе описана связь между нарушением поведения, характеризующимся тревогой, депрессией с суицидальными мыслями, агрессией, аффективными и шизофреноподобными психозами у больных эпилепсией и с поражением височной доли [13–15]. При поражении обеих гемисфер наблюдается агрессия, причем расположение очага в доминантном полушарии проявляется у больных клинической картиной катастрофических реакций. Для поражения недоминантного полушария характерны колебания настроения, аффективная напряженность, которая требует разрядки.

Общими для депрессии и эпилепсии являются структурные изменения, представленные атрофией височных и лобных областей (обнаруженные благодаря высокоточной магнитно-резонансной томографии и волюметрическим измерениям), а также нарушения в гиппокампе, амигдале, латеральной височной коре, префронтальной, орбитофронтальной и медиально-фронтальной энторинальной коре, базальных ганглиях и таламусе. Эти изменения выявляются с помощью позитронно-эмиссионной томографии и однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии и характеризуются нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [16].

Часто депрессия у больных эпилепсией проявляется нарушениями сна, снижением полового влечения, снижением или повышением аппетита, вялостью или гиперактивностью, рассеянностью, поведенческими нарушениями [17]. Вместе с тем не только эпилепсия повышает вероятность развития депрессии, но и суицидальные мысли, признаки депрессивных расстройств у человека являются факторами риска развития у него в дальнейшем изолированных неспровоцированных припадков и эпилепсии. Риск заболеть эпилепсией у пациентов, страдающих депрессией, в 4–7 раз выше, чем в среднем в популяции [18]. Доказанным депрессогенным эффектом обладают такие ПЭП, как фенобарбитал, вигабатрин, топирамат, леветирацетам и тиагабин [19]. Выраженным стабилизирующим влиянием на настроение обладают карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин. После отмены этих ПЭП у пациентов могут появляться депрессивные симптомы [20].

Тревожность и множественные страхи часто сопровождают эпилепсию. У пациентов появляется страх повторения припадков, смерти или получения травмы во время припадка. Данное явление характерно как для пациентов с относительно недавним дебютом эпилепсии, так и для пациентов с ФРЭ, и сохраняется даже при достигнутом клиническом эффекте в послеоперационном периоде после хирургического лечения ФРЭ. Эти факторы наряду с эпилептическими припадками утяжеляют течение заболевания, затрудняют полноценное восстановление здоровья пациентов даже в состоянии ремиссии и значительно снижают возможность их социальной адаптации [21]. С другой стороны, рядом авторов показано, что на уровень депрессии и личностной тревожности пациентов с эпилепсией влияет наличие инвалидности. Авторы объясняют это низкой мотивацией к выздоровлению и возвращению к профессиональной деятельности в данной группе пациентов, что в итоге приводит к социальной дезадаптации [22].

Помимо наличия припадков, качество жизни пациентов изменяет психосоциальная адаптация к заболеванию, а также связанные с приступами ограничения в повседневной жизни. Кроме того, большое значение имеет наличие или отсутствие у лица, страдающего эпилепсией, различных непсихотических психических расстройств [18].

Помимо наличия припадков, качество жизни пациентов изменяет психосоциальная адаптация к заболеванию, а также связанные с приступами ограничения в повседневной жизни. Кроме того, большое значение имеет наличие или отсутствие у лица, страдающего эпилепсией, различных непсихотических психических расстройств [18].

Эпилепсию рассматривают как одно из наиболее стигматизирующих неврологических заболеваний. Она влияет на качество жизни пациента в целом, оказывая негативное влияние на те стороны жизни больного, которые связаны с получением образования и трудоустройством, с адаптацией в социуме и уровнем функционирования в нем, а также с созданием семьи. Принятые в развитых странах законодательные положения значительно снижают социальную активность таких больных, часто способствуя их изоляции и социальной дезадаптации [23]. Тесная взаимосвязь таких понятий, как реабилитация и прогноз, стигматизация и качество жизни, у таких больных требует пристального внимания и комплексного подхода [24]. Выделяют внешнюю стигму (дискриминацию) и внутреннюю стигму (аутостигматизацию). Под внешней стигмой понимают предвзятое отношение общества к больному, тогда как под внутренней стигмой – чувство стыда и ожидание негативной реакции социума, боязнь фактической стигмы, с которой пришлось столкнуться данному человеку. Следовательно, аутостигматизация у больных с эпилепсией приводит к добровольному ограничению своего жизненного опыта, возможностей с целью избежать дискриминации [25]. В исследованиях, посвященных изучению отношения общества к пациентам с эпилепсией, показан высокий уровень стигматизации этих больных в нашей стране [26]. Авторы пришли к выводу, что отношение к больным эпилепсией в российском обществе нельзя назвать однозначным. Это связано с рядом взаимно влияющих социально-демографических факторов.

Целью настоящего обзора является анализ исследований, посвященных роли ЛР при ведении взрослых пациентов со структурной фармакорезистентной эпилепсией после резекционных нейрохирургических вмешательств.

Материалы и методы

В обзор включены доступные полнотекстовые публикации, полученные в результате поиска в отечественной (eLibrary) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection). Поиск был ограничен исследованиями, опубликованными в 2010–2017 гг. Для отбора публикаций, включенных в настоящий обзор, были использованы следующие ключевые слова: симптоматическая фокальная эпилепсия, фармакорезистентность, фармакорезистентная эпилепсия, взрослые, хирургия, тревожность, депрессия, личностные расстройства, epilepsy, refractory epilepsy, drug resistant epilepsy, focal epilepsy, intractable epilepsy, pharmacoresistant focal epilepsy, adult, surgery, mood disorders, anxiety, personalized disorders.

Мы идентифицировали в отечественной и зарубежных базах данных 167 публикаций, в которых обсуждалась проблема психических расстройств у больных с ФРЭ в послеоперационном периоде. Однако только 98 из этих публикаций отражали цель обзора. В настоящий обзор были включены только 47 полнотекстовых публикаций.

Результаты

Учитывая значительную распространенность ФРЭ, хирургическое лечение является хорошей альтернативой для таких пациентов. Однако ремиссия после хирургического лечения наступает только у 2/3 пациентов [26, 27]. Кроме того, хирургическое вмешательство может вызвать обострение ранее существовавших психических расстройств или спровоцировать их дебют в послеоперационном

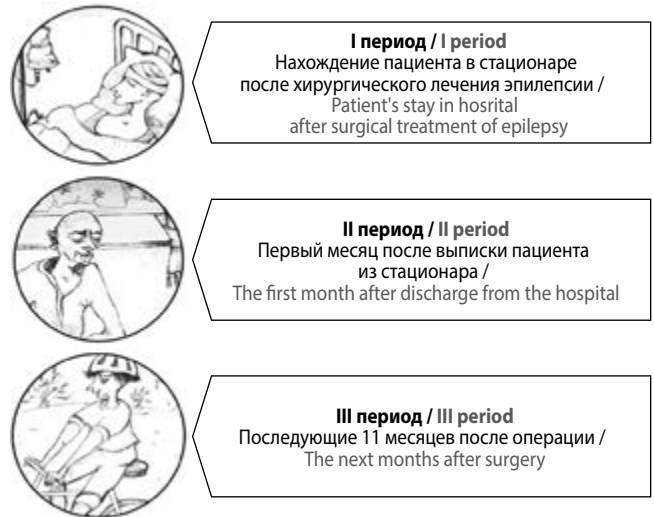


Рис. 1. Критические периоды адаптации пациента после нейрохирургического вмешательства по поводу эпилепсии (авторы рисунка В.В. Народова, Е.А. Народова)

Fig. 1. Critical periods of patient adaptation after neurosurgical intervention for epilepsy treatment (drawing by V.V. Narodova, E.A. Narodova)

периоде [6]. В послеоперационном периоде у пациентов могут наблюдаться непсихотические и психотические психические расстройства [27–29], наиболее часто – аффективные расстройства, тревога и психоз.

Самым уязвимым является первый год после операции. За это время пациент проходит несколько периодов адаптации [30]. Выделяют три критических послеоперационных периода адаптации (рис. 1), во время которых у пациента могут возникнуть психические расстройства [31]:

- первый период – нахождение больного с эпилепсией в круглосуточном стационаре после хирургического лечения до момента выписки;
- второй период – первый месяц после выписки из круглосуточного стационара;
- третий период – последующие месяцы после выписки из стационара до одного года.

Хотя нет абсолютных психиатрических противопоказаний для хирургии эпилепсии, некоторые ранее существующие ЛР (депрессия и психоз) могут осложнить общий результат операции, ухудшив психическое состояние пациента в послеоперационном периоде. Поэтому важен сбор не только неврологического, но и психиатрического анамнеза у пациента, являющегося кандидатом на хирургическое лечение эпилепсии, с целью предотвращения возникновения непсихотических и психотических психиатрических расстройств в первые (наиболее стрессовые) месяцы после оперативного лечения ФРЭ. Однако до сих пор не разработано единых рекомендаций по оценке психического статуса у пациента в предоперационном периоде. Более того, диагностика сопутствующей коморбидной психиатрической патологии может быть затруднена на неврологическом приеме в связи с атипичными проявлениями этих расстройств, не укладывающимися в две основные диагностические системы классификаций: «Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам» (4-е изд.) и Международную классификацию болезней [32].

С другой стороны, до сих пор не проведено достаточного количества исследований, на основании которых можно было бы сделать вывод об однозначном влиянии хирургического лечения на непсихотические и психотические психические расстройства у больных с ФРЭ в послеоперационном периоде [33]. Также нет убедительных доказательств того, что сама операция является фактором риска развития психических расстройств у рассматриваемой категории пациентов. Возможно, она только способствует обострению имеющихся в дооперационном периоде ЛР. С одной стороны, операция приводит к благоприятному исходу в плане эпилепсии. С другой стороны, польза оперативного лечения ФРЭ в плане лечения психических расстройств еще не доказана, несмотря на его четкое влияние на качество жизни пациента [34–36].

В связи с вышеизложенным послеоперационная депрессия и тревога требуют ранней диагностики и адекватного медикаментозного и немедикаментозного лечения [37, 38]. В литературе описаны исследования, указывающие на то, что на возникновение депрессии оказывает влияние длительность применения ПЭП до хирургического вмешательства. Например, применение леветирацетама является фактором риска возникновения послеоперационной депрессии [39]. E. Hedegård и соавт. [40] отмечено, что риск возникновения послеоперационной депрессии у пациентов, принимающих леветирацетам, увеличивается на 50%. Напротив, применение в предоперационном периоде карбамазепина является защитным фактором в плане возникновения данного расстройства [40, 41]. Представляют интерес исследования, посвященные суицидальному риску у пациентов с эпилепсией, принимающих ПЭП. Так, J.W. Britton и соавт. [42] предположили, что леветирацетам и топирамат связаны с более высоким суицидальным риском по сравнению с другими ПЭП, тогда как вальпроевая кислота и карбамазепин могут иметь защитный эффект. Также авторами была отмечена закономерность между возникновением послеоперационной депрессии и возрастом пациента. Риск послеоперационной депрессии с каждым годом жизни больного с эпилепсией увеличивается на 3% [43, 44].

В то же время риск ПЭП-индуцированных непсихотических и психотических психиатрических расстройств у пациентов с ФРЭ может быть генетически детерминирован, что подтверждается исследованиями в области клинической фармакологии [45].

Учитывая неблагоприятное влияние послеоперационной депрессии на качество жизни больных с ФРЭ, что значительно увеличивает расходы на их лечение, M. Gandy и соавт. [46] рассматривают необходимость профилактического лечения депрессии. По их мнению, целесообразно отложить операцию, если депрессия у больного с ФРЭ имеет тяжелую форму. Также необходимо более тщательно собирать психиатрический анамнез и проводить консультацию психиатром пациентов перед хирургическим лечением. Целью психиатрической оценки является разработка дальнейших рекомендаций по коррекции схем ПЭП и прогнозирование сроков операции таких пациентов [46, 47].

Заключение

В результате проведенного поиска и критического анализа доступной отечественной и зарубежной литературы за анализируемый период было найдено большое коли-



Рис. 2. Предикторы возникновения персонализированных расстройств в послеоперационном периоде (авторы рисунка В.В. Народова, Е.А. Народова)

Fig. 2. Predictors of personality disorders onset in the postoperative period (drawing by V.V. Narodova, E.A. Narodova)

чество работ, посвященных изучению роли ЛР при ведении пациентов с ФРЭ после резекционных нейрохирургических вмешательств. Учитывая большой интерес к этой проблеме, можно сделать вывод о том, что тема послеоперационных ЛР является актуальной не только для психиатров, но и для неврологов и нейрохирургов, осуществляющих отбор пациентов на хирургическое лечение и ведение больных в периоперационном периоде. Однако до настоящего времени причина возникновения ЛР и их связь с оперативным вмешательством дискуссионна. В литературе описаны некоторые корреляции между применяемыми до операции ПЭП и возникновением ЛР в до- и послеоперационном периодах. Выделены критические периоды, когда возникновение послеоперационных ЛР наиболее вероятно.

Учитывая тот факт, что наличие послеоперационной депрессии и тревожности значительно утяжеляет течение раннего и позднего восстановительных периодов, а также является мощным фактором аггравации припадков, возникающих даже после удаления структурной эпилептогенной зоны, многие авторы считают целесообразным отсрочить оперативное лечение при выявлении у пациента предикторов к возникновению данного состояния (рис. 2). К таким предикторам можно отнести наличие у пациента депрессии тяжелой формы до операции, а также отягощенный психиатрический анамнез.

Следовательно, предоперационной подготовкой пациента должны заниматься не только неврологи, эпилептологи и нейрохирурги, но и врачи смежных специальностей (психиатры и психотерапевты). Наиболее целесообразным является междисциплинарный подход к ведению больных с ФРЭ в периоперационном периоде.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Berg A.T. Epidemiology of epilepsies: Overview. In: Panayiotopoulos C.P. (ed.) *Atlas of Epilepsia*. L.; 2010: 45–49.
2. Gutierrez-Galve L., Flugel D., Thompson P.J. et al. Cortical abnormalities and their cognitive correlates in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia* 2012; 53: 1077–1087. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03504. PMID: 22578165.
3. Kanner A.M., Barry J.J., Gilliam F. et al. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 2012; 53: 1104–1108. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03488.x. PMID: 22554067.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. *Эпилептические энцефалопатии*. М.; 2011.
5. Baker G.A., Taylor J., Aldenkamp A.P., SANAD group. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia* 2011; 52: 1084–1091. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03043.x. PMID: 21453356.
6. Liu S.Y., Yang X.L., Chen B. et al. Clinical outcomes and quality of life following surgical treatment for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e500. DOI: 10.1097/MD.0000000000000500. PMID: 25674741.
7. Авакян Г.П., Аксенова М.Г., Бадалян О.Л. и др. Неэффективность про-тивоэпилептической терапии. Основные причины и возможные пути ее преодоления. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2008; 108(2; прил. Эпилепсия): 40–42.
8. Бочанова Е.Н. Фармакогенетика противосудорожных препаратов (обзор литературы). *Качественная клиническая практика* 2017; (1): 51–55.
9. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К. и др. Возрастные и гендерные аспекты нежелательных побочных реакций у пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами (по данным регистра Университетской клиники). *Фарматека* 2016; (7): 71–75.
10. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. и др. Эпидемиология эпилепсии в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006; (1; прил. Эпилепсия): 3–7.
11. Белоусова Е.Д. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции: в фокусе – перампанел. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2016; 8(3): 6–10.
12. Мула М. Депрессия и эпилепсия: эпидемиологические и нейробиологические аспекты. В кн.: *Современная эпилептология: проблемы и решения*. М.; 2015: 117–122.
13. Trimble M. Treatment issues for personality disorders in epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(suppl1): S41–S45. DOI: 10.1111/epi.12104. PMID: 23458465.
14. Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Luszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 369–378. PMID: 17901565.
15. Kimiskidis V.K., Triantafyllou N.I., Kararizou E. et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6: 28. DOI: 10.1186/1744-859X-6-28. PMID: 17971199.
16. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б. и др. Уровень депрессии и тревоги у женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2014; 16(5–4): 1273–1276.
17. Koh S., Magid R., Chung H. et al. Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: reversal by environmental enrichment. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 26–31. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.11.008. PMID: 17196883.
18. Киссин М.Я. *Клиническая эпилептология*. М.; 2009.
19. Воробьева О.В., Скрипкин А.Ю. Депрессия у пациентов, страдающих эпилепсией (особенности феноменологии и подходы к лечению). *Лечебное дело* 2010; (2): 96–104.
20. Железнова Е.В., Медведев И.Л. Факторы риска депрессии у женщин с эпилепсией. *Социальная и клиническая психиатрия* 2010; 20(4): 21–25.
21. Кузьминова М.В. Депрессивные, тревожные и обсессивно-фобические расстройства у больных эпилепсией. *Современная терапия в психиатрии и неврологии* 2014; (1): 23–25.
22. Кривцова А.Ю., Жаднов В.А., Ерхова Л.Н. Особенности психологического портрета больных эпилепсией с наличием и отсутствием группы инвалидности. *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие* 2014; (3): 76–83.
23. Григорьева И.В., Докукина Т.В., Махров М.М., Хлебкоказов Ф.П. Основные психотерапевтические задачи в процессе дестигматизации пациентов с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2013; 5(4): 10–12.
24. Тюменкова Г.В., Портнова А.А., Кекелидзе З.И. Стигматизация и дискриминация больных эпилепсией. *Российский психиатрический журнал* 2005; (4): 51–57.
25. Baskind R., Birbeck G.L. Epilepsy-associated stigma in sub-Saharan Africa: The social landscape of a disease. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 68–73. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.04.009. PMID: 15978874.
26. Михайлов В.А. Актуальные вопросы эпилептологии – стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2010; 2(3): 39–44.

References

1. Berg A.T. Epidemiology of epilepsies: Overview. In: Panayiotopoulos C.P. (ed.) *Atlas of Epilepsia*. L.; 2010: 45–49.
2. Gutierrez-Galve L., Flugel D., Thompson P.J. et al. Cortical abnormalities and their cognitive correlates in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia* 2012; 53: 1077–1087. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03504. PMID: 22578165.
3. Kanner A.M., Barry J.J., Gilliam F. et al. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 2012; 53: 1104–1108. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03488.x. PMID: 22554067.
4. Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. *Epilepticheskiye entsefalopatii* [Epileptic encephalopathies]. Moscow; 2011. (In Russ.)
5. Baker G.A., Taylor J., Aldenkamp A.P., SANAD group. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia* 2011; 52: 1084–1091. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03043.x. PMID: 21453356.
6. Liu S.Y., Yang X.L., Chen B. et al. Clinical outcomes and quality of life following surgical treatment for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e500. DOI: 10.1097/MD.0000000000000500. PMID: 25674741.
7. Avakyan G.P., Aksanova M.G., Badalyan O.L. et al. [Ineffectiveness of antiepileptic therapy. The main reasons and possible ways to overcome it]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2008; 108(2; pril. Epilepsiya): 40–42. (In Russ.)
8. Bochanova E.N. [Pharmacogenetics of antiepileptic drugs (literature review)]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2017; (1): 51–55. (In Russ.)
9. Bochanova E.N., Schneider N.A., Zryanov S.K. et al. [Age and gender aspects of unwanted adverse reactions in patients with epilepsy and epileptic syndromes (according to the register of the University clinic)]. *Farmateka* 2016; (7): 71–75. (In Russ.)
10. Gekht A.B., Milchakova L.E., Churilin Yu.Yu. [Epidemiology of epilepsy in Russia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2006; (1; pril. Epilepsiya): 3–7. (In Russ.)
11. Belousova E.D. [Influence of antiepileptic drugs on cognitive functions: in focus – perampanel]. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya* 2016; 8(3): 6–10. (In Russ.)
12. Mula M. [Depression and epilepsy: epidemiological and neurobiological aspects]. In: *Sovremennaya epileptologiya: problemy i resheniya*. [Modern epileptology: problems and solutions]. Moscow; 2015: 117–122. (In Russ.)
13. Trimble M. Treatment issues for personality disorders in epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(suppl1): S41–S45. DOI: 10.1111/epi.12104. PMID: 23458465.
14. Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Luszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 369–378. PMID: 17901565.
15. Kimiskidis V.K., Triantafyllou N.I., Kararizou E. et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6: 28. DOI: 10.1186/1744-859X-6-28. PMID: 17971199.
16. Dmitrenko D.V., Schneider N.A., Govorina Yu.B. et al. The level of depression and anxiety in women of reproductive age, suffering from epilepsy. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk* 2014; 16(5–4): 1273–1276. (In Russ.)
17. Koh S., Magid R., Chung H. et al. Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: reversal by environmental enrichment. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 26–31. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.11.008. PMID: 17196883.
18. Kissin M.Ya. *Klinicheskaya epileptologiya* [Clinical epileptology]. Moscow; 2009. (In Russ.)
19. Vorobyova O.V., Skripkin A.Yu. [Depression in patients with epilepsy (features of phenomenology and approaches to treatment)]. *Lechebnoye delo* 2010; (2): 96–104. (In Russ.)
20. Zheleznova E.V., Medvedev I.L. [Risk factors for depression in women with epilepsy]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* 2010; 20(4): 21–25. (In Russ.)
21. Kuzminova M.V. [Depressive, anxious and obsessive-phobic disorders in patients with epilepsy]. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii* 2014; (1): 23–25. (In Russ.)
22. Krivtsova A.Yu., Zhadnov V.A., Erkhova L.N. [Features of the psychological portrait of patients with epilepsy with the presence and absence of a group of disabilities]. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'ye, adaptatsiya, razvitiye* 2014; (3): 76–83. (In Russ.)
23. Grigoryeva I.V., Dokukina T.V., Makhrov M.M., Khlebkozov F.P. [The main psychotherapeutic tasks in the process of destigmatization of patients with epilepsy]. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya* 2013; 5(4): 10–12. (In Russ.)
24. Tyumenkova G.V., Portnova A.A., Kekelidze Z.I. [Stigma and discrimination of epileptic patients]. *Rossiyskiy psikiatricheskij zhurnal* 2005; (4): 51–57. (In Russ.)
25. Baskind R., Birbeck G.L. Epilepsy-associated stigma in sub-Saharan Africa: The social landscape of a disease. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 68–73. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.04.009. PMID: 15978874.
26. Mikhailov V.A. [Topical issues of epileptology are stigmatization, quality of life and rehabilitation of patients]. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya* 2010; 2(3): 39–44. (In Russ.)

27. Меликян Э.Г., Гехт А.Б. Качество жизни больных эпилепсией. *Лечебное дело* 2011; (1): 1–9.
28. Лебедева А.В., Меликян Э.Г., Гехт А.Б. Терапия депрессии у больных фокальной эпилепсией (опыт применения циталопрама). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2011; (2): 50–56.
29. Карлов В.А. *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин*. М.; 2010.
30. Koch-Stoecker S., Schmitz B., Kanner A.M. Treatment of postsurgical psychiatric complications. *Epilepsia* 2013; 54: 46–52. DOI: 10.1111/epi.12105. PMID: 23458466.
31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington; 2013.
32. Hellwig S., Mamalis P., Feige B. et al. Psychiatric comorbidity in patients with pharmacoresistant focal epilepsy and psychiatric outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 272–279. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.12.001. PMID: 22341961.
33. Лебедева А.В., Меликян Э.Г., Степаненко А.Ю. и др. Динамика качества жизни у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при хирургических методах лечения. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 2011; 6(3): 67–70.
34. Ramos-Perdigués S., Baillés E., Mané A. et al. A prospective study contrasting the psychiatric outcome in drug-resistant epilepsy between patients who underwent surgery and a control group. *Epilepsia* 2016; 57: 1680–1690. DOI: 10.1111/epi.13497. PMID: 27562413.
35. Kanner A.M. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 208–213. DOI: 10.1097/wco.0b013e32835ee579. PMID: 23429545.
36. Rheims S., Didelot A., Guenot M. et al. Subcontinuous epileptiform activity after failed hippocampal radiosurgery. *Epilepsia* 2011; 52: 1425–1429. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03123.x. PMID: 21668438.
37. Kerr M.P., Mensah S., Besag F. et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2133–2138. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x. PMID: 21955156.
38. Fazel S., Wolf A., Långström N. et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013; 382: 1646–1654. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60899-5. PMID: 23883699.
39. Hagemann A., May T.W., Nieder E. et al. Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on of levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res* 2013; 104: 140–150. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2012.08.005. PMID: 22959715.
40. Hedegård E., Bjellvi J., Edelvik A. et al. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: a prospective population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 716–720. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306465. PMID: 24293000.
41. Barbieri V., Cardinale F., Luoni A. et al. Risk factors for postoperative depression in 150 subjects treated for drug-resistant focal epilepsy. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011; 20: 99–105. DOI: 10.1017/s2045796011000175. PMID: 21657120.
42. Britton J.W., Shih J.J. Antiepileptic drugs and suicidality. *Drug Healthc Patient Saf* 2010; 2: 181–189. DOI: 10.2147/dhps.s13225. PMID: 21701630.
43. Preventing suicide: a global imperative. Geneva; 2014.
44. Калинин В.В. Коррекция аффективных и когнитивных нарушений у больных эпилепсией и значение ламотриджина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 2: 78–83.
45. Ольшанская А.С., Дюжакова А.В., Шнайдер Н.А. и др. Синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса (описание клинического случая). *Русский журнал детской неврологии* 2017; 12(3): 52–57.
46. Gandy M., Sharpe L., Perry K.N. Psychosocial predictors of depression and anxiety in patients with epilepsy: a systematic review. *J Affect Disord* 2012; 140: 222–232. DOI: 10.1016/j.jad.2011.11.039. PMID: 22197509.
47. Rai D., Kerr M.P., McManus S. et al. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia* 2012; 53: 1095–1103. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03500.x. PMID: 22578079.
27. Melikyan E.G., Gekht A.B. [Quality of life of patients with epilepsy]. *Lech-ebnoye delo* 2011; (1): 1–9. (In Russ.)
28. Lebedeva A.V., Melikyan E.G., Gekht A.B. [Therapy of depression in patients with focal epilepsy (experience with citalopram)]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2011; (2): 50–56. (In Russ.)
29. Karlov V.A. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow; 2010. (In Russ.)
30. Koch-Stoecker S., Schmitz B., Kanner A.M. Treatment of postsurgical psychiatric complications. *Epilepsia* 2013; 54: 46–52. DOI: 10.1111/epi.12105. PMID: 23458466.
31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington; 2013.
32. Hellwig S., Mamalis P., Feige B. et al. Psychiatric comorbidity in patients with pharmacoresistant focal epilepsy and psychiatric outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 272–279. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.12.001. PMID: 22341961.
33. Lebedeva A.V., Melikyan E.G., Stepanenko A.Yu. et al. [The dynamics of quality of life in patients with pharmacoresistant epilepsy in surgical methods of treatment]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* 2011; 6(3): 67–70. (In Russ.)
34. Ramos-Perdigués S., Baillés E., Mané A. et al. A prospective study contrasting the psychiatric outcome in drug-resistant epilepsy between patients who underwent surgery and a control group. *Epilepsia* 2016; 57: 1680–1690. DOI: 10.1111/epi.13497. PMID: 27562413.
35. Kanner A.M. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 208–213. DOI: 10.1097/wco.0b013e32835ee579. PMID: 23429545.
36. Rheims S., Didelot A., Guenot M. et al. Subcontinuous epileptiform activity after failed hippocampal radiosurgery. *Epilepsia* 2011; 52: 1425–1429. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03123.x. PMID: 21668438.
37. Kerr M.P., Mensah S., Besag F. et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2133–2138. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x. PMID: 21955156.
38. Fazel S., Wolf A., Långström N. et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013; 382: 1646–1654. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60899-5. PMID: 23883699.
39. Hagemann A., May T.W., Nieder E. et al. Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on of levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res* 2013; 104: 140–150. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2012.08.005. PMID: 22959715.
40. Hedegård E., Bjellvi J., Edelvik A. et al. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: a prospective population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 716–720. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306465. PMID: 24293000.
41. Barbieri V., Cardinale F., Luoni A. et al. Risk factors for postoperative depression in 150 subjects treated for drug-resistant focal epilepsy. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011; 20: 99–105. DOI: 10.1017/s2045796011000175. PMID: 21657120.
42. Britton J.W., Shih J.J. Antiepileptic drugs and suicidality. *Drug Healthc Patient Saf* 2010; 2: 181–189. DOI: 10.2147/dhps.s13225. PMID: 21701630.
43. Preventing suicide: a global imperative. Geneva; 2014.
44. Kalinin V.V. [Correction of affective and cognitive disorders in patients with epilepsy and the importance of lamotrigine]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2013; 2: 78–83. (In Russ.)
45. Olshanskaya A.S., Dyuzhakova A.V., Schneider N.A. et al. [Schimmelpinning–Feuerstein–Mims syndrome (description of the clinical case)]. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* 2017; 12(3): 52–57. (In Russ.)
46. Gandy M., Sharpe L., Perry K.N. Psychosocial predictors of depression and anxiety in patients with epilepsy: a systematic review. *J Affect Disord* 2012; 140: 222–232. DOI: 10.1016/j.jad.2011.11.039. PMID: 22197509.
47. Rai D., Kerr M.P., McManus S. et al. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia* 2012; 53: 1095–1103. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03500.x. PMID: 22578079.

Информация об авторах: Народова Екатерина Андреевна – к.м.н., асс. каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., проф., в.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
Народов Андрей Аркадьевич – д.м.н., проф. каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
Дмитренко Диана Викторовна – д.м.н., доц. каф. медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
Строцкая Ирина Геннадьевна – асс. каф. медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
Москалева Полина Викторовна – студентка ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Information about the authors: Ekaterina A. Narodova, PhD, Assistant, Department of nervous diseases with the course of medical rehabilitation of postgraduate education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
Natalia A. Schneider, D. Sci. (Med.), Professor, senior researcher, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia;
Andrei A. Narodov, D. Sci. (Med.), Professor, Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery with a course of postgraduate education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
Diana V. Dmitrenko, D. Sci. (Med.), Professor, Associate professor, Department of medical genetics and clinical neurophysiology of postgraduate education institute, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
Irina G. Strotskaya, Assistant Professor, Department of medical genetics and clinical neurophysiology, Postgraduate education institute, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
Polina V. Moskaleva, student, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях

М.М. Танащян, Р.Н. Коновалов, О.В. Лагода

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Проблема когнитивных нарушений сосудистого генеза занимает важное место в современной ангионеврологии. Верификация происходящих в веществе мозга изменений проводится с помощью методов нейровизуализации, а функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) с большей долей вероятности может выявить основные точки фармакологической активности препаратов с заявленным нейрометаболическим действием. **Цель исследования.** Объективизация воздействия наиболее часто используемых в ангионеврологической практике препаратов на когнитивную сферу у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

Материалы и методы. У 154 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией проведен детальный анализ нейропсихологической сферы (когнитивные тесты) и нейровизуализационных результатов с помощью исследования фармакологической фМРТ головного мозга с использованием когнитивной парадигмы.

Результаты. Несмотря на сходные клинические показания к использованию винпоцетина (кавинтона), кортексина, церебролизина и актовегина, механизм их действия на клеточном уровне, выявленный с помощью фМРТ, оказался различным. Вазоактивный и антиагрегантный клинический эффект винпоцетина дополнен новыми данными об улучшении нейропластичности головного мозга вследствие расширения зон активации и усиления интенсивности сигнала от них, а также о появлении новых зон активации в проекции ассоциативных волокон. Препараты церебролизин и кортексин с нейротрофическим действием приводят к уменьшению зон активации как основных когнитивных зон, так и ассоциативных областей, что может свидетельствовать об уменьшении энергетических затрат мозга при выполнении когнитивных нагрузок. Подобная защитная функция препаратов проявляется в позитивном церебропротективном действии. На фоне лечения актовегином фМРТ выявлено преимущественное увеличение активации гиппокампальных зон мозга, ответственных за улучшение мнестических когнитивных функций, что отражает полимодальное, в том числе нейропротективное, действие препарата.

Выводы. Использование фармакологической фМРТ вместе с комплексным клинико-лабораторным обследованием позволяет раскрыть новые аспекты действия лекарственных средств и обосновать необходимость персонализированного подхода в лечении когнитивных нарушений.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения, нейрометаболическая терапия, функциональная магнитно-резонансная томография.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80, ФГБНУ НЦН. E-mail: mtanashyan@neurology.ru. Танащян М.М.

Для цитирования: Танащян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(3): 30–39.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4

New approaches to correction of cognitive impairment in cerebrovascular diseases

Marine M. Tanashyan, Rodion N. Kononov, Olga V. Lagoda

Research center of neurology, Moscow, Russia

Introduction. The problem of cognitive impairment of vascular genesis takes an important place in modern angioneurology. Verification of changes occurring in the brain is carried out with the help of neuroimaging methods; and functional magnetic resonance imaging (fMRI) may reveal the main points of pharmacological activity of drugs with the declared neurometabolic effect with a greater probability.

Objective. Objectivization of the effect of basic angioneurological drugs on the cognitive sphere in patients with chronic cerebrovascular diseases.

Materials and methods. A detailed analysis of the neuropsychological sphere (cognitive tests) and neuroimaging results by studying a pharmacological fMRI of the brain with a cognitive paradigm was carried out for 154 patients with discirculatory encephalopathy.

Results. Despite similar clinical indications for the use of vinpocetine (cavinton), cortexin, cerebrolysin, and actovegin, the mechanism of their action at the cellular level, identified with fMRI, was different. The vasoactive and antiplatelet clinical effect of vinpocetine is supplemented with new data on the improvement of cerebral neuroplasticity due to the expansion of the activation zones and intensification of the signal intensity from them, as well as the emergence of new activation zones in the projection of associative fibers. Cerebrolysin and cortexin with a neurotrophic effect lead to a narrowing of the activation zones, both of the main cognitive zones and of the associative regions, which may indicate a decrease in brain energy expenditure during the cognitive loads. Given protective function of drugs appears in a positive cerebroprotective effect. During treatment with actovegin, fMRI revealed a primary increase in activation of the hippocampal brain zones responsible for improving cognitive functions, which reveals the polymodal effect of the drug, with neuroprotective action among the others.

Conclusions. *The use of pharmacological fMRI together with a complex clinical and laboratory studies allows us to discover new aspects of the effect of drugs and to justify the need for a personalized approach in the treatment of cognitive impairment.*

Keywords: *cerebrovascular diseases, cognitive impairment, neurometabolic therapy, functional magnetic resonance imaging.*

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: mtanashyan@neurology.ru. Tanashyan M.M.

For citation: Tanashyan M.M., Kononov R.N., Lagoda O.V. [New approaches to correction of cognitive disorders in cerebrovascular diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 30–39. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4

Введение

Сосудистые поражения головного мозга являются важнейшей медицинской проблемой с выраженным социально-экономическим звучанием. Сложные полиэтиологические и полипатогенетические механизмы с прогрессирующим нарастанием неврологических и когнитивных расстройств приводят к физической и умственной дезадаптации и в последующем – к инвалидизации больного. Основными факторами риска развития недостаточности мозгового кровообращения и, соответственно, когнитивных нарушений (КН) сосудистого генеза являются артериальная гипертензия, атеросклероз церебральных сосудов, метаболический синдром, в том числе сахарный диабет, и ишемическая болезнь сердца [1].

Проблема КН сосудистого генеза в последнее время актуализировалась как в связи с возрастанием требований к когнитивной сфере человека по мере развития современного общества, так и с увеличением в целом продолжительности жизни в популяции. КН при сосудистом поражении головного мозга варьируют от минимальных расстройств до деменции и включают дефицит внимания и ухудшение способности быстрой ориентации в меняющейся обстановке, снижение памяти, особенно на текущие события, замедленность мышления, быструю истощаемость при напряженной умственной работе [2].

По степени тяжести выделяют легкие, умеренные и тяжелые КН. Особую значимость, в том числе в контексте профилактической направленности, в настоящее время приобрела проблема умеренных КН, поскольку именно раннее их выявление и своевременное проведение адекватной терапии позволяет существенно улучшить прогноз [3].

Проведенные за последние 20 лет экспериментальные и клинические исследования позволили выявить различные механизмы повреждения нервной ткани при ишемии и установить мишени для терапевтического вмешательства: практически каждый элемент патофизиологического каскада является точкой приложения того или иного нейропротективного агента [4]. Несмотря на спорные моменты в отношении доказательной базы назначения этой категории лекарственных средств [5], они являются одними из самых востребованных и назначаемых в клинической практике.

Широкое внедрение методов нейровизуализации явилось существенным базисом для количественной и качественной трансформации представлений о патологии мозга. Настоящим прорывом в этой области стало включение в медицинскую практику функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), позволяющей изучать

структурные и функциональные аспекты различных систем центральной нервной системы *in vivo*.

Большинство методик фМРТ основываются на BOLD (blood oxygen level-dependent) контрасте: изменение гемодинамики (снижение уровня дезоксигемоглобина и повышение уровня оксигемоглобина) в отдельных участках головного мозга в ответ на их активацию. Повышается гомогенность магнитного поля и, следовательно, усиливается интенсивность сигнала на серии T2*-изображений. Количественная оценка усиления сигнала позволяет определить нейрональную активацию. Это достигается при выполнении испытуемым, находящимся в томографе, определенных заданий, чередующихся с периодами покоя. Во время выполнения какого-либо действия в участке мозга, отвечающем за выполнение этой функции, увеличиваются перфузия и сатурация кислорода, что приводит к усилению МР-сигнала. При сравнении (субтракции) фаз покоя и фаз активации возможно точно локализовать структуры мозга, отвечающие за выполнение изучаемой функции. Так называемые «сети покоя» позволяют исследовать изменения, происходящие вследствие болезни в анатомии функциональных сетей, и выявить нейровизуализационные фенотипы заболеваний ЦНС [6].

Благодаря фМРТ выявлено, что патологический процесс, как правило, выходит за рамки предполагаемого основного фокуса заболевания и вовлекает различные сети взаимодействия. Эти фенотипы могут явиться своеобразными маркерами для фармакологической фМРТ (фарм-фМРТ) при исследовании действия лекарственных веществ, а также для установления эффективности лечения, зависимости доза–эффект и определения побочных явлений препаратов [7].

Большой интерес представляет применение фМРТ при фармакологических исследованиях препаратов с заявленным нейрометаболическим действием. Проводимое параллельно нейropsихологическое исследование позволяет визуализировать объем и локализацию зон активации в ответ на когнитивные стимулы. Корреляционный анализ нейровизуализационных и нейropsихологических данных с большей долей вероятности может выявить нейропротективное влияние различных препаратов.

В течение последних 10 лет в Научном центре неврологии был проведен ряд клинико-нейровизуализационных исследований для оценки эффективности и механизмов действия препаратов с заявленным нейрометаболическим действием. **Целью** исследований являлась объективизация воздействия этих препаратов на когнитивную сферу у больных с различными проявлениями хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ).

Материалы и методы

Всего в исследования были включены 154 пациента с диагнозом «Цереброваскулярная болезнь: Дисциркуляторная энцефалопатия», сопоставимых по полу и возрасту (60–75 лет), имевших сходную неврологическую симптоматику, представленную в том числе умеренными КН. При определении характера ЦВЗ использовалась Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанная в НИИ неврологии [8]. Критерием включения в исследование являлась оценка по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) не менее 24 баллов, критерием исключения – грубые двигательные и речевые нарушения.

Для клинической оценки влияния исследуемых препаратов был использован унифицированный подход с определением основных субъективных и объективных симптомов хронической ишемии мозга по 5-бальному рейтингу (0 баллов – отсутствие, 4 балла – максимальное проявление симптома). Анализ нейропсихологической сферы проводили с помощью когнитивных тестов (исследование слухоречевой памяти, тест «свободные ассоциации», таблицы Шульце, тест МоСа, серийный счет) до и после курса лечения. Все пациенты получали базисную терапию, регламентированную федеральным стандартом [9], исключалось назначение вазоактивных и ноотропных препаратов, кроме исследуемого.

В нейровизуализационной части исследования проводили сканирование головного мозга на МР-томографе («Magnetom Avanto», «Siemens») с напряженностью магнитного поля 1,5 Т.

Всем пациентам предлагалось выполнить ряд мнестических заданий, адресованных к зрительной памяти. Для определения зон максимальной активности головного мозга при выполнении фМРТ была разработана методика с использованием когнитивных заданий [10], оценивающая возможность реализации пациентом зрительных стимулов:

- идентифицировать по полу (мужской/женский) лица людей на 24 карточках;
- узнать из других 24 карточек 12 ранее предъявленных;
- определить правильность решения арифметических примеров (сложение и вычитание).

В течение одной сессии сканирования пациент выполнял задание, которое было прорепетировано с ним до исследования. В результате статистической обработки получены индивидуальные карты активации головного мозга для каждого пациента, а также суммарная карта активации для всей выборки. Для анализа изменений зон активации мозга в динамике использовали парный тест.

Полученные данные оценивали при помощи пакета для статистической обработки SPM5 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging). Статистическую обработку клинических данных и нейропсихологических тестов проводили в программах Microsoft Excel и Statistica (версия 10.0). В работе использовали также сравнение двух групп по критерию Манна–Уитни и методы описательной статистики.

Результаты

Одним из первых с использованием фарм-фМРТ был изучен винпоцетин (кавинтон®), эффективность которого

у пациентов с хроническими ЦВЗ хорошо известна. Всего в исследование был включен 41 пациент. При использовании винпоцетина в нарастающей дозировке в течение 10 дней: 1–2-й день по 20 мг, 3–4-й день по 30 мг, 5–6-й день по 40 мг, 7–10-й день по 50 мг на 400 мл физиологического раствора внутривенно капельно отмечен положительный клинический эффект в виде регресса основной неврологической симптоматики (головокружения и атаксии при ходьбе, головных болей), уменьшения субъективных

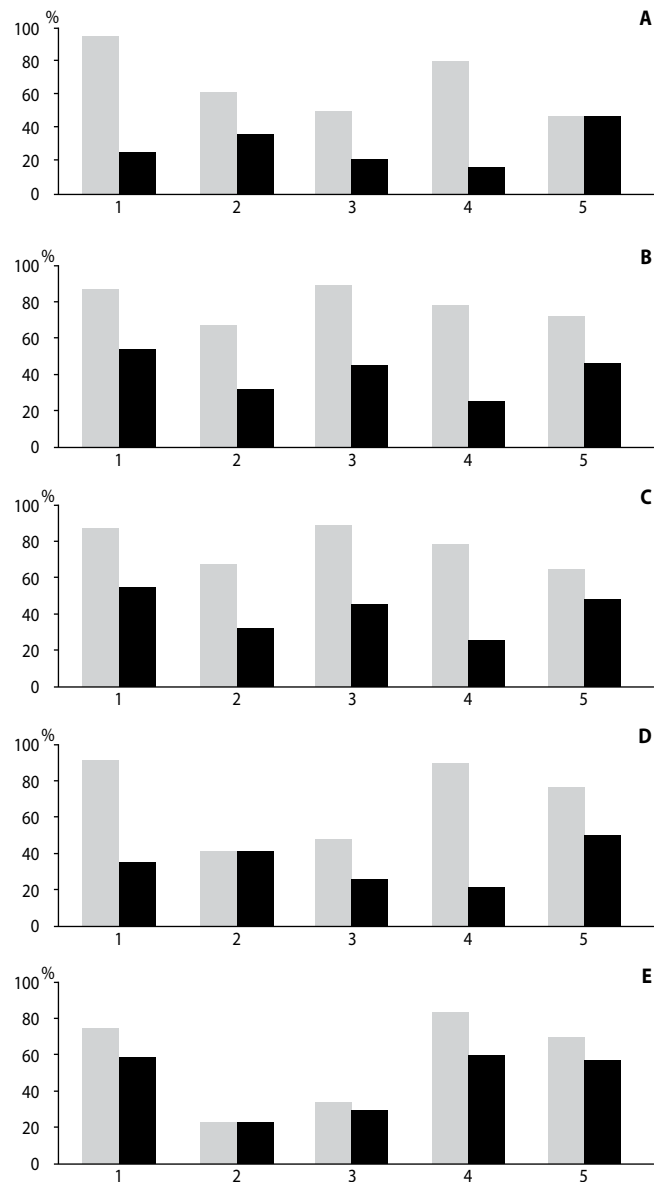


Рис. 1. Динамика клинических симптомов на фоне лечения винпоцетином (А), церебролизин (В), кортексином (С), актовегином в дозе 1000 мг/сут (D) и 160 мг/сут (E).

1 – вестибулярно-мозжечковые симптомы; 2 – нарушения сна; 3 – астенический синдром; 4 – цефалгический синдром; 5 – пирамидная симптоматика. Светлые столбики – до лечения; темные – после лечения

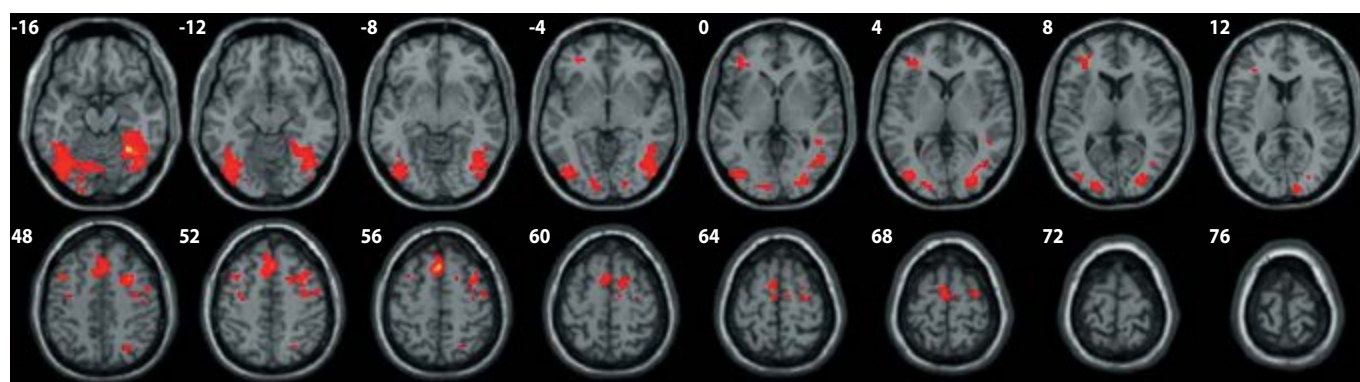
Fig. 1. Clinical symptoms dynamics during treatment with vinpocetine (A), cerebrolysin (B), cortexin (C), actovegin at a dose of 1000 mg/day (D) and 160 mg/day (E).

1 – vestibular-cerebellar symptoms; 2 – sleep disorders; 3 – asthenic syndrome; 4 – cephalgic syndrome; 5 – pyramidal symptoms. Light bars – before treatment; dark bars – after treatment

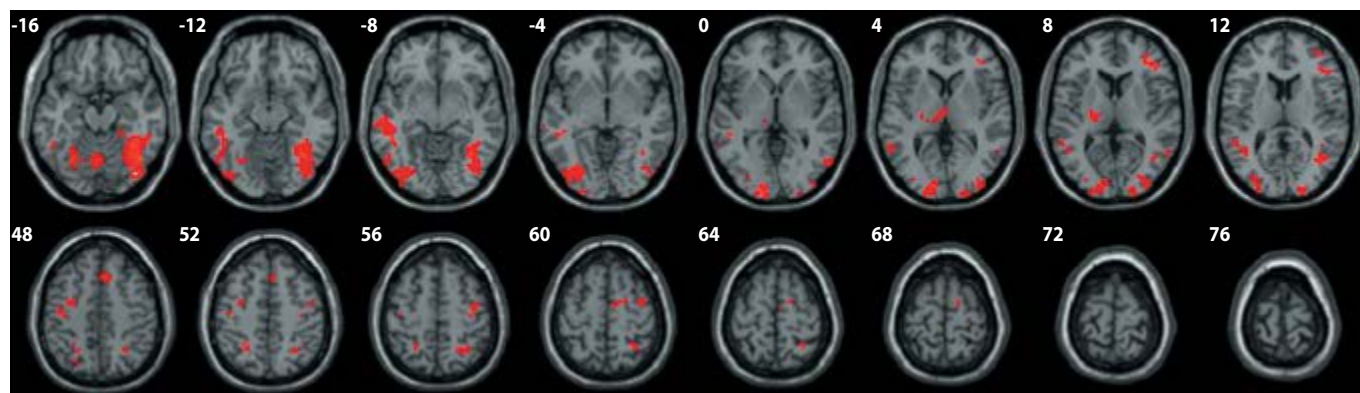
Таблица 1. Улучшение основных исследуемых когнитивных параметров на фоне лечения, %

Table 1. Improvement of the main cognitive parameters under study during treatment with neurometabolic drugs, %

| Показатель / Index | Винпоцетин / Vinpocetine (n=41) | Церебролизин / Cerebrolysin (n=22) | Кортексин / Cortexin (n=44) | Актовегин, мг/сут / Actovegin, mg/day | |
|---|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|------------|
| | | | | 1000 (n=23) | 160 (n=24) |
| Нейродинамика / Neurodynamics | 58 | 52 | 56 | 54 | 48 |
| Счет / Count | 36 | 60 | 57 | 35 | 23 |
| Концентрация / Concentration | 32 | 50 | 45 | 24 | 20 |
| Слухоречевая память / Hearing and speech memory | 55 | 58 | 51 | 60 | 46 |
| Воспроизведение / Reproduction | 64 | 75 | 78 | 70 | 65 |



До лечения / Before treatment



После лечения / After treatment

Рис. 2. Результаты фМРТ до и после лечения винпоцетином (групповой анализ)

Fig. 2. Results of a functional MRI study before and after treatment with vinpocetine (group analysis)

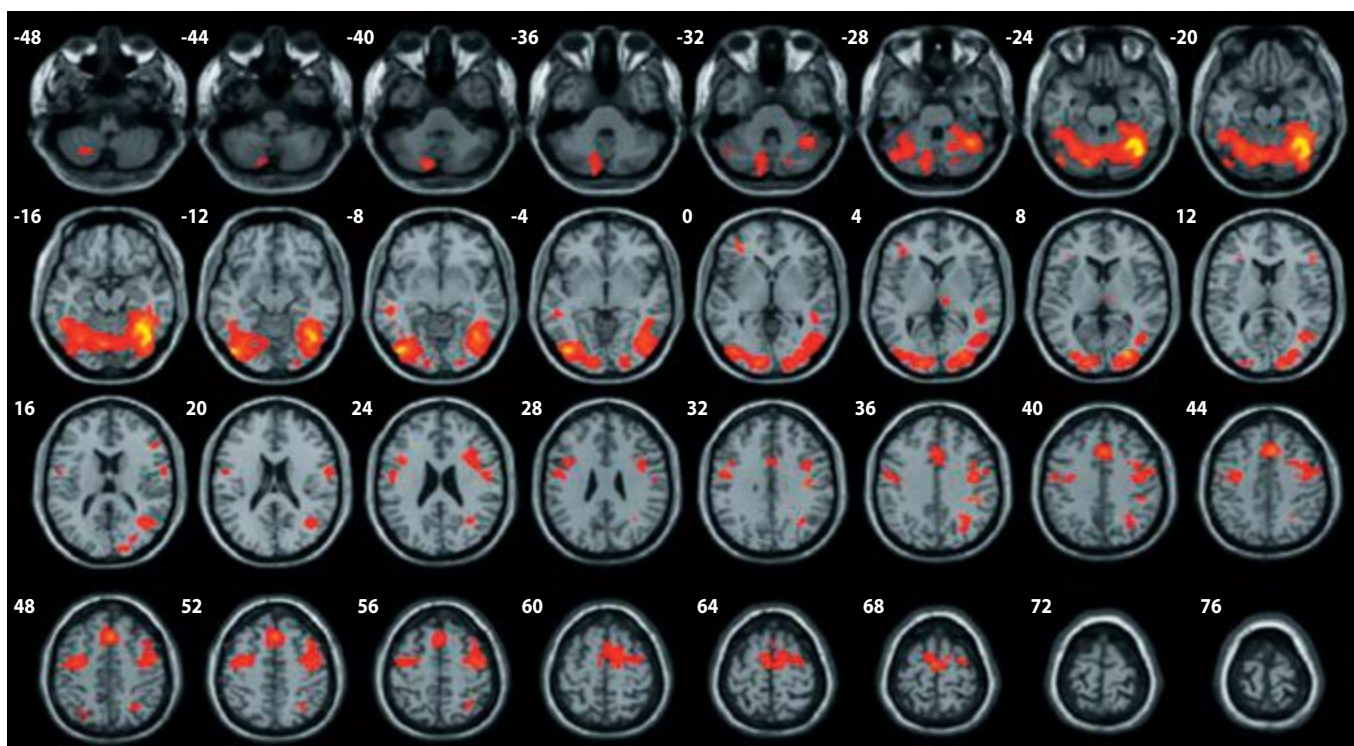
симптомов заболевания, а также улучшения общего состояния у 85% больных (рис. 1А). Вместе с этим выявлено улучшение основных когнитивных параметров (табл. 1).

Сопоставление результатов фМРТ головного мозга до и после курса инфузий винпоцетина обнаружило расширение исходных зон активации (в теменно-затылочной области и парамедиально в зоне проекции ассоциативных связей полушарий мозга) и усиление их интенсивности (рис. 2).

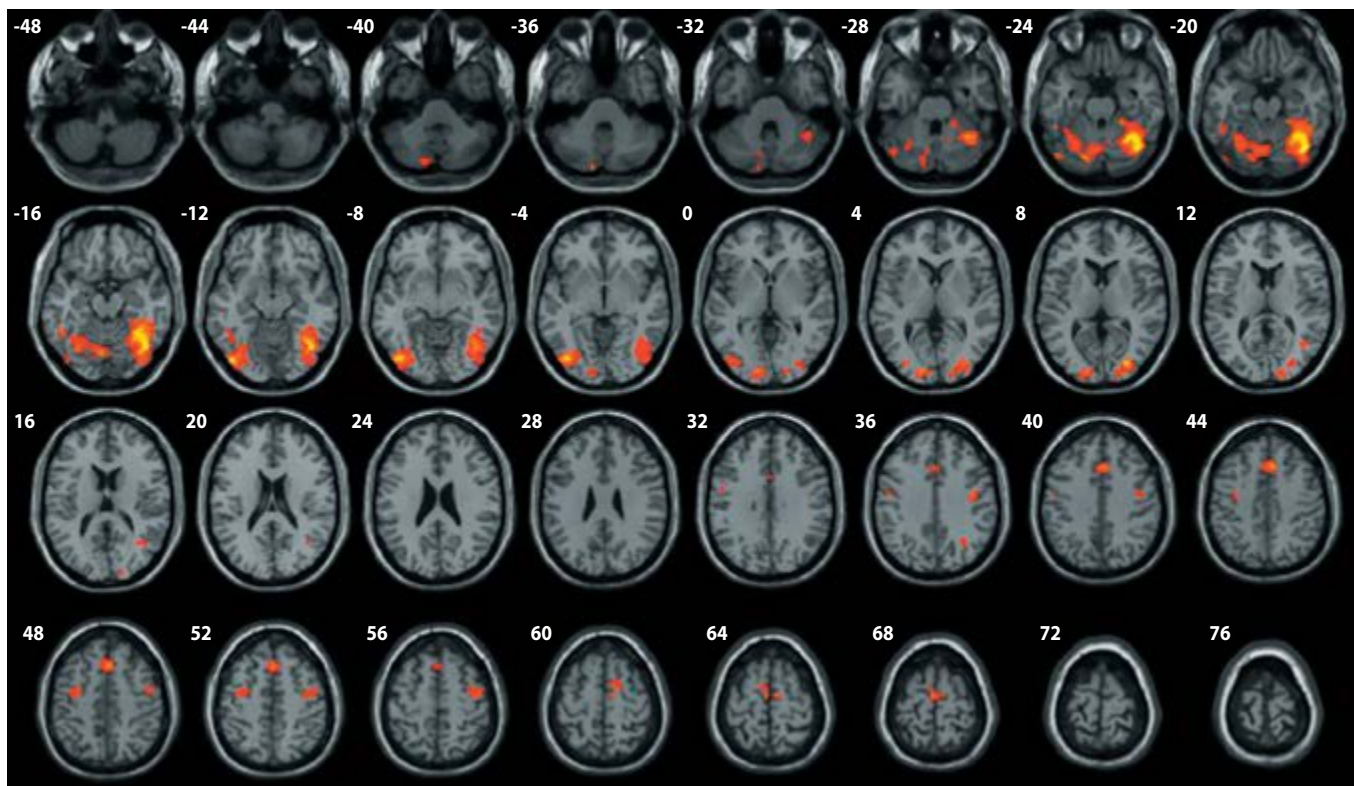
Еще одним препаратом, доказавшим свою безусловную эффективность при лечении больных с хронической ишемией мозга, является церебролизин. Церебролизин получили 22 пациента в течение 14 дней внутривенно капельно по 30 мл на 250 мл физиологического раствора 1 раз в сутки.

Положительный эффект церебролизина наблюдался в отношении таких неврологических симптомов, как головные боли, астенические проявления (слабость, общая утомляемость), а также уменьшение выраженности вестибулярно-мозжечковой симптоматики. Половина пациентов отметили улучшение качества сна, 96% пациентов – улучшение состояния с уменьшением или исчезновением симптомов (рис. 1В).

После курса церебролизина у 56% больных выявлены позитивные изменения в виде улучшения ассоциативной деятельности и устойчивости к интерферирующим воздействиям. Вследствие улучшения внимания более высокие результаты получены в тестах на оперативную память (табл. 1). Более четкая динамика отмечена при легких и средней степени тяжести когнитивных нарушениях, в то



До лечения / Before treatment



После лечения / After treatment

Рис. 3. Результаты фМРТ до и после лечения церебролизином (групповой анализ)

Fig. 3. Results of a functional MRI study before and after treatment with cerebrolysin (group analysis)

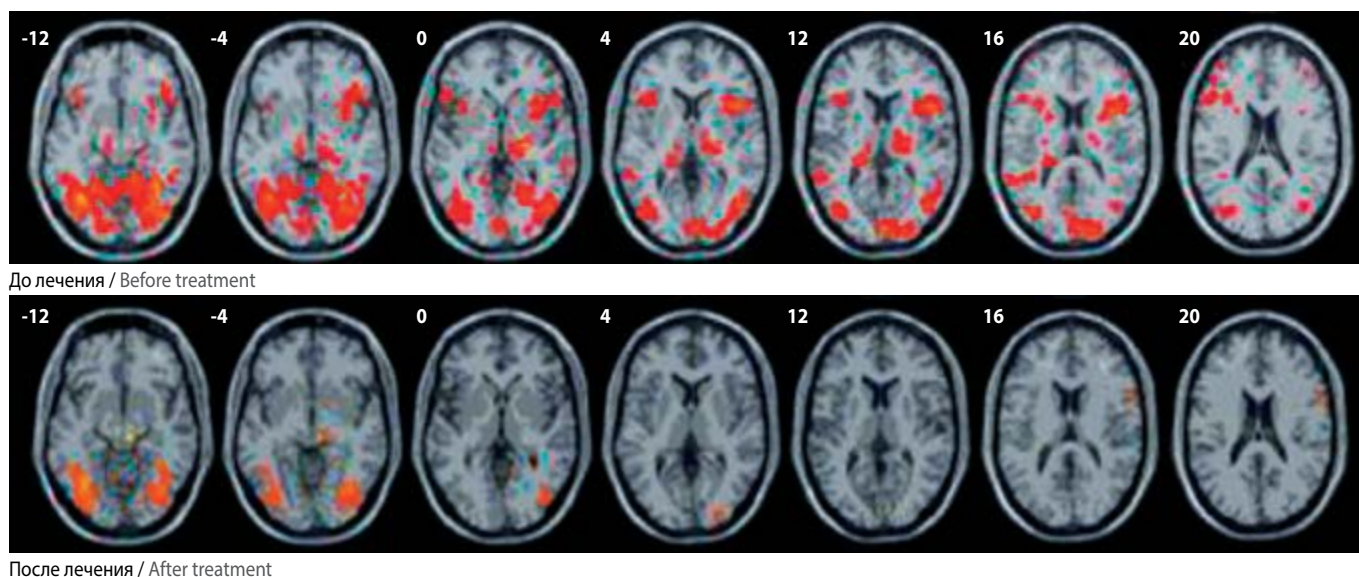


Рис. 4. Результаты фМРТ до и после лечения кортексином (групповой анализ)

Fig. 4. Results of functional MRI study before and after cortexin treatment (group analysis)

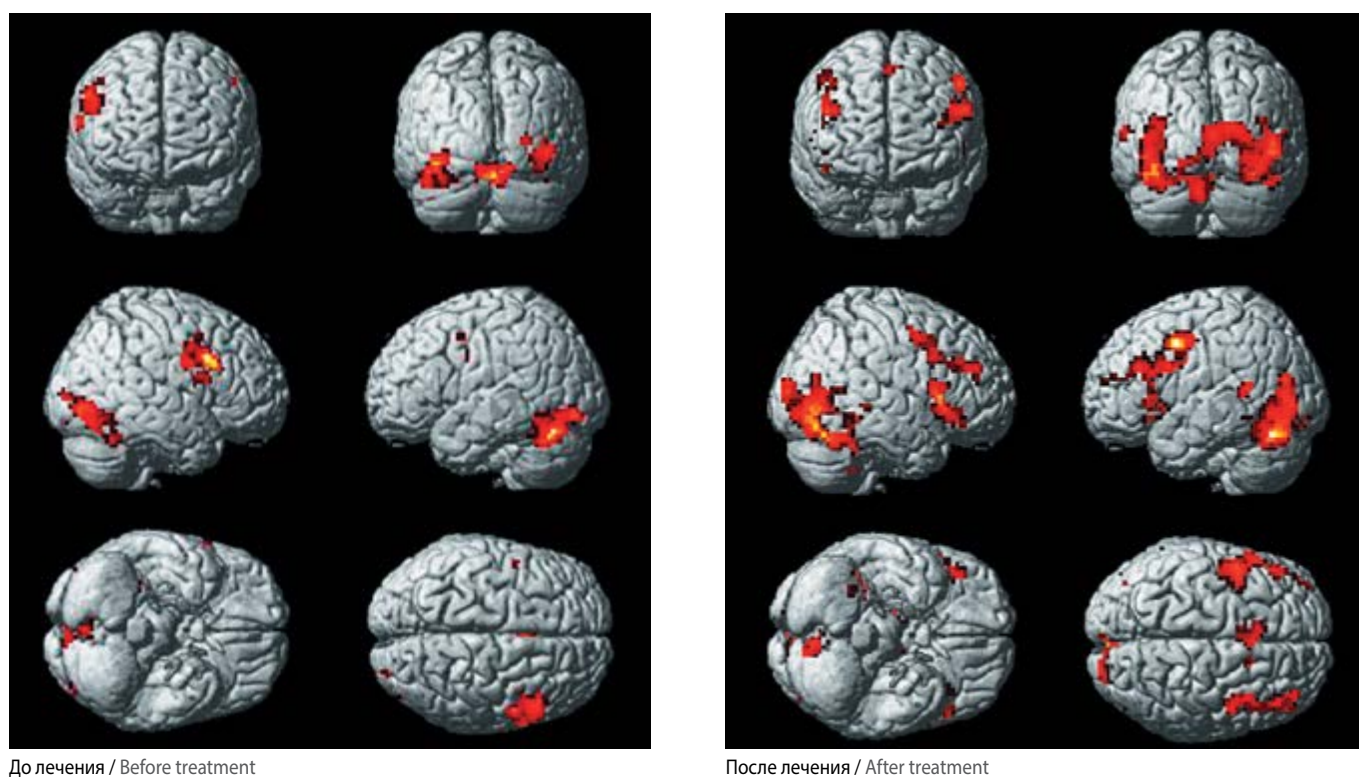


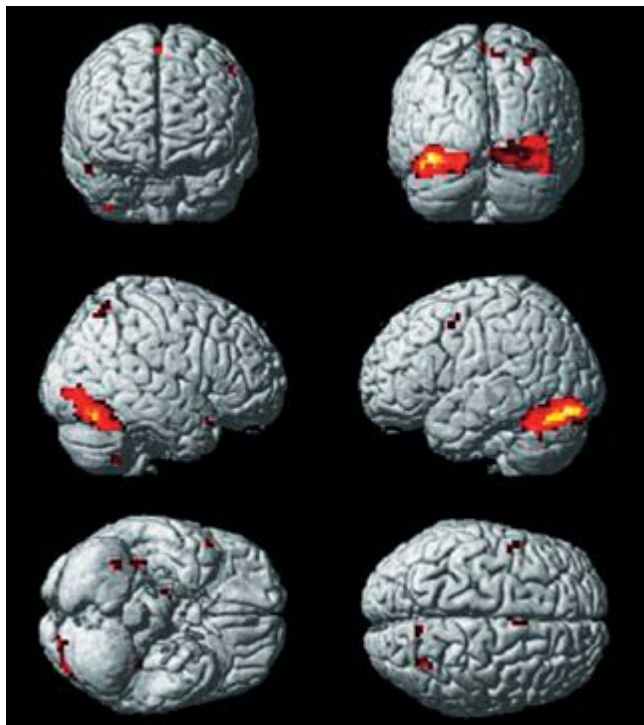
Рис. 5. Результаты фМРТ до и после лечения актовегином в 1-й группе (доза 1000 мг/сут) (групповой анализ)

Fig. 5. Results of fMRI before and after treatment with actovegin in the 1st group (dose 1000 mg/day) (group analysis)

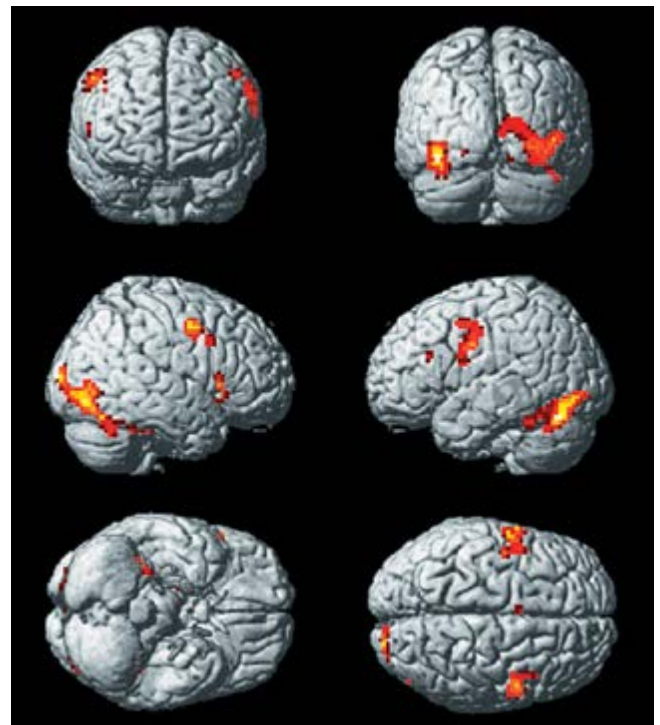
время как у пациентов с выраженными КН курс лечения приводил к незначительной динамике мнестических нарушений. Анализ нейровизуализационных данных после курса лечения церебролизином выявил уменьшение активности зрительной и двигательной коры и достоверное уменьшение зон активации как основных когнитивных зон, так и лобно-височных областей по сравнению с данными до лечения. Кроме того, уменьшилась активация в

проекции ассоциативных областей (межполушарная область; рис. 3).

Отечественный препарат пептидной структуры кортексин 44 пациента получали в дозе 10 мг 2 раза в день внутримышечно в течение 14 дней. По окончании курса лечения в преобладающем числе случаев уменьшалась выраженность субъективных и объективных симптомов: эмоциональной



До лечения / Before treatment



После лечения / After treatment

Рис. 6. Результаты фМРТ до и после лечения актовегином во 2-й группе (доза 160 мг/сут) (групповой анализ)

Fig. 6. Results of fMRI before and after treatment with actovegin in the 2nd group (dose 160 mg/day) (group analysis)

лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения (рис. 1С), выявлена четкая тенденция к увеличению объема слухоречевой памяти (как непосредственной, так и отсроченной), а также увеличение продуктивности ассоциативно-вербальной деятельности при подборе слов по категориальному признаку (табл. 1). Положительный клинический и нейропсихологический эффект кортексина сочетался, согласно результатам фМРТ, с достоверным уменьшением зон активации, особенно в височных и лобных долях (рис. 4).

В клинической практике широко и успешно используется актовегин, однако нет единого мнения относительно доз препарата, необходимых для лечения различных форм ЦВЗ. Для уточнения оптимальной дозы препарата при лечении КН сосудистого генеза пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы: в 1-й группе ($n=23$) препарат назначался в виде внутривенных капельных инфузий по 1000 мг/сут, пациентам 2-й группы ($n=24$) — по 160 мг/сут в течение 14 дней.

В ходе исследования у всех больных выявлено благоприятное влияние актовегина на основные неврологические проявления (рис. 1). При этом эффект актовегина был дозозависимым: улучшение отмечено в 90% случаев в 1-й группе по сравнению с 61% случаев во 2-й группе ($p<0,05$; рис. 1 D, E).

Нейропсихологическое исследование в 1-й группе пациентов обнаружило более выраженное и значимое улучшение основных исследуемых когнитивных параметров, несмотря на изначально худшие показатели (табл. 1). При проведении фМРТ головного мозга выявлено увеличение зон функциональной активности мозга у подавляющего чис-

ла обследованных в обеих группах, однако большие дозы препарата приводили к более значимому увеличению силы сигнала и зон активации (рис. 5, 6).

Обсуждение

Имеющийся большой исследовательский багаж, современные клинические рекомендации и стандарты отводят нейротропикам при лечении хронических ЦВЗ особое место [12].

Основными тенденциями в использовании препаратов с нейротропными, нейрометаболическими и нейрорегенеративными свойствами являются применение значительно более высоких доз, а также длительный (до полугода) прием лекарственных средств на фоне адекватной базисной терапии основного сосудистого заболевания. Вместе с тем все актуальнее необходимость персонализированного подхода, который в вопросе лечения КН должен являться доминирующим с учетом преморбидного фона каждого пациента.

Чрезвычайно большие надежды на верификацию происходящих в веществе мозга изменений отводятся современным методам нейровизуализации (прежде всего, фМРТ). Положительные особенности фарм-фМРТ заключаются в возможности исследования эффектов фармакологических препаратов на уровне нейрональных сетей, в то время как позитронная эмиссионная томография и молекулярные методы могут выявить области максимальной концентрации препарата, рецепторов к нему, но не дают информации о его воздействии на функциональном уровне [13]. Следовательно, фарм-фМРТ позволяет системно оценить эффекты применения препарата независимо от биохимического

Таблица 2. Преимущественный механизм действия препаратов на зоны когнитивной ответственности головного мозга

Table 2. The primary mechanism of drugs action in the zones of cognitive responsibility of the brain

| Препарат / Drug | Действие / Action | Данные фМРТ / Functional magnetic resonance imaging data до лечения / before treatment | после лечения / after treatment | Механизм действия / Mechanism of action |
|-------------------------|-------------------------------|--|--|---|
| Винпоцетин (Кавинтон®) | Вазоактивное, антиагрегантное | Активация зон в теменно-затылочной, лобной долях | Расширение зон первичной активации и усиление интенсивности сигнала от них, появление новых зон активации парамедианно в проекции ассоциативных волокон | Цереброактивирующее действие, улучшение микроциркуляции |
| Vinpocetine (Cavinton®) | Vasoactive, antiplatelet | Activation of zones in parieto-occipital, frontal lobes | Widening of primary activation zones and intensification of the signal from them, the paramedian emergence of new activation zones in the projection of associative fibers | Cerebroactivating effect, microcirculation improvement |
| Церебролизин | Нейротрофическое | Активация зон в теменно-затылочной, лобной долях | Уменьшение активации зон в теменно-затылочной, лобной областях | Уменьшение энергетических затрат мозга |
| Cerebrolysin | Neurotrophic | Activation of zones in parieto-occipital, frontal lobes | Reduction of activation of the zones in the parieto-occipital, frontal regions | Decreased energy expenditure of the brain |
| Кортексин | Нейротрофическое | Активация зон в височных и лобных долях | Уменьшение зон первичной активации | Уменьшение энергетических затрат мозга |
| Cortexin | Neurotrophic | Activation of zones in temporal and frontal lobes | Reduction of primary activation zones | Decreased energy expenditure of the brain |
| Актовегин | Вазоактивный и метаболический | Активация зон в теменно-затылочной, лобной долях | Увеличение первичных зон активации мозга | Улучшение микроциркуляции и метаболизма нейронов |
| Actovegin | Vasoactive and metabolic | Activation of zones in parieto-occipital, frontal lobes | Widening of primary brain activation zones | Improvement of microcirculation and neurons metabolism |

механизма его действия. Препараты зачастую действуют на несколько подтипов рецепторов, расположенных в различных областях, поэтому и эффективность лекарственных средств может зависеть от совместной активации различных структур мозга. Вместе с тем фМРТ позволяет определять совокупный эффект на нескольких областях мозга [14]. В связи с этим с помощью фарм-фМРТ возможно построение так называемых карт активации для дальнейшего тестирования действия препарата. Немаловажным преимуществом данного метода является отсутствие ионизирующего излучения и биологических побочных эффектов.

Использование фарм-фМРТ вместе с комплексным клинико-лабораторным подходом позволяет раскрыть новые аспекты действия уже хорошо известных и используемых при лечении ишемических ЦВЗ лекарственных средств. В цикле исследований, проведенных в Научном центре неврологии, показано, что, несмотря на сходные клинические показания к использованию винпоцетина, кортексина, церебролизина и актовегина, механизм их действия на клеточном уровне, выявленный с помощью фМРТ, оказался различным.

Известный вазоактивный и антиагрегантный клинический эффект винпоцетина (кавинтона) дополнен новыми данными об улучшении нейропластичности головного мозга в связи с повышением концентрации нейротрофического фактора мозга – физиологически активного полипептида, регулирующего рост и дифференцировку нейронов, а так-

же способствующего формированию новых синаптических связей в головном мозге [15]. В нашем исследовании это подтверждается расширением зон активации и усилением интенсивности сигнала от зон в теменно-затылочной области, а также появлением новых зон активации в проекции ассоциативных волокон парамедианно. Это, возможно, свидетельствует о новых аспектах действия препарата – церебропротективном и цереброактивирующем, чем и объясняется его влияние на когнитивные и другие высшие корковые функции [16].

Церебролизин по своим свойствам сходен с естественным фактором роста нервов, однако активные пептидные компоненты препарата химически отличаются и от известных нейротрофических субстанций, и антитела к естественному фактору роста нервов не блокируют их фармакологическое действие. Согласно полученным нами результатам церебролизину более свойственно уменьшение энергетических затрат мозга, что в целом приводит к стабилизации и улучшению его функций.

В аннотации кортексина заявлено о его способности активировать пептиды нейронов и нейротрофических факторов мозга, препятствовать образованию свободных радикалов, оптимизировать баланс возбуждающих и тормозных аминокислот в сторону снижения уровня пароксизмальной готовности мозга. Сочетание позитивных клинических изменений (неврологических и нейропсихологических) с уменьшением зон активации, особенно в височных и лоб-

ных долях, также свидетельствует об уменьшении энергозатрат мозга на выполнение стандартных психологических нагрузок. Подобная защитная функция препарата проявляется в позитивном церебропротективном действии препарата.

Как церебролизин, так и кортексин, по результатам фарм-фМРТ, приводят к уменьшению зон активации основных когнитивных зон и ассоциативных областей, что свидетельствует об уменьшении энергетических затрат мозга на выполнение когнитивных нагрузок. Полученный «энергосберегающий» эффект свидетельствует о протективном влиянии пептидных препаратов на метаболизм клеток мозга, что чрезвычайно важно для пациентов с сосудистой энцефалопатией [12].

Актовегин обладает широким спектром фармакологического действия, позволяющим применять его при всех формах сосудистой патологии мозга атеросклеротического и гипертонического генеза, в том числе на фоне метаболического синдрома. Обоснованность применения актовегина при хронических ЦВЗ обусловлена его антигипоксическим и антиоксидантным действием. Детальный и суммарный анализ результатов фМРТ на фоне лечения актовегином выявил преимущественное увеличение активации гиппокампальных зон мозга, ответственных за улучшение мнестических когнитивных функций. Подобное действие обусловлено улучшением метаболизма и перфузии в этих областях мозга под влиянием комплексного полимодального, в том числе нейропротективного, механизма актовегина. Кроме того, это улучшение когнитивных функций свидетельствует также о возможном воздействии на нейропластичность. Значимое модулирующее действие на когнитивные параметры, улучшение функций памяти и внимания, верифицируемые изменениями при проведении фМРТ в виде увеличения зон активации нейрональной активности мозга, позволяет рекомендовать актовегин пациентам с преимущественными нарушениями этих психических функций [17, 18].

Список литературы

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. *Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга*. М.; 2015. 440 с.
2. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; (1): 22–31.
3. O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al. (eds.) *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia*. L.; 2004.
4. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006; 11(106): 33–38.
5. Шпрах В.В., Саютина С.Б., Ромазина Т.А. *Лечение когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях*. Иркутск; 2009. 24 с.
6. Bullmore E. The future of functional MRI in clinical medicine. *Neuroimage* 2012; 62: 1267–1271. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.026. PMID: 22261374.
7. Nathan P.J., Phan K.L., Harmer C.J. et al. Increasing pharmacological knowledge about human neurological and psychiatric disorders through functional neuroimaging and its application in drug discovery. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 14: 54–61. DOI: 10.1016/j.coph.2013.11.009. PMID: 24565013.
8. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1985; 85(9): 1281–1288.
9. Стаховская Л.В. (ред.) *Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками*. М.; 2017. 208 с.
10. Танашьян М.М., Лагода О.В., Федин П.А. и др. Применение винпоцетина для лечения когнитивных нарушений у больных с хроническими це-

Предполагаемые варианты церебропротективного воздействия исследованных препаратов на функции мозга в целом отражены в табл. 2, что, однако, не исключает другие варианты их действия.

Разработка наиболее рационального подхода к коррекции КН у больных с ЦВЗ – сложная и комплексная задача, требующая тщательной оценки клинических, нейрофизиологических, нейрорепродуктивных и нейровизуализационных данных. Надо отметить, что оптимизм в плане выработки индивидуализированных карт фМРТ для каждого пациента сопровождается некоторым пессимизмом. Так, в связи с определенными методологическими трудностями метод фМРТ косвенно определяет нейрональную активность за счет изменения концентрации дезоксигемоглобина в крови в ответ на изменение метаболических потребностей нейронов (BOLD-эффект) [19]. Кроме того, применение препаратов вызывает очень небольшие изменения сигнала на фМРТ. Поэтому, как правило, используют фМРТ покоя. В этом случае сравнивают паттерны активации, определяемые на фМРТ на фоне приема препаратов и без них (или при приеме плацебо). Изменение BOLD-сигнала может происходить за счет работы препарата как на нейрональном, так и на сосудистом уровне, что усложняет обработку результатов. Для более правильной интерпретации изменений BOLD-сигнала дополнительно оценивают скорость мозгового кровотока с помощью метода меченых артериальных спинов.

Имеющийся на сегодняшний день недостаток знаний в области важнейшего стратегического направления – лечения ишемических ЦВЗ и сопряженных с ним КН может быть восполнен более широким и адаптированным к клинической практике внедрением метода фарм-фМРТ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

References

1. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. *Klinicheskoye rukovodstvo po ranney diagnostike, lecheniyu i profilaktike sosudistykh zabolevaniy golovnoy mozga* [Clinical guidelines for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases]. Moscow; 2015. 440 p. (In Russ.)
2. Zakharov V.V. [Cognitive disorders without dementia: classification, underlying causes and treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2016; (1): 22–31. (In Russ.)
3. O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al. (eds.) *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia*. L.; 2004.
4. Preobrazhenskaya I.S., Yakhno N.N. [Age-related cognitive dysfunction: diagnosis and treatment]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2006; 11(106): 33–38. (In Russ.)
5. Shprakh V.V., Sayutina S.B., Romazina T.A. *Lecheniye kognitivnykh narusheniy pri serdечно-sosudistykh zabolevaniyakh* [Treatment of cognitive disorders in cardiovascular diseases]. Irkutsk; 2009. 24 p. (In Russ.)
6. Bullmore E. The future of functional MRI in clinical medicine. *Neuroimage* 2012; 62: 1267–1271. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.026. PMID: 22261374.
7. Nathan P.J., Phan K.L., Harmer C.J. et al. Increasing pharmacological knowledge about human neurological and psychiatric disorders through functional neuroimaging and its application in drug discovery. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 14: 54–61. DOI: 10.1016/j.coph.2013.11.009. PMID: 24565013.
8. Shmidt E.V. [Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 1985; 85(9): 1281–1288. (In Russ.)
9. Stakhovskaya L.V. (ed.) *Klinicheskkiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskimi insul'tom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami* [Clinical recommendations for management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow; 2017. 208 p. (In Russ.)
10. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Fedin P.A. et al. [The use of vinpocetine for the treatment of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular

реброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2007; 107(10): 41–43.

11. Строчков И.А., Федорова О.С., Фокина А.С., Головачева В.А. Актювегин: механизмы действия и эффективность при неврологических осложнениях сахарного диабета. *Атмосфера. Нервные болезни* 2012; 3: 21–26.
12. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при cerebrovasкулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 9(3): 10–19.
13. Mehta M.A., O'Daly O.G. Pharmacological application of fMRI. *Methods Mol Biol* 2011; 711: 551–565. DOI: 10.1007/978-1-61737-992-5_28. PMID: 21279622.
14. Borsook D., Becerra L., Hargreaves R. A role for fMRI in optimizing CNS drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 411–424. DOI: 10.1038/nrd2027. PMID: 16604100.
15. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. и др. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. *Клиническая фармакология и терапия* 2016; 25(1): 49–54.
16. Танащян М.М., Лагода О.В., Федин П.А. и др. Современные подходы к лечению больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Атмосфера. Нервные болезни* 2010; (4): 19–22.
17. Шавловская О.А. Новые аспекты применения Актювегина: от механизмов действия к клиническим эффектам. *Эффективная фармакотерапия. Неврология* 2016; (2): 2–6.
18. Танащян М.М., Бархатов Д.Ю. Метаболическая терапия в неврологии: новые подходы. *Русский медицинский журнал* 2012; 20(8): 406–408.
19. Logothetis N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453: 869–78. DOI: 10.1038/nature06976. PMID: 18548064.

diseases]. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* 2007; 107(10): 41–43. (In Russ.)

11. Strokov I.A., Fedorova O.S., Fokina A.S., Golovacheva V.A. [Actovegin: mechanisms of action and effectiveness in neurological complications of diabetes mellitus]. *Atmosfera. Nervnyye bolezni* 2012; 3: 21–26. (In Russ.)
12. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. [Neuroprotection in cerebrovascular diseases: a search for life on Mars or a promising direction of treatment? Part 2. Chronic forms of disorders of cerebral circulation]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2015; 9(3): 10–19. (In Russ.)
13. Mehta M.A., O'Daly O.G. Pharmacological application of fMRI. *Methods Mol Biol* 2011; 711: 551–565. DOI: 10.1007/978-1-61737-992-5_28. PMID: 21279622.
14. Borsook D., Becerra L., Hargreaves R. A role for fMRI in optimizing CNS drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 411–424. DOI: 10.1038/nrd2027. PMID: 16604100.
15. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Yakovlev E.V. et al. [Evaluation of the efficacy of vinpocetine (Cavinton Comforte) in the treatment of vertigo in patients with dyscirculatory encephalopathy according to the level of the neurotrophic brain factor (BDNF) in blood plasma]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2016; 25(1): 49–54. (In Russ.)
16. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Fedin P.A. [Modern approaches to the treatment of patients with chronic vascular diseases of the brain]. *Atmosfera. Nervnyye bolezni* 2010; (4): 19–22. (In Russ.)
17. Shavlovskaya O.A. [New aspects of the use of Actovegin: from the mechanisms of action to clinical effects]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya* 2016; (2): 2–6. (In Russ.)
18. Tanashyan M.M., Barkhatov D.Yu. [Metabolic therapy in neurology: new approaches]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 20(8): 406–408. (In Russ.)
19. Logothetis N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453: 869–78. DOI: 10.1038/nature06976. PMID: 18548064.

Информация об авторах: Танащян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Коновалов Родион Николаевич – к.м.н., с.н.с. отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Лагода Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Marine M. Tanashyan, D. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for scientific research work, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Rodion N. Konovalov, PhD, senior researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Olga V. Lagoda, PhD, senior researcher, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Анализ факторов, лимитирующих проведение реперфузионной терапии пациентам с ишемическими инсультами

Н.Н. Маслова¹, М.А. Милосердов²

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия;

²ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия

Введение. Системная тромболитическая терапия с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена является единственным доступным большинству первичных сосудистых отделений методом реперфузии, позволяющим снизить частоту летальных исходов у пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения.

Цель исследования. Проанализировать основные детерминанты, лимитирующие проведение реперфузионной терапии в дотационном регионе с демографическим старением населения, разработать и научно обосновать пути их устранения.

Материалы и методы. Проанализированы данные электронного архива станции скорой медицинской помощи (СМП) г. Смоленска о 17 143 вызовах к пациентам с инсультами, данные годового отчета о работе неврологического отделения для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения клинической больницы СМП, 200 историй болезни пациентов, доставленных в стационар бригадами СМП в периоде «терапевтического окна», которым не проведена реперфузионная терапия. Оценивалась оперативность работы диспетчерской службы, оперативность работы выездных бригад, структура временных потерь при обслуживании вызова, распределение пациентов по срокам поступления в стационар в зависимости от канала госпитализации и удаленности «зоны ответственности» от первичного сосудистого отделения.

Результаты. Установлено, что статистически значимые различия сроков поступления пациентов с ишемическими инсультами в стационар зависят от канала госпитализации и при поступлении по каналу СМП не зависят от удаленности района доставки. Низкая оперативность работы выездных бригад обусловлена несовершенством обработки вызовов диспетчерами и отсутствием систематического подхода и единого алгоритма диагностики и оказания экстренной помощи медицинским персоналом бригад СМП. Главными некорректируемыми факторами отказа от системного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена у пациентов с ишемическими инсультами, доставленными в периоде «терапевтического окна», являются малый неврологический дефицит, возраст старше 80 лет и полиморбидность пациентов.

Заключение. С целью снижения летальности пациентов с ишемическими инсультами путем увеличения частоты проведения реперфузионной терапии необходимо принятие ряда организационных мер, направленных на повышение оперативности работы службы СМП и активную санитарно-просветительную работу среди населения.

Ключевые слова: инсульт, реперфузионная терапия, скорая медицинская помощь, догоспитальный этап.

Адрес для корреспонденции: 214018, Россия, Смоленск, просп. Гагарина, д. 27, корп. 3. Смоленский государственный медицинский университет. E-mail: maslovasm@yahoo.com. Маслова Н.Н.

Для цитирования: Маслова Н.Н., Милосердов М.А. Анализ факторов, лимитирующих проведение реперфузионной терапии пациентам с ишемическими инсультами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(3): 40–44.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.5

Analysis of the factors limiting reperfusion therapy in patients with ischemic strokes

Natalia N. Maslova¹, Maxim A. Miloserdov²

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

²Clinical Emergency Care Hospital, Smolensk, Russia

Introduction. Systemic thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator is the only reperfusion method available to most primary vascular units which allows significantly improving the functional prognosis of patients with ischemic stroke.

Objective. To analyze the main determinants limiting reperfusion therapy administration in a subsidized region with demographic aging of the population, and to develop and scientifically justify the ways of their elimination.

Materials and methods. We analyzed the data of the ambulance station in Smolensk electronic archive accounting for 17,143 phone requests for medical aid for patients with strokes, the data from the annual report of the neurological department for patients with acute cerebrovascular accident of the Clinical emergency care hospital, and 200 clinical records of patients diagnosed with acute stroke that were delivered to the in-patient facility by emergency medical service (EMS) teams in the period of the "therapeutic window" and who did not receive reperfusion therapy. The operative work of the dispatcher service, the efficiency of the mobile teams work, the structure of time losses during the call service, and the distribution of patients by the time period before the admission to a hospital depending on the way of admission and the remoteness of the "zone of responsibility" from the primary vascular surgery department were assessed.

Results. It was found that statistically significant differences in time period before admission to a hospital of patients with ischemic strokes depend on the admission way and, in the case of arrival by the EMC, do not depend on the distance of the delivery area. The low efficiency of the mobile teams is due to the imperfection of call processing by dispatchers and the lack of a systematic approach and a single algorithm aimed for diagnosing and providing emergency assistance to the medical personnel of EMS teams. The main non-regulating factors for abandoning systemic administration of the recombinant tissue plasminogen activator in patients with ischemic strokes delivered to the hospital in the period of the "therapeutic window" are mild neurological symptoms, the age over 80 years and poly-morbidity of patients.

Conclusion. It is necessary to adopt a series of measures aimed at advancing the efficiency of the EMS teams and rising awareness within the general public in order to reduce mortality of patients with ischemic strokes through increasing frequency of reperfusion therapy administration.

Keywords: stroke, reperfusion therapy, emergency, prehospital stage.

For correspondence: 214018, Russia, Smolensk, prosp. Gagarina, 27, build. 3. Smolensk State Medical University. E-mail: maslovasm@yahoo.com. Maslova N.N.

For citation: Maslova N.N., Miloserdov M.A. [Analysis of the factors limiting reperfusion therapy in patients with ischemic strokes]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 40–44. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.5

Введение

На протяжении многих десятилетий патология сердечно-сосудистой системы занимает в России лидирующие позиции как причина инвалидизации и смертности населения, в связи с чем в последнее десятилетие в стране энергично развивается система оказания медицинской помощи больным с острыми цереброваскулярными заболеваниями [1, 2]. Тщательно разработанная нормативная база регламентирует каждый этап оказания экстренной медицинской помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК).

Одним из факторов, гарантированно снижающих летальность пациентов с инфарктами мозга, является реперфузионная терапия, целевой показатель которой должен быть выше 5% [3, 4].

Единственным доступным большинству первичных сосудистых отделений методом реперфузионной терапии, имеющим наибольший уровень доказательности, является системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена альтеплазы, проведенная в течение 4,5 ч от дебюта заболевания [5]. Однако, несмотря на все усилия в масштабах страны, частота её проведения в среднем составляет около 3,5%.

Целью настоящего исследования был анализ основных факторов, лимитирующих проведение ТЛТ в дотационном регионе с демографическим старением населения, разработка и научное обоснование путей их устранения.

Материалы и методы

На основании данных электронного архива станции скорой медицинской помощи (СМП) г. Смоленска проанализировано 17 143 вызова к пациентам с ОНМК. Оценивалась оперативность работы диспетчерской службы, оперативность работы выездных бригад, структура временных потерь при обслуживании вызова.

Изучены данные годового отчета о работе неврологического отделения для лечения больных с ОНМК клинической больницы СМП г. Смоленска за 2017 г. Оценивали распределение пациентов по срокам поступления в стационар в зависимости от канала госпитализации и удаленности «зоны ответственности» от первичных сосудистых отделений.

Проанализировано 200 историй болезни (Ф № 003/у) пациентов, доставленных в стационар бригадами СМП, с диагнозом ОНМК в периоде «терапевтического окна», которым не проведена ТЛТ.

Использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Оценку атрибутивных признаков проводили при помощи анализа таблиц сопряженности по критерию χ^2 . Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Одним из главных условий успешного проведения ТЛТ является поступление больного в стационар в период «терапевтического окна». Выявлено, что сроки поступления в стационар статистически значимо зависят от канала госпитализации (табл. 1). Степень отдаленности «зоны ответственности» от первичного сосудистого отделения на время поступления не влияет (табл. 2).

Первым этапом оказания СМП пациентам с инсультами является обращение к диспетчеру скорой помощи. Прием вызова происходит согласно разработанным алгоритмам,

Таблица 1. Распределение пациентов по срокам поступления в стационар в зависимости от канала госпитализации

Table 1. The distribution of patients by the time period before their admission to a hospital, depending on the channel of hospitalization

| Канал госпитализации / Hospitalisation channel | Срок поступления в стационар, ч / Time before admission to hospital, h | | | | | |
|---|---|------|------|------|------|------|
| | 0–4,5 | | 5–24 | | > 24 | |
| | n | % | n | % | n | % |
| СМП / Emergency | 312 | 59,7 | 99 | 18,9 | 112 | 21,4 |
| Поликлиника / Ambulatory | 19 | 32,2 | 10 | 16,9 | 30 | 50,8 |
| Другие ЛПУ / Other medical organizations | 106 | 42,1 | 51 | 20,2 | 95 | 37,7 |
| Самообращение / Self-applying | 82 | 50,0 | 31 | 18,9 | 51 | 31,1 |
| Всего / Total | 519 | 52,0 | 191 | 19,1 | 288 | 28,9 |

Примечание. Разница сроков поступления пациентов в стационар в зависимости от канала госпитализации статистически значима по критерию χ^2 на уровне $p=0,000$.

Note. The difference in the time period before admission to a hospital depending on the hospitalization channel is statistically significant by the χ^2 criterion at the level of $p=0.000$.

Таблица 2. Распределение пациентов по срокам поступления в стационар по каналу СМП в зависимости от удаленности «зоны ответственности»
Table 2. The distribution of patients arrived through the emergency by the time period before admission to a hospital, depending on the remoteness of the “zone of responsibility”

| Срок доставки, ч / Time to delivery, h | Расстояние до стационара, км / Hospital distance, km | | | |
|--|--|------|--|------|
| | <20 (в черте города) / (in the city) | | 20–60 (районы области) / (districts of the region) | |
| | n | % | n | % |
| 0–4,5 | 298 | 53,7 | 221 | 49,9 |
| 5–24 | 96 | 17,3 | 95 | 21,4 |
| >24 | 161 | 29,0 | 127 | 28,7 |
| Всего / Total | 555 | | 443 | |

Примечание. Статистически значимые различия сроков поступления пациентов по каналу СМП в зависимости от района доставки по критерию χ^2 отсутствуют ($p=0,23$).

Note. Statistically significant differences in the period before admission by the emergency medical care channel, depending on the region of delivery, are absent by the χ^2 criterion ($p=0.23$).

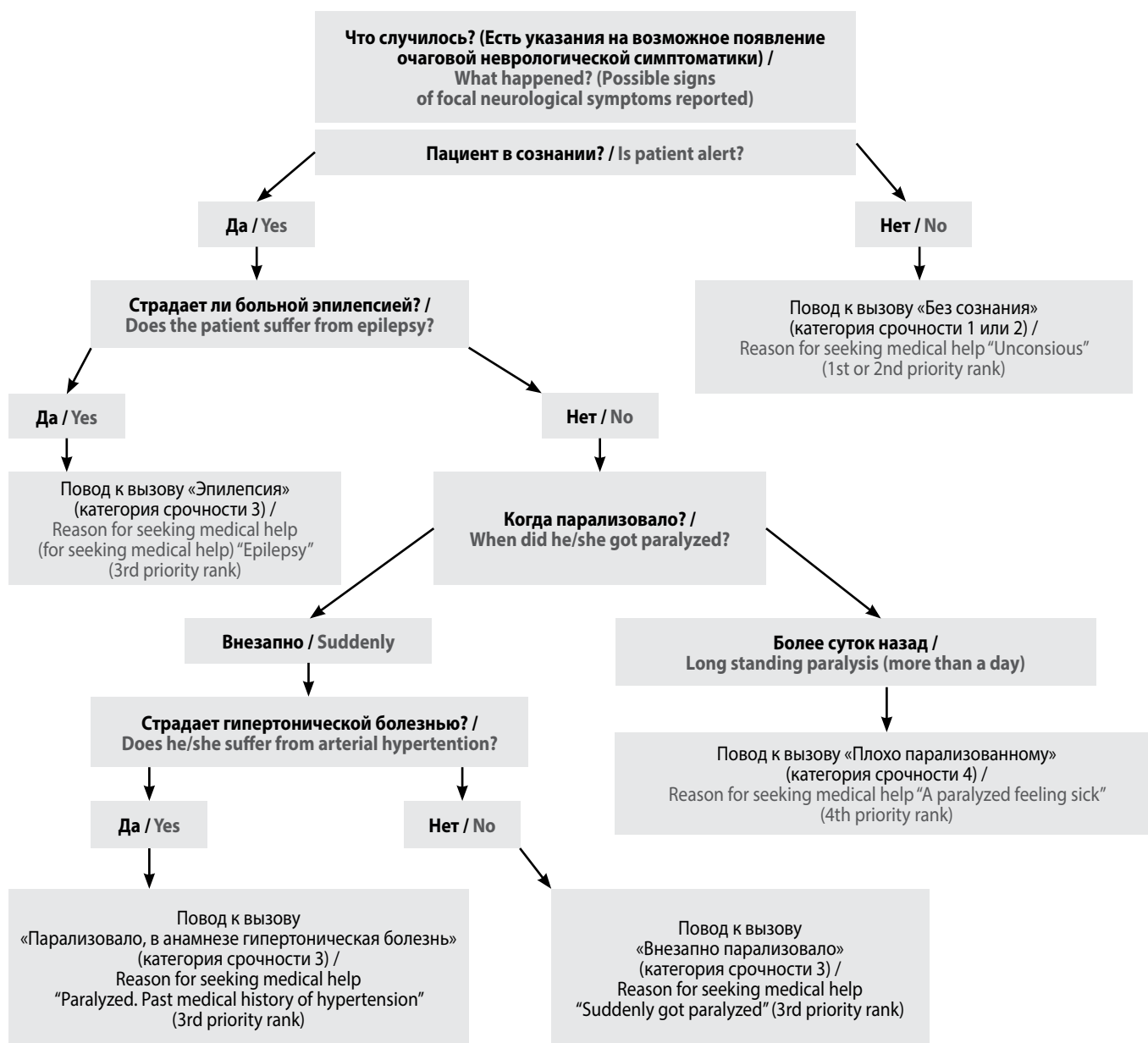


Рис. 1. Алгоритм принятия вызова диспетчером СМП к пациенту с инсультом

Fig. 1. The algorithm for accepting a medical service request call by the emergency medical care dispatcher for a patient with a stroke

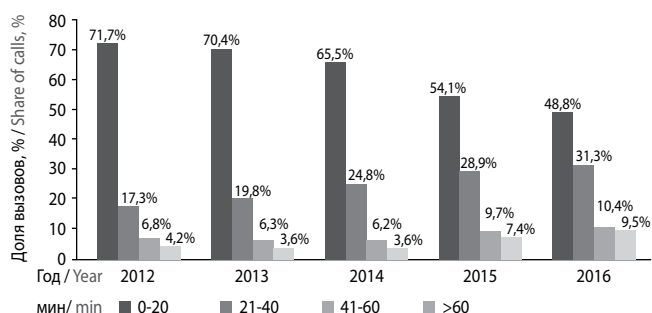


Рис. 2. Время ожидания прибытия бригады СМП пациентами с ОНМК

Fig. 2. Waiting time before the arrival of emergency medical service team for patients with acute cerebrovascular accidents

Таблица 3. Обоснования отказа от проведения ТЛТ пациентам с ишемическими инсультами, доставленным в период «терапевтического окна» (n=200)

Table 3. Reasons for thrombolytic therapy withdrawal in patients with ischemic strokes admitted during the “therapeutic window” (n=200)

| Противопоказание / Contraindications | n | % |
|---|----|------|
| Возраст старше 80 лет / Age over 80 years | 15 | 7,7 |
| Инсульт случился во сне / Stroke occurred during sleep | 8 | 3,8 |
| Судороги в дебюте / Seizures in debut | 8 | 3,8 |
| Прием антикоагулянтов / Anticoagulants intake | 5 | 2,6 |
| Малый неврологический дефицит (среднее значение 2,7±1,06 балла по NIHSS) / Small neurological deficit (mean value 2.7±1.06 NIHSS points) | 95 | 47,4 |
| Тяжелый инсульт (более 25 баллов по NIHSS) / Severe stroke (more than 25 NIHSS points) | 8 | 3,8 |
| АД выше 185/105 мм рт. ст. / Blood pressure above 185/105 mm Hg | 15 | 7,7 |
| Перенесенный инсульт в последние 3 мес / Past medical history of stroke in the last 3 months | 5 | 2,6 |
| Операции в последние 3 мес / Surgery in the last 3 months | 3 | 1,3 |
| Обострение язвенной болезни / Peptic ulcer exacerbation | 5 | 2,6 |
| Перенесенный геморрагический инсульт / Hemorrhagic stroke in anamnesis | 5 | 2,6 |
| Перенесенный инсульт на фоне сахарного диабета / Prior stroke in addition to diabetes mellitus | 15 | 7,7 |
| Значительное клиническое улучшение перед началом терапии / Significant clinical improvement prior to treatment | 10 | 5,1 |
| Техническая невозможность проведения компьютерной томографии головного мозга при поступлении / The technical inability to perform computer tomography of the brain upon admission | 3 | 1,3 |

состоящим из вопросов и перечня возможных вариантов ответов. Формализованный диалог между диспетчером и позвонившим не содержит алгоритма выявления неврологического дефицита (рис. 1).

Частота правильного выявления диспетчером СМП пациентов с инсультами составляет 63%. Повод к вызову «парализовало» имеет категорию срочности 3, поэтому направление на него бригады может быть отсрочено.

Данные обстоятельства приводят к тому, что количество вызовов, на которые бригады СМП прибывают в течение закрепленных нормативом 20 мин от момента вызова, в динамике имеет тенденцию к снижению и растет доля вызовов, на которые бригады СМП прибывают позже 40–60 мин (рис. 2).

Анализ догоспитальных потерь времени показал, что, кроме затрат времени на ожидание прибытия бригады (около 24 мин), в среднем до 70 мин тратится на обслуживание вызова, причем более 70% времени (в среднем 52 мин) – на постановку диагноза и оказание помощи.

Из 435 пациентов с ОНМК, поступивших в период «терапевтического окна», за изучаемый период ТЛТ была проведена 17 (3,9%) больным. Обоснования отказа от ТЛТ приведены в табл. 3.

При этом имело место сочетание различных противопоказаний у одного пациента:

- одновременно 2 противопоказания имели 56 пациентов (28,0%);
- одновременно 3 противопоказания имели 25 пациентов (12,5%);
- одновременно 4 противопоказания имели 4 пациента (2,0%).

Обсуждение

Проведенный анализ данных показал, что из общего числа пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом ОНМК, 60,6±3,4% были направлены СМП. В разных регионах страны этот показатель колеблется от 48,7 до 93,6% [6, 7]. Высокий уровень самообращений и доли пациентов, поступивших по направлению амбулаторно-поликлинических учреждений (в 2–5 раз выше, чем в других городах) [7], является результатом недостаточной информированности населения Смоленской области о первых признаках инсульта и необходимости скорейшего обращения за медицинской помощью при их появлении. Таким образом, наиболее перспективным направлением повышения частоты проведения ТЛТ является более активная санитарно-просветительная работа среди населения.

Второй по значимости детерминантой, препятствующей проведению ТЛТ, является низкая оперативность выездных бригад СМП. С одной стороны, это обусловлено несовершенством алгоритма приема и обработки вызова диспетчером СМП, с другой стороны, отсутствием четкого алгоритма и систематического подхода к диагностике и оказанию медицинской помощи выездными бригадами СМП. Нами установлено, что время от первого контакта бригады СМП с пациентом до первого осмотра его в стационаре в среднем составляет 70±4 мин, причем более 70% времени (в среднем 52,0±2,3 мин) тратится на постановку диагноза и оказание помощи. Всемирная организация здравоохранения и Национальная ассоциация по борьбе с инсультом рекомендуют доставлять пациентов с ОНМК в стационар в течение 30–40 мин.

При принятии вызова к пациенту с подозрением на ОНМК диспетчером рекомендуется проводить телефонное интервью с использованием FAST-теста, позволяющего повысить точность диагностики инсульта уже на этапе приема вызова до 83% [8, 9]. Необходимо изменение алгоритма направления выездных бригад на вызовы

при наличии повода «парализовало» с повышением категории срочности вызова до уровня 2 с целью минимизировать временные потери. При выявлении обращения пациента, которому возможно проведение тромболитической терапии (возраст менее 80 лет, от появления симптомов прошло менее 3 ч), их необходимо считать приоритетными, и бригады на такой вызов следует отправлять незамедлительно.

Для уменьшения времени, затрачиваемого бригадами СМП на диагностику и оказание помощи, требуется постоянное повышение квалификации медицинского персонала по вопросам ургентной неврологии с целью совершенствования навыков дифференциальной диагностики острых церебрально-васкулярных заболеваний, применение четкого алгоритма осмотра и схемы описания карты пациента.

Главными некорректируемыми факторами отказа от системной ТЛТ у пациентов с ишемическими инсультами, доставленными в период «терапевтического окна», является малый неврологический дефицит, возраст старше 80 лет и полиморбидность.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Пирадов М.А., Танашян М.М. (ред.) *Академия инсульта: материалы Школы Научного центра неврологии по сосудистым заболеваниям мозга*. М.; 2015. 175 с.
2. Алексеев М.А. Госпитализированная заболеваемость, особенности смертности от сосудистых заболеваний головного мозга трудоспособного населения мегаполиса и разработка организационных мероприятий по их снижению. *Социальные аспекты здоровья населения* 2015; 45(5).
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2007; (8): 4–10.
4. Шепотинник Е.В. Оптимизация временных затрат больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения на догоспитальном и госпитальном этапах. *Международный неврологический журнал* 2012; (2): 167–170.
5. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a. PMID: 23370205.
6. Котов С.В., Исакова Е.В., Белова Ю.А. и др. Заболеваемость цереброваскулярными болезнями и летальность у пожилых в Московской области в 2015 г. *Клиническая геронтология* 2016; (9–10): 40–41.
7. Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Рожкова Т.И. и др. Сравнительный анализ качества медицинской помощи больным с инсультом на догоспитальном этапе в разных городах Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010; 9(2): 36–41.
8. Audebert H.J., Saver J.L., Starkman S. et al. Prehospital stroke care: new prospects for treatment and clinical research. *Neurology* 2013; 81: 501–508. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e0fdd. PMID: 23897876.
9. Berglund A., Euler M., Schenck-Gustafsson K. et al. Identification of stroke during the emergency call: a descriptive study of callers presentation of stroke. *BMJ Open* 2015; 5: e007661. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007661. PMID: 25922106.

References

1. Piradov M.A., Tanashyan M.M. (Eds.) [Stroke academy: documents of the School of the Research center of neurology of the cerebral vascular disorders]. Moscow; 2015. 175 p. (In Russ.)
2. Alekseev M.A. [Hospitalized morbidity, characteristics of mortality associated with cerebral vascular disorders of the able-bodied citizens and development of the organizational measures to decrease them]. *Social aspects of the health of the population* 2015; 45(5). (In Russ.)
3. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. [The problem of the stroke in the Russian Federation: time of the active cooperation]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2007; (8): 4–10. (In Russ.)
4. Shepotinnik E.V. [Optimization of the time losses of the patients with acute cerebral circulation disorders at the pre-hospital and hospital stage]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal* 2012; (2): 167–170. (In Russ.)
5. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a. PMID: 23370205.
6. Kotov S.V., Isakova E.V., Belova Yu.A. et al. [Cerebrovascular morbidity and mortality among the senior citizens of the Moscow region in 2015]. *Klinicheskaya gerontologiya* 2016; (9–10): 40–41. (In Russ.)
7. Stakhovskaya L.V., Shekhovtsova K.V., Rojkova T.I. et al. [Comparative analysis of the quality of the medical care to the stroke patients at the pre-hospital stage in different cities of the Russian Federation]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2010; 9(2): 36–41. (In Russ.)
8. Audebert H.J., Saver J.L., Starkman S. et al. Prehospital stroke care: new prospects for treatment and clinical research. *Neurology* 2013; 81: 501–508. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e0fdd. PMID: 23897876.
9. Berglund A., Euler M., Schenck-Gustafsson K. et al. Identification of stroke during the emergency call: a descriptive study of callers presentation of stroke. *BMJ Open* 2015; 5(4). DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007661. PMID: 25922106.

Информация об авторах: Маслова Наталья Николаевна – д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СГМУ, Смоленск, Россия;
Милосердов Максим Алексеевич, врач-невролог ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия

Information about the authors: Natalya N. Maslova, D. Sci. (Med.), prof., Director of the Department of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;
Maxim A. Miloserdov, neurologist, Smolensk Emergency Care Hospital, Smolensk, Russia

Сравнение эффектов и электрофизиологических механизмов действия вальпроевой кислоты и леветирацетама на экспериментальной модели очаговой эпилепсии

С.А. Литвинова¹, Г.Г. Авакян², Т.А. Воронина¹, И.О. Гайдуков¹, Л.Н. Неробкова¹, И.С. Кутепова¹, Г.Н. Авакян²

¹ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Несмотря на бурное развитие рынка противоэпилептических фармацевтических препаратов, около 2/3 больных эпилепсией не получают адекватного лечения, что отчасти обусловлено многообразием механизмов развития эпилептических приступов.

Цель исследования. Сравнительное изучение электрофизиологических механизмов действия и эффектов вальпроевой кислоты (Депакин хроно) и леветирацетама (Левитинол) в условиях экспериментальной фокальной эпилепсии и эпилептического статуса (ЭпиСт) у крыс.

Материалы и методы. Фокальную хроническую эпилепсию вызывали с помощью аппликации кобальта в зону сенсомоторной коры. На 7–8-е сутки путем введения гомоцистеина моделировали ЭпиСт, провоцируя развитие вторично-генерализованных тонико-клонических судорог.

Результаты. Леветирацетам оказывал подавляющее влияние на пароксизмальную активность мозга крыс только в условиях развившегося стабильного ЭпиСт на 5–6-е сутки после аппликации кобальта. Его максимально выраженный эффект проявлялся в гиппокампе и характеризовался значительным снижением эпилептической активности (ЭпиА) в данной структуре и появлением регулярного θ -ритма. Вальпроевая кислота значительно подавляла ЭпиА в ипсилатеральной коре, гиппокампе и гипоталамусе на двух стадиях развития ЭпиСт, оказывая наиболее выраженный эффект на первичный корковый очаг и гипоталамус. На модели ЭпиСт, вызванного введением гомоцистеина, леветирацетам был неэффективен, тогда как вальпроевая кислота снижала выраженность пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах, особенно в коре (ипси- и контрлатеральной – в 33 раза) и гипоталамусе (в 28 раз), что сопровождалось подавлением генерализованных моторных проявлений и снижением гибели животных.

Заключение. На модели фокальной кобальт-индуцированной эпилепсии лидирующей структурой – мишенью воздействия леветирацетама – является гиппокамп, тогда как эффект вальпроевой кислоты проявляется через ингибирующее влияние на корковые очаги ЭпиА и гипоталамус, что, возможно, является определяющим в его способности подавлять ЭпиСт.

Ключевые слова: леветирацетам, вальпроевая кислота, эпилепсия, эпилептический статус, электроэнцефалография, пароксизмальная активность, кобальт-индуцированная эпилепсия, крысы.

Адрес для корреспонденции: 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова. E-mail: sa_litvinova@mail.ru. Литвинова С.А.

Для цитирования: Литвинова С.А., Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Гайдуков И.О., Неробкова Л.Н., Кутепова И.С., Авакян Г.Н. Сравнение эффектов и электрофизиологических механизмов действия вальпроевой кислоты и леветирацетама на экспериментальной модели очаговой эпилепсии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 45–53.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.6

Comparison of effects and electrophysiological mechanisms of action of valproic acid and levetiracetam in an experimental model of focal epilepsy

Svetlana A. Litvinova¹, Georgii G. Avakyan², Tatyana A. Voronina¹, Igor O. Gaidukov¹, Lyubov' N. Nerobkova¹, Inga S. Kutepova¹, Gagik N. Avakyan¹

¹Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. Despite rapid development of the antiepileptic pharmaceuticals market, about 2/3 of patients suffering from epilepsy do not receive adequate treatment, which is partly due to the variety of mechanisms for the development of epileptic seizures.

Objective. A comparative study of the electrophysiological mechanisms of action and effects of valproic acid (Depakin Chrono) and levetiracetam (Levetinol) under experimental focal epilepsy and status epilepticus (SE) in rats.

Materials and methods. Focal chronic epilepsy was caused by the application of cobalt to the sensorimotor cortex. On the 7th–8th day, SE was modeled by the injection of homocysteine, which provoked the development of secondary generalized tonic-clonic seizures.

Results. Levetiracetam had a suppressing effect on the paroxysmal activity of the rat brain only under conditions of a stable SE on the 5th–6th day after the application of cobalt. Its most prominent effect was seen in the hippocampus and was characterized by a significant decrease in epileptic activity (EpiA) in this structure and in the maintenance of a regular rhythm. Valproic acid significantly suppressed EpiA in the ipsilateral cortex, hippocampus and hypothalamus at a stable stage of EpiS development, with the most pronounced effect on the primary cortical focus and hypothalamus. In the model of SE caused by the injection of homocysteine, levetiracetam was ineffective, whereas valproic acid decreased the severity of paroxysmal activity in all the studied structures, especially in the cortex (ipsi- and contralateral, 33 times) and hypothalamus (28 times), which was accompanied by suppression of generalized motor manifestations and reduced number of animal deaths.

Conclusion. In the model of focal cobalt-induced epilepsy, the hippocampus is the leading structure and the target of the levetiracetam action, while the effect of valproic acid is executed through the inhibitory effect on the cortical foci of EpiA and the hypothalamus, which may be main feature in its ability to suppress the SE.

Keywords: levetiracetam, valproic acid, epilepsy, status epilepticus, electroencephalography, paroxysmal activity, cobalt-induced epilepsy, rats.

For correspondence: 125315, Russia, Moscow, Baltiiskaya str., 8, V.V. Zakusov State Research Institute of Pharmacology. E-mail: sa_litvinova@mail.ru. Litvinova S.A.

For citation: Litvinova S.A., Avakyan G.G., Voronina T.A., Gaidukov I.O., Nerobkova L.N., Kutepova I.S., Avakyan G.N. [Comparison of the effects and electrophysiological mechanisms of action of valproic acid and levetiracetam in an experimental model of focal epilepsy]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(3): 45–53. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.6

Введение

В России только по официальной статистике зарегистрировано более 300 тыс. человек, страдающих эпилепсией [1]. Это заболевание сопровождается высоким риском инвалидизации, снижением качества жизни и социальной адаптации. Серьезными проблемами во всех возрастных группах являются вопросы подбора эффективной терапии и удержания на ней. По данным последнего десятилетия, около 2/3 больных эпилепсией не получают адекватного лечения, несмотря на бурное развитие рынка противоэпилептических фармацевтических препаратов. По статистическим данным, в последнее время 30% пациентов с эпилепсией в России достигают ремиссии, при этом, по данным ВОЗ, достичь ее могут 70% пациентов [2].

Широкое применение вальпроевой кислоты (ВК) в практической медицине на протяжении полувека основано на ряде ее уникальных свойств. Вальпроаты (вальпроат натрия, энкорат, ацедиол, конвулекс, депакин, депакин хроно) эффективны в отношении всего спектра эпилептических приступов и форм эпилепсии: идиопатических (генерализованных/фокальных), криптогенных/симптоматических, недифференцированных у пациентов различных возрастных групп, включая эпилептические энцефалопатии [3]. Механизм действия ВК мультитаргетный, включает блокаду Ca^{2+} -каналов и препятствие экс-айтотоксической гибели нейронов. ВК регулирует нейротрансмиссию, регулирует нейротрофические факторы и апоптоз. Главным звеном в нейрхимическом механизме действия вальпроатов является их влияние на метаболизм ГАМК – основного центрального тормозного нейромедиатора. Вальпроаты являются ингибиторами фермента ГАМК-трансаминазы, обуславливающего ферментативный распад и инактивацию ГАМК. Их применение приводит к стабилизации эндогенной ГАМК и повышению ее содержания в тканях мозга. Кроме того, ВК может уменьшать длительные повторяющиеся высокочастотные разряды путем блокирования Na^{+} -вольтажзависимых каналов [4] или активации Ca^{2+} -зависимой K^{+} -проводимости. ВК уменьшает выброс γ -оксибутирата, что приводит к увеличению уровня возбуждающей кислоты аспартата в мозге

мышей и уменьшению экспрессии транспортера глутамата-1 в гиппокампе крыс [5]. Таким образом, вальпроаты, благодаря уникальным свойствам, остаются препаратами первой линии при лечении эпилепсии, в том числе в качестве препарата выбора во всех случаях неклассифицируемых приступов и труднокурабельных форм парциальной эпилепсии.

В последнее десятилетие в клиническую практику эпилепсии вошел новый противоэпилептический препарат 3-го поколения леветирацетам (ЛЕВ): кеппра, эпитерра лонг, левитинол. ЛЕВ применяется как препарат первой линии терапии парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее, в комбинированной терапии при лечении ювенильной миоклонической эпилепсии, первично-генерализованных тонико-клонических судорог с идиопатической генерализованной эпилепсией, но он неэффективен при абсансных и миоклонических приступах. Механизм действия ЛЕВ проявляется в опосредованном связывании с везикулярным синаптическим протеином SV2A [6–9]. Между средством к этому белку и противосудорожной активностью выявлена тесная взаимосвязь на разных экспериментальных моделях эпилепсии, включая генетические модели, аудиогенные судороги, модели киндлинга. ЛЕВ ингибирует высвобождение Ca^{2+} из депо и ингибирует активность AMPA-рецепторов, таким образом модулируя активность нейронов [10–12]. ЛЕВ умеренно ингибирует Ca^{2+} -каналы N-типа, снижает ингибирующее действие Zn^{2+} на ГАМК- и глицинзависимые токи [13], избирательно воздействует на ГАМК_A-рецепторы в условиях развитой эпилептической системы, устраняя ингибирующий эффект Zn^{2+} , и не влияет при этом на ГАМК_A-рецепторы в условиях нормы [6, 14–18]. Эта способность ингибировать внезапную вспышку возбуждения, не затрагивая нормальное нейрональное возбуждение, а также влияние на везикулярный белок SV2A отличают ЛЕВ от других противоэпилептических препаратов.

Целью настоящего исследования явилось сравнение электрофизиологических механизмов действия и эффектов ВК и ЛЕВ в условиях экспериментальной фокальной эпилепсии и эпилептического статуса (ЭпиСт).

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 36 самцах аутобредных половозрелых белых крыс массой 220–250 г, полученных из питомника «Столбовая» и содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму в соответствии с СП 2.2.1.3218-14¹. Организация и проведение экспериментальных работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России № 199² и одобрены Комиссией по биомедицинской этике НИИ фармакологии им. В.В. Закусова. Для исключения влияния суточных биоритмов эксперименты проводили между 10 ч и 13 ч дня.

Эпилептогенный очаг создавали аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области коры левого полушария мозга крыс по следующим координатам: 1 мм вперед от брегмы и 1 мм в сторону от сагиттального шва. С этой целью в кости черепа просверливали трепанационное отверстие, в которое вводили стеклянную канюлю с порошком кобальта (диаметр канюли соответствовал диаметру отверстия и не превышал 1 мм). Канюлю опускали на поверхность коры (твердую мозговую оболочку предварительно вскрывали тонкой инъекционной иглой). Эта методика позволяет смоделировать парциальные (фокальные) и вторично-генерализованные судороги в хроническом эксперименте, широко используется для изучения механизмов действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [19–24] и рекомендована НЦЭпиСтМП Минздравсоцразвития России [25]. Долгосрочные электроды вживляли в структуры мозга крыс (двигательная зона коры левого и правого полушарий, дорсальный отдел гиппокампа, латеральные ядра гипоталамуса) с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс [26] под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг). Индифферентный электрод, используемый при монополярной записи, помещали в носовой кости черепа.

Провокацию ЭпиСт осуществляли по описанной ранее методике [24, 27]. На 7–8-е сутки после аппликации кобальта крысам со стойкими изменениями биоэлектрической активности в структурах мозга внутрибрюшинно вводили гомотеина тиалактон (ГМЦ) («Sigma») в дозе 5,5 ммоль/кг, разведенной в 3,5 мл/кг физиологического раствора непосредственно перед использованием.

Для регистрации биопотенциалов мозга использовали 21-канальный аппаратно-программный комплекс для топографического картирования электрической активности мозга «Нейро-КМ» (Россия) с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,3. Компьютерный анализ электроэнцефалограммы (ЭЭГ) осуществляли с помощью программы «BrainSys». Программный комплекс выполнял следующие функции: ввод в компьютер многоканальной ЭЭГ и ее визуальное редактирование, включающее фильтрацию (использовался полосовой фильтр в интервале частот 32–1,5 Гц), выделение артефактов и их устранение из анализируемого отрезка ЭЭГ; статистическую обработку полученных результатов. Запись электрической активности производили в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере.

¹ СП 2.2.1.3218-14 от 29.08.2014 № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

² Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

При изучении противосудорожной активности препаратов на кобальтовой модели эпилепсии для каждой крысы до (фон) и через 60 мин после введения препаратов вычисляли показатели биоэлектрической активности головного мозга за 1 мин: число пароксизмальных разрядов и их общую длительность. На модели ЭпиСт показатели биоэлектрической активности регистрировали в течение 5 ч. В электрограммах каждой структуры анализировали интервал не менее 5–10 мин. Исходя из показателей биоэлектрической активности исследуемых структур головного мозга каждой крысы вычисляли средние показатели для группы с последующей обработкой по отдельным временным интервалам для каждой структуры.

Влияние производного ВК (депакин хроно, «Санофи Винтроп Индустрия») и ЛЕВ (леветинол, «Герофарм») на развитие ЭпиСт, вызванного аппликацией кобальта на сенсомоторную кору мозга, исследовали на стадии формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов – через 24–48 ч (I стадия) после операции и на стадии сформированного ЭпиСт, характеризующейся генерализованной эпилептической активностью (ЭпиА) со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов, – на 5–6-е сутки после аппликации кобальта (II стадия). ЛЕВ в дозе 200 мг/кг вводили внутрибрюшинно (в/б) однократно через 48 ч ($n=6$) и однократно на 5–6-е сутки ($n=6$); ВК в дозе 30 мг/кг вводили в/б на протяжении развития ЭпиСт – в течение 6 сут ($n=6$).

При провокации ЭпиСт, вызванного введением ГМЦ, через 30 мин после введения нейротоксина однократно вводили ЛЕВ в дозе 200 мг/кг в/б ($n=6$) или ВК в дозе 100 мг/кг в/б ($n=6$); 6 крыс препараты не получали.

Результаты

Развитие ЭпиСт после аппликации кобальта сопровождалось постепенным нарастанием ЭпиА и изменением доминантных структур генерации разрядов. Анализ биоэлектрической активности в структурах мозга крыс (ипсиплатеральная кора, гипоталамус, гиппокамп) на I стадии развития ЭпиСт выявил образование очагов ЭпиА во всех исследуемых структурах с наибольшими числом и продолжительностью разрядов в ипсилатеральной коре и гиппокампе. Отмечено значительное опережение в возникновении ЭпиА в ипсилатеральной коре, что может свидетельствовать о формировании детерминантной (ведущей) структуры ЭпиА на I стадии развития ЭпиСт. ЭпиА в латеральном гипоталамусе и контрлатеральной коре была менее выражена.

На II стадии развития ЭпиСт по мере распространения ЭпиА формировались вторичные «зеркальные» и подкорковые эпилептические очаги. У крыс до получения препаратов (фон) формировался вторичный доминантный очаг в гиппокампе: увеличивалось число разрядов и их длительность в этой структуре, а также отмечена высокая разрядная активность в контрлатеральной коре. На II стадии развития ЭпиСт опережение в возникновении ЭпиА отмечено в контрлатеральной коре и гипоталамусе, что свидетельствует об изменении детерминантной структуры относительно I стадии (табл. 1). В итоге к 5–6-м суткам во всех исследуемых структурах мозга развился стойкий ЭпиСт с генерализованной ЭпиА. При сравнении спектров мощности всего диапазона волн показано, что на II стадии ЭпиСт по сравнению с I стадией статистически достоверно усили-

Таблица 1. Число и длительность разрядов ЭпиА у крыс на разных стадиях кобальтовой эпилепсии
Table 1. The number and duration of EpiA convulsions in rats at different stages of cobalt epilepsy

| Структура мозга / Brain Structure | I стадия / Stage I | | II стадия / Stage II | |
|--|--|--|--|--|
| | число разрядов за 1 мин / number of convulsions per minute | продолжительность разрядов, с / duration of convulsions, sec | число разрядов за 1 мин / number of convulsions per minute | продолжительность разрядов, с / duration of convulsions, sec |
| Кора ипсилатеральная / Ipsilateral cortex | 16,7±0,6 | 3,0±0,1 | 15,2±1,8 | 2,6±0,3 |
| Кора контрлатеральная / Contralateral cortex | 15,2±1,1 | 2,4±0,4 | 20,4±1,6* | 3±0,3 |
| Гиппокамп ипсилатеральный / Ipsilateral hippocampus | 18,4±1,0 | 2,5±0,2 | 22±1,3* | 2,6±0,2 |
| Гипоталамус ипсилатеральный / Ipsilateral hipotalamus | 16,2±1,7 | 2,1±0,3 | 17,2±1,7 | 2,4±0,2 |

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с I стадией (критерий Стьюдента)
Note: * $p < 0.05$ compared to stage I (Student's test)

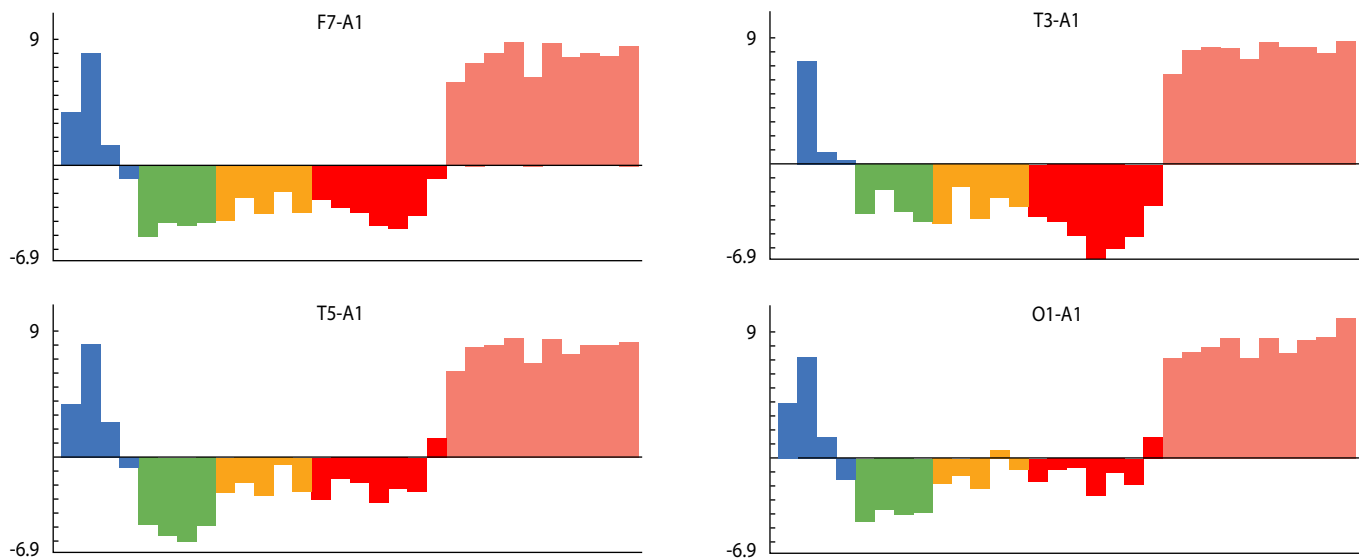


Рис. 1. Изменение спектров мощности в исследуемых структурах мозга II стадии развития ЭпиСт по сравнению с I стадией
F7-A1 – ипсилатеральная кора; T3-A1 – контрлатеральная кора; T5-A1 – гипоталамус; O1-A1 – гиппокамп. Синие столбики – θ -волны, зеленые – низкочастотные θ -волны, оранжевые – высокочастотные θ -волны, красные – низкочастотные β -волны, коралловые – высокочастотные β -волны. Оси ординат – изменение активности спектра волн относительно значений I стадии ЭпиСт, взятых за 100%, посчитанных по критерию t Стьюдента ($p < 0,05$ при $t > 2$; $p < 0,01$ при $t > 2,6$)

Fig. 1. The change of spectral power in the studied structures of the brain in the stage II of SE development in comparison with the stage I of SE
F7-A1 – ipsilateral cortex; T3-A1 – contralateral cortex; T5-A1 – hypothalamus; O1-A1 – hippocampus. Blue bars – θ -waves; green bars – low-frequency θ -waves; orange bars – high-frequency θ -waves; red bars – low-frequency β -waves; coral bars – high-frequency β -waves. The ordinate axes: the change in the activity of the wave spectrum relative to the values of the I stage of the SE, taken as 100%, calculated according to the Student's test ($p < 0.05$ for $t > 2$; $p < 0.01$ for $t > 2.6$)

вается спектральная мощность δ -ритма и высокочастотной β -активности при одновременном снижении θ -ритма и низкочастотной β -активности во всех исследуемых структурах (рис. 1).

На I стадии развития ЭпиСт ЛЕВ снижал число ($p \leq 0,08$) и длительность разрядов ЭпиА ($p \leq 0,07$) в ипсилатеральной коре – доминантном первичном очаге (рис. 2). В остальных исследуемых структурах мозга значимых изменений выраженности ЭпиА при введении ЛЕВ не наблюдалось. На II стадии развития ЭпиСт при введении ЛЕВ разрядная ЭпиА снижалась во всех исследуемых структурах мозга. Наиболее

выраженное действие ЛЕВ оказывал на гиппокамп, максимально снижая в данной структуре проявления разрядной ЭпиА (число разрядов – в 1,9 раза и их длительность – в 2,5 раза). В остальных структурах подавление генерализованной пароксизмальной активности было одинаковым. Кроме того, спектральный анализ ЭЭГ-записи крыс, получивших ЛЕВ, показал снижение δ -активности и появление регулярного θ -ритма с преобладанием его в гиппокампе, что является показателем нормализации биоэлектрической активности мозга крыс с кобальтовой эпилепсией на 5–6-е сутки развития ЭпиСт. Таким образом, ЛЕВ практически не влияет на I стадию развития ЭпиСт, оказывая лишь сла-

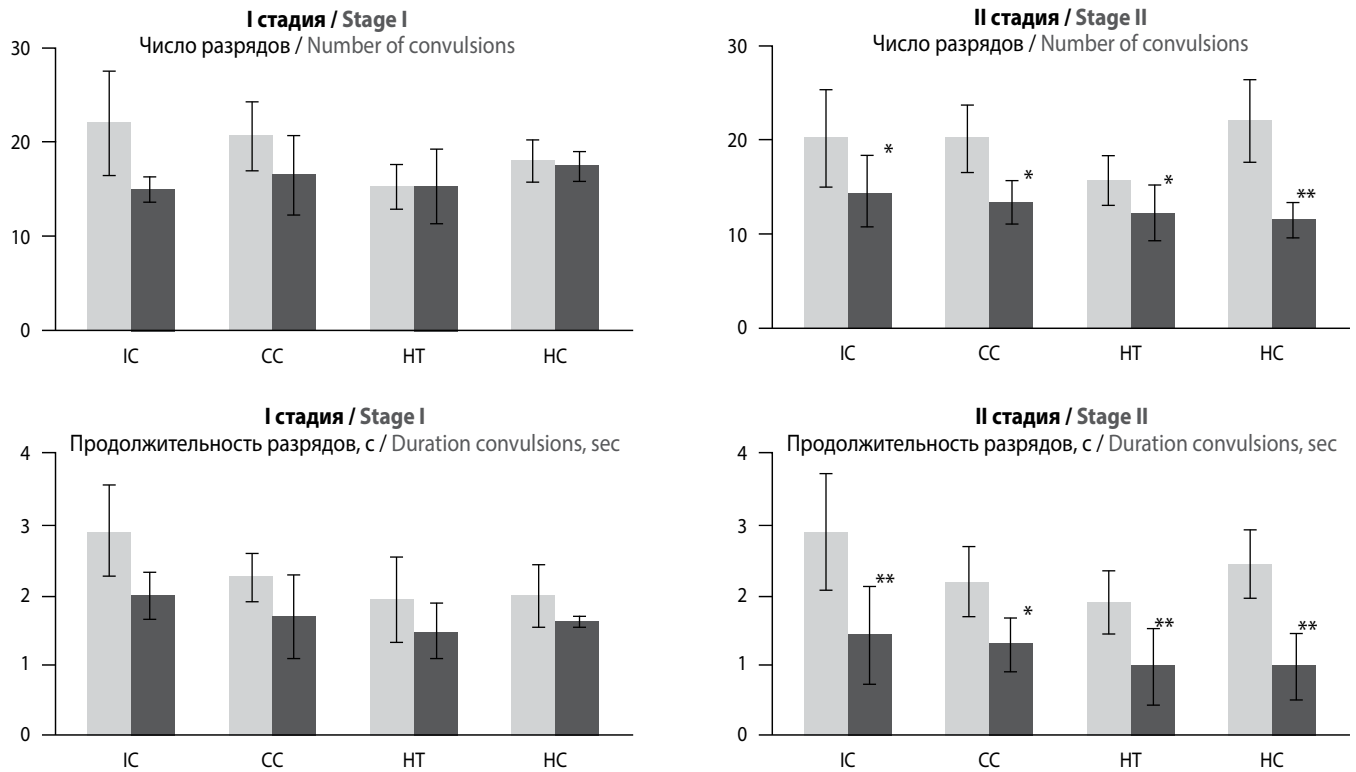


Рис. 2. Влияние ЛЕВ (200 мг/кг; темные столбики) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на I и II стадиях формирования ЭпиСт. Здесь и на рис. 3, 4: IC – ипсилатеральная кора; CC – контрлатеральная кора; HT – гипоталамус; HC – гиппокамп. Светлые столбики – контроль. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем (критерий Стьюдента)

Fig. 2. The effect of levetiracetam (200 mg/kg, dark bars) regarding the number and duration of convulsive discharges in brain structures of rats with cobalt-induced epileptogenic focus in I and II stages of SE formation. Here and in figs. 3, 4: IC – ipsilateral cortex; CC – contralateral cortex; HT – hypothalamus; HC – hippocampus. Light bars – control. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with the control (Student's test)

бое воздействие на ипсилатеральную кору, и значительно подавляет ЭпиА на II стадии развития ЭпиСт с преимущественным воздействием на гиппокамп (рис. 2).

На 2–3-и сутки формирования кобальтового эпилептогенного очага введение ВК приводило к заметному сокращению числа и длительности разрядов ЭпиА в ипсилатеральной коре и гипоталамусе. Число разрядов и их длительность в гиппокампе были сопоставимы с данными показателями 1-х суток. Анализ временных характеристик ЭпиА показал, что раньше всего разряды возникают в электрокортикограммах ипсилатеральной коры, что свидетельствует о ведущей роли данной структуры в развитии ЭпиА в этот период (рис. 3).

К 5–6-м суткам развития ЭпиСт сохранялась ведущая роль ипсилатеральной коры в возникновении ЭпиА, регистрируемая по времени их возникновения, в то время как число и длительность разрядов превалировали в контрлатеральной коре. ВК в данный период вызывал значительное уменьшение числа разрядов во всех исследуемых структурах. Наиболее резистентным к действию препарата оказался очаг ЭпиА в сенсомоторной области коры контрлатерального полушария. Анализ временных характеристик возникновения ЭпиА показал, что под влиянием ВК в дозе 30 мг/кг на протяжении всего эксперимента (с 1-х по 6-е сутки развития ЭпиСт) отмечалось запаздывание в возникновении ЭпиА в электрограммах гипоталамуса по сравнению с корой и гиппокампом (рис. 3).

В течение 30 мин после введения ГМЦ ЭпиА во всех исследуемых структурах резко усиливалась: число разрядов повышалось в 2–3 раза. Длительность разрядов ЭпиА увеличивалась постепенно, вплоть до появления высокоамплитудных продолжительных (10–15 с) повторяющихся разрядов, которые сопровождалась вторично-генерализованными тонико-клоническими судорогами. Среди моторно-поведенческих реакций выделялись фокальные подергивания, сложные моторные комплексные движения – генерализованные клонические судороги с потерей рефлекса переворачивания. По окончании приступов более 50% животных погибали. Анализ временных характеристик ЭпиА показал синхронность возникновения приступов ЭпиА во всех структурах с незначительным преобладанием гипоталамуса (рис. 4).

Динамика изменения судорожной ЭпиА после введения ВК (100 мг/кг) линейно зависела от времени введения препарата. Через 50 мин после введения ВК во всех исследуемых структурах достоверно снижалась только продолжительность разрядов, тогда как уменьшение числа разрядов наблюдалось только в гиппокампе. Значительное статистически значимое подавление ЭпиА (числа и продолжительности разрядов) относительно фоновых значений с ГМЦ отмечено через 3 ч после введения препарата с максимальным эффектом в гипоталамусе (в 28 раз) и контрлатеральной коре (в 27 раз). Наряду со снижением пароксизмальной активности после введения ВК моторные проявления ЭпиСт подавлялись

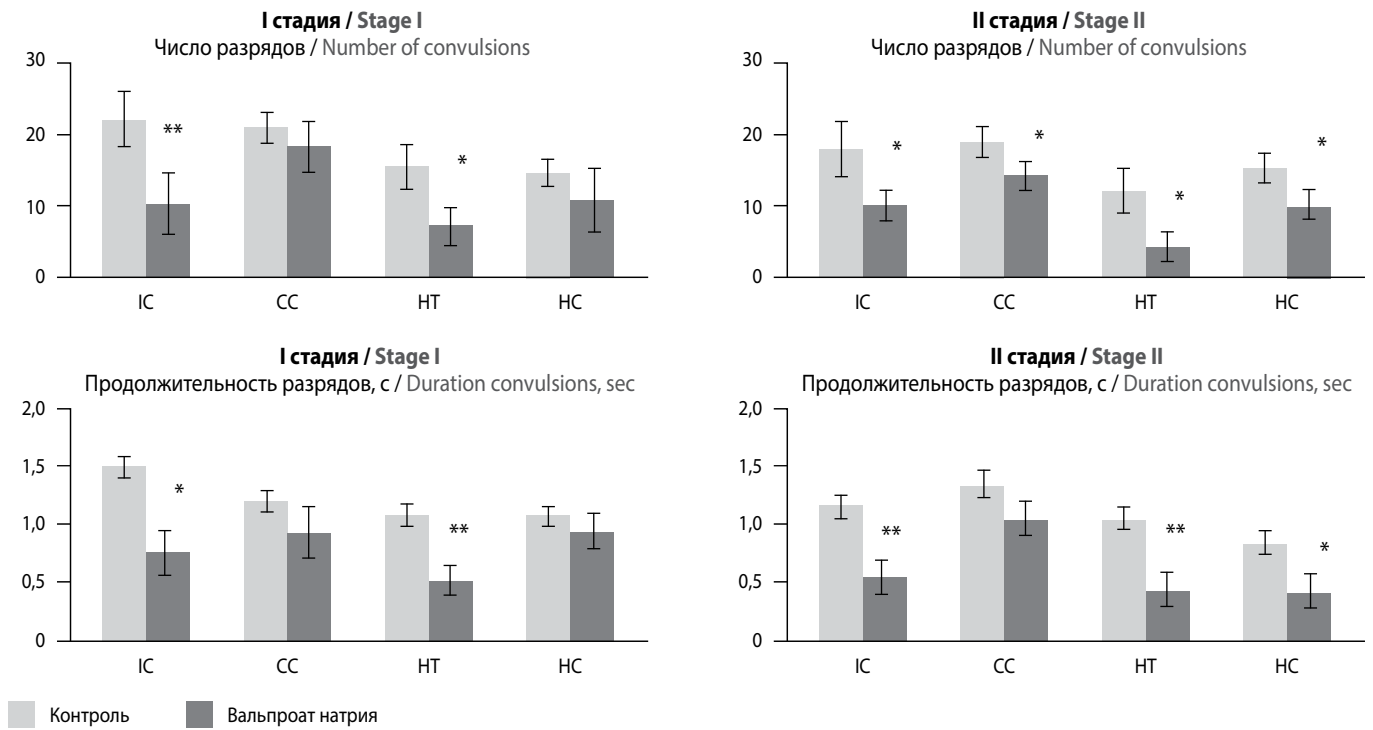


Рис. 3. Влияние ВК (30 мг/кг; темные столбики) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальтиндуцированным эпилептогенным очагом на I и II стадиях формирования ЭпиСт

Fig. 3. Effect of valproic acid (30 mg/kg, dark bars) regarding the number and duration of convulsive discharges in brain structures of rats with cobalt-induced epileptogenic focus in stages I and II of SE formation

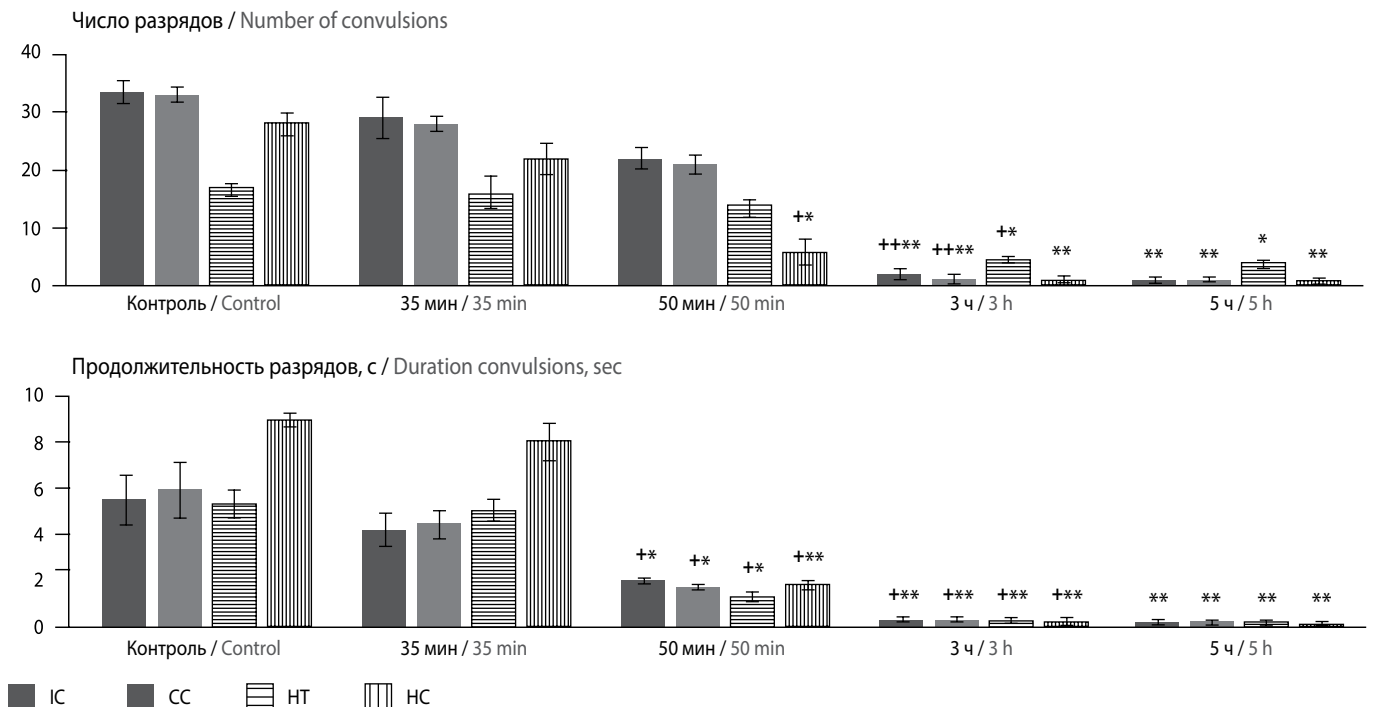


Рис. 4. Влияние ВК в дозе 100 мг/кг на количество и продолжительность судорожных разрядов ЭпиА в электрограммах структур мозга крыс с ГМЦ-индуцированным ЭпиСт.

⁺ $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим интервалом (критерий Стьюдента)

Fig. 4. The effect of valproic acid in a dose of 100 mg/kg regarding the number and duration of convulsive discharges of EpiA in the electrograms of brain structures of rats with homocysteine-induced SE.

⁺ $p < 0.05$ compared to the previous interval (Student's test)

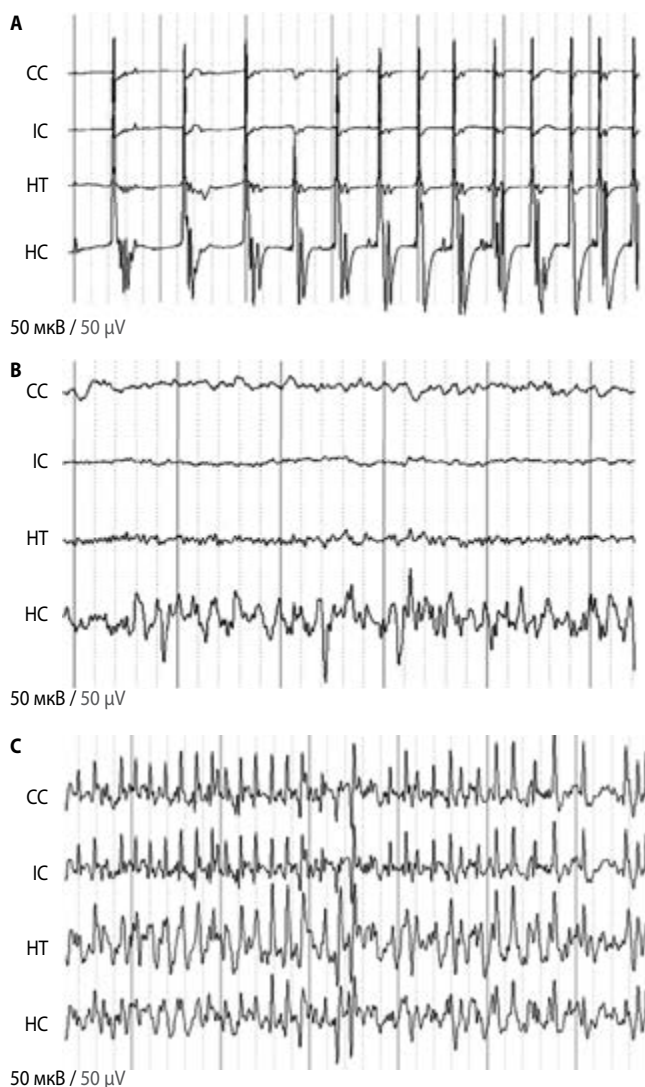


Рис. 5. Электрограммы структур мозга крыс с ЭпиСт, индуцированным ГМЦ, до (А) и после введения ВК (В) и ЛЕВ (С)

Fig. 5. Electrograms of brain structures of rats with homocysteine-induced SE before (A) and after administration of valproic acid (B) and levetiracetam (C)

у 71% животных. Через 5 ч после введения ВК в контралатеральной коре происходило еще большее подавление ЭпиА относительно фоновых значений с ГМЦ – снижение числа разрядов в 33 раза. Однако в гиппокампе ВК снижала число разрядов только в 4 раза, оказывая таким образом наименьшее влияние на данную структуру (рис. 4, 5).

ЛЕВ (200 мг/кг) на фоне развившегося ЭпиСт, вызванного введением ГМЦ, не приводил к снижению разрядной

ЭпиА и не уменьшал выраженность моторных проявлений. На электрограммах всех исследуемых структур регистрировались синхронные билатеральные разряды медленных волн с заостренными вершинами (рис. 5).

Обсуждение

Исследования влияния ВК и ЛЕВ на эпилептиформную активность крыс с кобальт-индуцированным очагом позволили установить значительные различия в подавлении ЭпиА на разных стадиях формирования ЭпиСт. ЛЕВ, согласно современным представлениям о механизме его действия, оказывал подавляющее влияние на пароксизмальную активность мозга крыс только в условиях развившегося ЭпиСт. Эффект его в максимальной выраженной степени проявился на II стадии развития ЭпиСт в гиппокампе, что выражалось в значительном снижении ЭпиА в данной структуре и появлении регулярного θ -ритма. ВК (30 мг/кг) значительно уменьшала ЭпиА в ипсилатеральной коре, гиппокампе и гипоталамусе как на I, так и на II стадии развития ЭпиСт. Наиболее выраженный эффект ВК оказывала на первичный корковый очаг, подавляя число и продолжительность разрядов ЭпиА. На II стадии развития ЭпиСт ВК значительно снижала выраженность судорожной активности в гипоталамусе. Наименьшее влияние ВК оказывала на очаг ЭпиА в сенсомоторной области коры контралатерального полушария.

При моделировании ЭпиСт с помощью введения ГМЦ крысам с кобальт-индуцированным очагом наибольшее количество разрядов ЭПА отмечено в ипси- и контралатеральной коре, а их наибольшая длительность – в электрограммах гипоталамуса, что свидетельствует о значительной роли гипоталамуса в развитии ЭпиСт [28]. На фоне развернутого ЭпиСт ЛЕВ (200 мг/кг) был неэффективен, он не устранял проявления пароксизмальной активности и не защищал от гибели животных, тогда как ВК (100 мг/кг) снижала выраженность пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах, особенно в коре (ипси- и контралатеральной – в 33 раза) и гипоталамусе (в 28 раз), что сопровождалось подавлением генерализованных моторных проявлений и уменьшением гибели животных.

Таким образом, на модели фокальной кобальт-индуцированной эпилепсии показано, что лидирующей структурой-мишенью ЛЕВ (леветинола) является гиппокамп – одна из ведущих структур эпилептической системы, что, по-видимому, определяет его эффективность при резистентных судорожных состояниях. В то время как эффект ВК (депакина хроно) проявляется через ингибирующее влияние на корковые очаги эпилептической активности и гипоталамус, что, возможно, является определяющим в ее способности подавлять эпилептический статус.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Чикина Е.С. и др. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. *Качественная клиническая практика* 2004; 4(Спец. выпуск): 89.
2. WHO. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health. Social and public knowledge implications. 2 February 2015.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.; 2010; 720 с.
4. Vreugdenhil M., Wadman W.J. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis. *Epilepsia* 1999; 40: 1512–1522. PMID: 10565577.
5. Ueda Y., Willmore L.J. Molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins by valproic acid in rat hippocampus during epileptogenesis. *Exp Brain Res* 2000; 133: 334–339. PMID: 10958523
6. Wakita M., Kotani N., Kogure K., Akaike N. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn²⁺-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 348: 246–259. PMID: 24259680.
7. Gillard M., Fuks B., Michel P. et al. Binding characteristics of [3H]ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 2003; 478: 1–910.1016. PMID: 14555178.
8. Gillard M., Chatelain P., Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol.* 2006; 536:102–810. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.02.022. PMID: 16556440.
9. Lynch B.A., Lambeng N., Nocka K., Kensel-Hammes P. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 9861–9866. DOI: 10.1073/pnas.0308208101. PMID: 15210974.
10. Angehagen M., Margineanu D.G., Ben-Menachem E. et al. Levetiracetam reduces caffeine-induced Ca²⁺ transients and epileptiform potentials in hippocampal neurons. *Neuroreport.* 2003; 14: 471–475 DOI: 10.1097/01.wnr.0000059774.23521.b7. PMID: 12634506.
11. Carunchio I., Pieri M., Ciotti M.T. et al. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia.* 2007; 48: 654–662. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00973.x. PMID: 17284293.
12. Cataldi M., Lariccia V., Secondo A. et al. The antiepileptic drug levetiracetam decreases the inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent [Ca²⁺] increase induced by ATP and bradykinin in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 313: 720–730. DOI: 10.1124/jpet.104.079327. PMID: 15644427.
13. Klitgaard H. Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? *Epilepsia* 2001; 42: 13–18. PMID: 11564119.
14. Palma E., Ragozzino D., Di Angelantonio S. et al. The antiepileptic drug levetiracetam stabilizes the human epileptic GABA receptors upon repetitive activation. *Epilepsia.* 2007; 48: 1842–1849. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01131.x. PMID: 17521347.
15. Rigo J.M., Hans G., Nguyen L. et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol.* 2002; 136: 659–672. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704766. PMID: 12086975.
16. Wakita M., Kotani N., Kogure K., Akaike N. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn²⁺-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 348: 246–259. DOI: 10.1124/jpet.113.208751. PMID: 24259680.
17. Margineanu D.G., Wulfert E. ucb L059, a novel anticonvulsant, reduces bicuculline-induced hyperexcitability in rat hippocampal CA3 *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1995; 286: 321–325. PMID: 8608796.
18. Birnstiel S., Wulfert E., Beck S.G. Levetiracetam (ucb LO59) affects *in vitro* models of epilepsy in CA3 pyramidal neurons without altering normal synaptic transmission. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1997; 356: 611–618. PMID: 9402041.
19. Авакян Г.Н., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А. и др. Влияние карбамазепина на структурно функциональные связи в развитии эпилептической системы. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2002; 2: 7–10.
20. Bregman F., Le Saux S., Trottier P. et al. Chronic cobalt-induced epilepsy: noradrenaline ionophoresis and adrenoceptor binding studies in the rat cerebral cortex. *J. Neural Transmission.* 1985; 63: 109–118.
21. Воронина Т.А., Стойко М.И., Неробкова Л.Н. и др. Анализ влияния фенитоина на распространение судорог и эпилептический статус, вызванный нейротоксином гомоцистеином тиолактоном у крыс с кобальтовой эпилепсией. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2002; 65(1): 15–18.
22. Walton N.Y., Treiman D.M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res* 1990; 5: 165–168. PMID: 2328717.
23. Walton N.Y., Treiman D.M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res* 1992; 12: 199–205. PMID: 1396545.
24. Walton N.Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D.M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res* 1996; 24: 19–28. PMID: 8800632.

References

1. Belousov Yu.B., Belousov D.Yu., Chikina E.S. [Research of medical and social problems of epilepsy in Russia]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2004; 4 (Special Issue): 89. (In Russ.)
2. WHO. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health. Social and public knowledge implications. 2 February 2015.
3. Karlov V.A. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow; 2010; 720 p. (In Russ.)
4. Vreugdenhil M., Wadman W.J. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis. *Epilepsia* 1999; 40: 1512–1522. PMID: 10565577.
5. Ueda Y., Willmore L.J. Molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins by valproic acid in rat hippocampus during epileptogenesis. *Exp Brain Res* 2000; 133: 334–339. PMID: 10958523
6. Wakita M., Kotani N., Kogure K., Akaike N. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn²⁺-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 348: 246–259. PMID: 24259680.
7. Gillard M., Fuks B., Michel P. et al. Binding characteristics of [3H]ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 2003; 478:1–910.1016. PMID: 14555178.
8. Gillard M., Chatelain P., Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol.* 2006; 536: 102–810. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.02.022. PMID: 16556440.
9. Lynch B.A., Lambeng N., Nocka K., Kensel-Hammes P. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 9861–9866. DOI: 10.1073/pnas.0308208101. PMID: 15210974.
10. Angehagen M., Margineanu D.G., Ben-Menachem E. et al. Levetiracetam reduces caffeine-induced Ca²⁺ transients and epileptiform potentials in hippocampal neurons. *Neuroreport.* 2003; 14: 471–475 DOI: 10.1097/01.wnr.0000059774.23521.b7. PMID: 12634506.
11. Carunchio I., Pieri M., Ciotti M.T. et al. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia.* 2007; 48: 654–662. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00973.x. PMID: 17284293.
12. Cataldi M., Lariccia V., Secondo A. et al. The antiepileptic drug levetiracetam decreases the inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent [Ca²⁺] increase induced by ATP and bradykinin in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 313: 720–730. DOI: 10.1124/jpet.104.079327. PMID: 15644427.
13. Klitgaard H. Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? *Epilepsia* 2001; 42: 13–18. PMID: 11564119.
14. Palma E., Ragozzino D., Di Angelantonio S. et al. The antiepileptic drug levetiracetam stabilizes the human epileptic GABA receptors upon repetitive activation. *Epilepsia.* 2007; 48: 1842–1849. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01131.x. PMID: 17521347.
15. Rigo J.M., Hans G., Nguyen L. et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol.* 2002; 136: 659–672. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704766. PMID: 12086975.
16. Wakita M., Kotani N., Kogure K., Akaike N. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn²⁺-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 348: 246–259. DOI: 10.1124/jpet.113.208751. PMID: 24259680.
17. Margineanu D.G., Wulfert E. ucb L059, a novel anticonvulsant, reduces bicuculline-induced hyperexcitability in rat hippocampal CA3 *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1995; 286: 321–325. PMID: 8608796.
18. Birnstiel S., Wulfert E., Beck S.G. Levetiracetam (ucb LO59) affects *in vitro* models of epilepsy in CA3 pyramidal neurons without altering normal synaptic transmission. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1997; 356: 611–618. PMID: 9402041.
19. Avakyan G.N., Nerobkova L.N., Voronina T.A. et al. [Effect of carbamazepine on structurally functional connections in the development of the epileptic system]. *Eksp Klin Farmakol* 2002; 2: 7–10. (In Russ.)
20. Bregman F., Le Saux S., Trottier P. et al. Chronic cobalt-induced epilepsy: noradrenaline ionophoresis and adrenoceptor binding studies in the rat cerebral cortex. *J. Neural Transmission.* 1985; 63: 109–118.
21. Voronina T.A., Stoiko M.I., Nerobkova L.N. et al. [Investigation of the effect of fenitoin on the development of homocysteine induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy]. *Eksp Klin Farmakol* 2002; 65: 15–18. (In Russ.)
22. Walton N.Y., Treiman D.M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res* 1990; 5: 165–168. PMID: 2328717.
23. Walton N.Y., Treiman D.M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res* 1992; 12: 199–205. PMID: 1396545.
24. Walton N.Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D.M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res* 1996; 24: 19–28. PMID: 8800632.

25. Воронина Т.А., Неробкова Л. Н. *Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ*. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.; 2012: 235–250.
26. Буреш Дж., Петрань М., Захар Д. Электрофизиологические методы исследования в биологии. М.; 1964: 551.
27. Walton N.Y., Treiman D.M. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D, L-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Res* 1988; 2: 79–86. PMID: 3197690.
28. Авакян Г.Г. Клинико-нейрофизиологическое изучение комбинаций новых форм антиконвульсантов и антиоксиданта у больных эпилепсией с вторично-генерализованными приступами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011.

25. Voronina T.A., Nerobkova L.N. *Metodicheskiye ukazaniya po izucheniyu protivosudorozhnoy aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv*. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Methodical instructions on the study of anticonvulsant activity of pharmacological substances. A guide to preclinical drug research]. Moscow; 2012: 235–250. (In Russ.)
26. Buresh J., Petran M., Zahar D. *Elektrofiziologicheskiye metody issledovaniya v biologii* [Electrophysiological methods of research in biology]. Moscow; 1964: 551. (In Russ.)
27. Walton N.Y., Treiman D.M. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D, L-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Res* 1988; 2: 79–86. PMID: 3197690.
28. Avakyan G.G. [Clinico-neurophysiological study of combinations of new forms of anticonvulsant and antioxidant in patients with epilepsy with secondary generalized attacks: Author's Abstract of PhD Thesis]. Moscow; 2011. (In Russ.)

Информация об авторах: Литвинова Светлана Александровна – к.б.н., в.н.с. лаб. психофармакологии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия;
Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., асс. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
Воронина Татьяна Александровна – д.м.н., проф., рук. лаб. психофармакологии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия;
Гайдуков Игорь Олегович – асп. НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия;
Неробкова Любовь Николаевна – к.б.н., с.н.с. лаб. психофармакологии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия;
Кутепова Инга Сергеевна – асп. НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия;
Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Information about the authors: Svetlana A. Litvinova, PhD, leading researcher, Laboratory of psychopharmacology, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Georgii G. Avakyan, PhD, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
Tat'yana A. Voronina, D. Sci. (Med.), Prof., head of the Laboratory of psychopharmacology, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Igor' O. Gaydukov, PhD student, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Lyubov' N. Nerobkova, PhD, senior researcher, Laboratory of psychopharmacology, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Inga S. Kutepova, PhD student, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;
Gagik N. Avakyan, D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Теоретическое обоснование классических методов двигательной реабилитации в неврологии

К.И. Устинова¹, Л.А. Черникова², А.Е. Хижникова², А.Г. Пойдашева², Н.А. Супонева², М.А. Пирадов²

¹Центральный мичиганский университет, Маунт-Плезант, США;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Авторы рассматривают этапы исторического формирования различных теорий двигательного контроля: от рефлекторной до системной. Эти теории были положены в основу практических методов и подходов двигательной реабилитации больных с неврологическими заболеваниями и травмами. В настоящее время общепризнанным является метод целенаправленного обучения, основывающийся на системных теориях двигательного контроля, одним из основных принципов которого является зависимость движения от параметров и условий выполняемого двигательного задания. Представленные в обзоре реабилитационные методы и подходы не являются взаимоисключающими, а взаимно дополняют друг друга. Именно поэтому исследование эффективности отдельно взятого реабилитационного метода не всегда дает значимые результаты. Различные реабилитационные методы и подходы должны использоваться в комплексе при лечении неврологических больных. При этом относительный вес отдельных методов, используемых в реабилитации каждого конкретного больного, может варьировать в зависимости от сохранности его двигательных функций и многих других факторов, которые необходимо принимать во внимание при планировании восстановительных мероприятий.

Ключевые слова: теории двигательного контроля, двигательная реабилитация, методы.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80, ФГБНУ НЦН. E-mail: luda_cher44@mail.ru. Черникова Л.А.

Для цитирования: Устинова К.И., Черникова Л.А., Хижникова А.Е., Пойдашева А.Г., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Теоретическое обоснование классических методов двигательной реабилитации в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(3): 54–60.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.7

Theoretical basis for classical methods of motor rehabilitation in neurology

Ksenia I. Ustinova¹, Lyudmila A. Chernikova², Anastasia E. Khizhnikova², Alexandra G. Poydasheva², Natalia A. Suponeva², Michael A. Piradov²

¹Central Michigan University, Mount Pleasant, USA;

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Authors review the milestones of the historical formation of various theories of motor control, from the reflex to the system model. These theories form the basis for the methods and approaches of motor rehabilitation of patients with neurological diseases and injuries. The task-oriented approach, based on systemic theories of motor control, is now generally accepted. One of its main fundamentals is the dependence of movement on parameters and conditions of the motor under performance. Rehabilitation methods and approaches presented in this paper are not mutually exclusive, but supportive. This is the reason why the study of effectiveness of a particular rehabilitation method does not always yield valuable results. Various rehabilitation methods and approaches should be combined in the treatment of neurological patients. Moreover, relative contribution of individual methods into the rehabilitation of each patient may vary depending on the safety of his or her motor functions and many other factors that are to be taken into account when planning rehabilitative activities.

Keywords: theories of motor control, motor rehabilitation, methods.

For correspondence: 2125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye Sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: luda_cher44@mail.ru. Chernikova L.A.

For citation: Ustinova K.I., Chernikova L.A., Khizhnikova A.E., Poydasheva A.G., Suponeva N.A., Piradov M.A. [Theoretical basis for classical methods of motor rehabilitation in neurology]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 54–60. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.7

В настоящее время нейрореабилитация как дисциплина обладает достаточно большим арсеналом средств и методов, направленных на восстановление двигательных функций у больных с различными неврологическими заболеваниями. Однако, несмотря на видимое разнообразие, большинство методов основываются всего на нескольких теориях двигательного контроля. Эти теории отражают абстрактные идеи и взгляды на организацию и выполнение произвольных и непроизвольных движений человека, а также рассматривают роль отдельных центральных и периферических нервных структур в организации движения и параметры, контролируемые данными структурами.

Двигательные теории

Условно двигательные теории могут быть подразделены на три основные группы: рефлекторную, иерархическую и системную [1].

Рефлекторная теория двигательного контроля была сформулирована одной из первых. Основы знаний о рефлекторном, т.е. ответном принципе деятельности мозга, были заложены французским ученым Р. Декартом еще в XVII в. Наибольшее значение имели его представления о рефлекторном механизме взаимоотношений организма с окружающей средой. Однако основоположником теории рефлекторной деятельности мозга считается И.М. Сеченов, который впервые высказал мысль о том, что все акты сознательной и бессознательной жизни являются ответными реакциями. В своей работе «Рефлексы головного мозга», впервые опубликованной в 1863 г. [2], он аргументированно доказал, что психическая деятельность человека и животных осуществляется по механизму рефлекторных реакций, которые происходят в головном мозге, включая формирование поведения и мышление.

Теоретические изыскания И.М. Сеченова послужили основой для формирования учения И.П. Павлова о высшей нервной деятельности. Разработанная им теория врожденных и условных рефлексов расширила научное понимание роли коры большого мозга как материального субстрата психики. И.П. Павлов сформулировал рефлекторную теорию работы головного мозга, которая основывается на трех принципах: причинности, структурности, единстве анализа и синтеза [3].

Параллельно рефлекторная теория двигательного контроля развивалась английским физиологом и Нобелевским лауреатом С.С. Sherrington. В 1897 г. он ввел понятие о синапсе и сформулировал принципы нейронной организации рефлекторной дуги [4]. С.С. Sherrington одним из первых подчеркнул важность сенсорного входа в контроле движения и рассматривал двигательное поведение интактного организма в качестве рефлекторной цепной реакции, в которой ответ на один стимул является стимулом для следующей ответной реакции [5, 6].

Дальнейшие исследования рефлекторной теории двигательного контроля привели к выводу, что высшие мозговые центры выполняют управляющую роль относительно ниже расположенных центров. Одним из первых эту идею высказал английский врач J.H. Jackson еще в 1897 г. [7]. В 1920-х гг. немецкий физиолог R. Magnus сформулировал *иерархическую модель двигательного контроля* [8]. В ее основу была положена последовательность развития моторных центров

человека согласно принципу иерархии – от нижележащих отделов или уровней (например, спинного мозга) к вышележащим (например, ассоциативным областям коры головного мозга), и деградации в обратном порядке – от выше- к нижележащим в результате старения или заболевания. Таким образом, теория подчеркивает иерархичность двигательной организации человека, где каждый вышележащий уровень осуществляет управление функциями нижележащего отдела.

Наряду с иерархической теорией организации движений развивались системные модели двигательного контроля, большое значение в развитии которых сыграли достижения в области биомеханики и поведенческой психологии. Эти модели подчеркивали равную значимость любого уровня нервной системы, который может влиять как на низшие, так и на высшие уровни в зависимости от поставленной двигательной задачи.

Среди *системных теорий* прежде всего следует остановиться на *теории управления движениями* Н.А. Бернштейна [9, 10]. Согласно этой теории успешность выполнения движения определяется не только эфферентными моторными командами, посылаемыми к мышцам, но и афферентными сигналами о достигнутых результатах, восходящими от органов чувств. На основании такой сенсорной информации последующие моторные команды изменяются, и происходит процесс корректирования движений, в котором между мозгом и исполнительными органами существует не только прямая, но и непрерывная обратная связь.

Н.А. Бернштейн не отрицал тот факт, что для построения движений различной сложности команды отдаются на различных уровнях (иерархических этажах) нервной системы. Однако, согласно его представлениям, любой уровень может быть основным управляющим уровнем. Так, например, контроль синхронных реципрокных движений рук и ног составляет основу движения при плавании и осуществляется на уровне локомоторных центров ствола головного мозга. Это движение не требует такой же точностной координации движений пальцев рук, как, например, при выражении зрительных образов на бумаге посредством рисования, которое, в свою очередь, невозможно без участия ассоциативных областей коры головного мозга.

При автоматизации движений функции управления передаются на более низкий (неосознаваемый) уровень, где происходит так называемое «повторение без повторения». Суть этого феномена заключается в том, что при повторении одного и того же движения (например, шагов при ходьбе или бега), несмотря на один и тот же конечный результат (одинаковая длина, время выполнения и т.п.), путь работающей конечности и напряжения мышц в чем-то различны. Параметры движения оптимизируются в зависимости от условий выполнения движения или окружающей среды, и это означает, что последние являются основными факторами, определяющими движения. Н.А. Бернштейн утверждал, что для выполнения плавного и эффективного произвольного движения система должна решить проблему излишества параметров движения или степеней свободы, возникающей при взаимодействии множества двигательных систем и доступных для выполнения данного конкретного движения. Ключевыми функциями центральной нервной системы (ЦНС) Н.А. Бернштейн видел контроль избыточности степеней свободы движения, стремление к их минимизации и ограничение числа занятых независи-

мых элементов движения. Минимизация степеней свободы должна происходить путем объединения этих независимых элементов в синергии — двигательные паттерны, которые записываются и контролируются на различных уровнях ЦНС и варьируются в зависимости от характеристики обучающегося, а также компонентов поставленной двигательной задачи и окружающей среды [11].

Позже теория Н.А. Бернштейна продолжила свое развитие в рамках *принципа избыточности*, сформулированного I.M. Gelfand и M.L. Latash [12, 13]. В отличие от идей Н.А. Бернштейна, который предполагал, что синергия используется нервной системой для оптимизации выполнения задания, согласно «принципу избыточности» синергия применяется для обеспечения гибкости и вариативности выполнения двигательной задачи. Таким образом, множество синергий обеспечивает как стабилизацию при пертурбации, так и гибкость при решении конкурентных задач [14, 15].

Близкой идеям Н.А. Бернштейна оказалась и *теория функциональной системы*, предложенная П.К. Анохиным [16, 17], согласно которой физиологическую основу любой деятельности составляют не отдельные рефлексы, а сложная система, которая обеспечивает выполнение целенаправленного действия. Эта система возникает только для выполнения определенной задачи или определенной функции, и поэтому названа функциональной. Возникнув на основе учения об условных рефлексах И.П. Павлова, теория функциональных систем явилась его творческим развитием. Вместе с тем в процессе развития теория функциональных систем вышла за рамки классической рефлекторной теории и оформилась в самостоятельный принцип организации физиологических функций.

Функциональная система имеет отличную от рефлекторной дуги циклическую динамическую организацию, вся деятельность составляющих компонентов которой направлена на обеспечение различных приспособительных результатов, полезных для организма и для его взаимодействия с окружающей средой и себе подобными. Любая функциональная система, согласно представлениям П.К. Анохина, имеет принципиально однотипную организацию и включает следующие общие, притом универсальные для разных функций периферические и центральные узловые механизмы:

- полезный приспособительный результат как ведущее звено функциональной системы;
- рецепторы результата;
- обратную афферентацию, поступающую от рецепторов результата в центральные образования функциональной системы;
- центральную архитектуру, представляющую избирательное объединение функциональной системой нервных элементов различных уровней;
- исполнительные соматические, вегетативные и эндокринные компоненты, включающие организованное целенаправленное поведение.

На рубеже 1970-х гг. получила большую популярность концепция генерализованных моторных программ R.A. Schmidt, также известная как *теория двигательных схем* [18], многие положения которой созвучны с теорией построения движений Н.А. Бернштейна и теорией функциональной системы П.К. Анохина. Эта теория двигательных схем сочетает некоторые аспекты рефлекторной и иерархической теорий контроля движения. Согласно этой

концепции генерализованные моторные программы сохраняются внутри ЦНС в качестве неких типовых шаблонов или заготовок. Когда наступает момент выполнить какое-то действие, основной шаблон уже существует в ЦНС, и он модифицируется по силе, времени, направлению движения в соответствии с требуемыми обстоятельствами. Подобно предыдущим исследователям, R.A. Schmidt предполагал, что моторные программы в ЦНС не содержат специфических двигательных паттернов, но включают общие схемы или шаблоны для определенного класса движений. Он предсказывал, что при обучении новым моторным программам индивидум обучается общему порядку двигательных схем, которые могут быть применимы в различных ситуациях.

Выделялось четыре вида информации, которая сохраняется в памяти после выполнения движения:

- характеристики ответа (такие параметры, как сила, направление и время);
- условия начала движения (позиция тела и вес предмета, с которым производят манипуляции);
- сенсорные последствия движения, т.е. как оно ощущалось, выглядело и звучало;
- результат движения в терминах как знание о результате.

Теория предполагает, что обучение зависит не только от масштабности, протяженности тренировки, но и от ее вариативности, и что вариативность практики (тренировки) может улучшить двигательное обучение. То есть с увеличением вариативности практики генерализованные моторные программы становятся более прочными, а двигательные схемы более адаптивными.

К системным теориям двигательного контроля также можно отнести *динамическую системную модель*, предложенную J.A.S. Kelso [19–21] и основанную на функциональной самоорганизации множественных подсистем, группирующихся вокруг значимой цели. Он показал на примере локомоции, как ритмическая активация мышц возникает в результате взаимодействия сенсорных систем двигательного аппарата со средой, а сам стимул к локомоции не является ритмическим. Изменение параметров стимула, например, частоты ритмической активации, может изменить параметры движения. Так, с увеличением частоты асинхронная локомоция (бег рысью у лошади) плавно переходит в синхронный галоп, т.е. с изменением параметра движения происходит динамическое изменение функциональной системы, управляющей движением.

Некоторые системные теории попытались ответить на вопрос о том, какой именно параметр контролируется нервной системой, тогда как в других данный вопрос не нашел ответа. Вопрос управляемого двигательного параметра также рассматривался в рамках *теорий моторного программирования*. Например, E.V. Evarts и соавт. [22–24] предположили, что моторная кора головного мозга содержит группы специфических мотонейронов, которые контролируют силу и скорость произвольного движения. Позже к этим параметрам добавилось направление движения [25]. Таким образом, двигательный контроль осуществляется посредством селекцией мотонейронов, программирующих движение в определенном направлении, с различной силой и скоростью.

В заключение следует отметить, что ни одна теория не являлась догмой в свое время, и каждая продолжала развиваться по мере накопления экспериментальных данных.

Более того, накопленные знания суммировались, систематизировались и были положены в основу создания практических методов и подходов двигательной реабилитации больных с неврологическими заболеваниями и травмами [26–28]. Нейрореабилитационные подходы могут быть направлены на различные составляющие двигательного восстановления, требовать разной степени активного участия больного в лечебном процессе и уровня сохранности его когнитивных функций. Объединяет эти методы тот факт, что все они в большой или меньшей степени имеют теоретическое обоснование в рамках одной или нескольких вышеупомянутых теоретических концепций. Основные положения и теоретические предпосылки некоторых, наиболее часто используемых реабилитационных подходов, детализируются далее.

Реабилитационные подходы

Одним из наиболее ранних реабилитационных подходов, сформировавшихся под влиянием идей С.С. Sherrington, можно считать использование *механизма сенсорных коррекций движения*. М.С. Rood в 1950-х гг. [29] предприняла попытку систематизировать наиболее часто используемые в нейрореабилитации приемы, направленные на стимуляцию или торможение спинальных рефлексов. Посредством стимуляции или торможения рефлекторной активности достигалась коррекция движений, позы или мышечного тонуса. Стимуляция мышечной активности осуществлялась посредством активации рефлексов на растяжение, тракции, вибрации или сближения концов прикрепления мышцы. Торможение, в свою очередь, достигалось медленным и длительным растяжением, например, спастичной мышцы, активацией сухожильных рефлексов, поглаживанием, а также применением тепла или холода. Эти приемы используются во время как активных, так и пассивных движений и поддержания статических поз. Целью применения сенсорных коррекций является облегчение движения, коррекция позы или положения, снижение или увеличение мышечного тонуса. Однако вероятность того, что вызванный на уровне спинного мозга рефлекс может существенно улучшить координацию или точность движений, например, парализованной руки у больного после инсульта, остается минимальной. Эти ограничения должны приниматься во внимание при использовании сенсорных коррекций в реабилитационных мероприятиях для больных с серьезными двигательными нарушениями.

Метод *проприоцептивной нервно-мышечной фасилитации* (ПНМФ) также основывается на рефлекторной теории двигательного контроля. Разработанный Н. Kabat и М. Knott [30], метод позже дополнялся и систематизировался многими клиницистами [31–34]. ПНМФ традиционно используется для силовой тренировки мышц и коррекции мышечного тонуса, что приводит к улучшению как пассивного, так и активного движения в суставах.

Метод ПНМФ включает следующие мануальные приемы стимуляции и торможения проприоцептивных рефлексов (фасилитации):

- применение максимального сопротивления в течение всего или части диапазона движения;
- предварительное растяжение пораженных мышц;
- одновременное вовлечение в движение более одного сустава (комплексные двигательные акты);
- повышение мышечной силы путем многократных сокращений;

- ритмические стабилизации мышц;
- медленные развороты.

В этой методике предусматривается использование быстрого растяжения мышц с целью усиления рефлекса на растяжение и тем самым облегчения или фасилитации движения. Приемы применяются во время движений конечности, а также туловища или таза согласно определенным диагональным паттернам, которые соответствуют врожденным мышечным синергиям. Метод не нашел широкого применения при спастических парезах, хотя отдельные его приемы используются для облегчения произвольной мышечной активности. С большим успехом метод применяется в спортивной медицине, а также для восстановления функционального объема движений и увеличения силы у пациентов после спинномозговой травмы, вялых парезов, а также после повреждения мягких тканей или инвазивных операций.

Параллельно с ПНМФ развивался *метод мышечного переобучения*, предложенный F.J. Kottke и B.S. Teigen в 1948 г. [35]. Этот метод предполагал выработку изолированных движений и тренировку отдельных мышц для получения в дальнейшем более сложных движений. Обязательными условиями при проведении такой гимнастики являются дозированное усилие, недопустимость утомления и постепенное увеличение нагрузок. Этот метод был создан в первую очередь для больных с последствиями полиомиелита. В отдельных случаях при совместном применении с электромиографической обратной связью [36, 37], робототехническими устройствами [38] метод мышечного переобучения оказался успешным также у больных с последствиями инсульта. В настоящее время метод мышечного переобучения находит наиболее широкое распространение в травматологии и часто используется совместно с функциональной нервно-мышечной стимуляцией и робототехническими устройствами.

Другим важным этапом в развитии реабилитационных технологий стала разработка К. Vobath и В. Vobath *метода мануальных коррекций*, известного также как *нейроразвивающая терапия* [39]. Эти авторы сформулировали свою концепцию на основе наблюдений за патологическим постуральным тонусом у детей с детским церебральным параличом. Метод удачно сочетал основные принципы рефлекторной и иерархической теорий двигательного контроля и стал известен как «искусство мануальной коррекции». Позже этот метод начали применять также в лечении взрослых с последствиями инсульта, используя иерархическую модель онтогенеза в качестве теоретического обоснования. Концепция предполагает, что если двигательные центры развиваются в процессе взросления индивидуума от низших к высшим, и по мере созревания высших центров управляющие функции низших центров замещаются, то и восстановление двигательных функций должно происходить в той же последовательности. Если следовать подобной онтогенетической иерархии, терапевтические манипуляции должны начинаться с простых рефлексов и движений, а затем постепенно переходить к более сложным координированным движениям и навыкам по мере восстановления или улучшения состояния пациента. К. Vobath и В. Vobath указывали, что невозможно выполнить движение правильно при неправильном положении тела или в случае значительной спастичности. Поэтому такие двигательные составляющие, как мышечный тонус и поза, контролирующиеся на низших уровнях ЦНС, должны

корректироваться в первую очередь. Затем корректируется само произвольное движение, желательно в процессе выполнения какой-либо функциональной задачи. Коррекция осуществляется в определенном порядке – от проксимальных сегментов тела к дистальным по отношению к тому сегменту или суставу, который является референтным, т. е. создающим основную проблему при движении. Авторы также неоднократно подчеркивали, что их метод должен постоянно совершенствоваться и обновляться по мере накопления новых знаний.

Следующий терапевтический подход, достойный внимания, был предложен М. Johnstone [40] специально для лечения больных после инсульта и основывался на тех же принципах, что и подход К. Bobath и В. Bobath. Особое внимание уделялось *нормализации постуральных рефлексов*. Центральной в этом подходе являлась развивающаяся последовательность контроля движений и контроль от проксимальных к дистальным отделам. Контроль спастичности рассматривался как предшественник успешной реабилитации и как первостепенная задача с первого дня лечения. Этот подход выполняется через использование таких техник, как шинирование под давлением и ритмическая стабилизация. Это позволяет индивидуумам оставаться активными при достижении и установлении требуемой позиции. Подход М. Johnstone чаще используется при восстановлении руки, чем другие техники.

Концепции сенсорной стимуляции, использование рефлекторных движений и мануальной коррекции были позже объединены в подходе к восстановлению больных после инсульта, предложенном S. Brunnstrom [41–44]. Автор предположила, что восстановление движений имеет тенденцию к стереотипности, как в природе, и выражается через измененный синергический контроль пораженной конечности. Такой подход стимулирует *развитие синергии в сибателях и разгибателях* в течение раннего восстановления таким образом, что при использовании соответствующей тренировки эта синергическая активность мышц может заменяться произвольными движениями. Основным методическим приемом является облегчение синергических и затем несинергических движений, используя рефлекторную активность и сенсорную стимуляцию. Спастичность в этом подходе рассматривается как основной критерий восстановления движений от синергических к несинергическим. Спастичность и патологические синергии тройного сгибания и разгибания верхней и нижней конечностей также были положены в основу классификации степени тяжести двигательных нарушений после инсульта (шкала Fugl–Meyer assessment of physical performance) [45].

Все вышеперечисленные методы в течение долгого времени являлись основой физической реабилитации больных с неврологическими нарушениями. Их общей особенностью было интенсивное применение техник мануальной коррекции и активное вовлечение инструктора по лечебной гимнастике, в то время как активное участие больного в процессе восстановления требовалось в меньшей

степени. Принципиально другим явился *метод целенаправленного обучения*, наиболее полно описанный и систематизированный австралийскими клиницистами J.H. Carr и R.B. Shepherd [46] и позже дополненный рядом авторов [47, 48]. Метод основывается на системных теориях двигательного контроля, одним из основных принципов которых является зависимость движения от параметров и условий выполняемого двигательного задания. Принципиальным отличием целенаправленного обучения от нейрооблегчающих методов, основанных, как правило, на рефлекторной и иерархических теориях, является минимальное использование мануальной коррекции. Основные теоретические положения, на которых строится этот подход, заключаются в следующем:

- выполнение двигательной задачи требует активного участия больного;
- двигательный контроль является упреждающим и постоянным; постуральный контроль и специфические активности конечностей являются взаимосвязанными;
- тренировка специфических двигательных задач приводит к способности выполнить задачу, которую следует практиковать в соответствующих условиях;
- сенсорный вход модулирует выполнение двигательных задач.

Поскольку целенаправленное обучение предполагает активное участие больного и минимальное вмешательство со стороны инструктора, метод ограничен в использовании у больных с тяжелыми нарушениями движений и значительным повышением мышечного тонуса.

Необходимо подчеркнуть, что основной задачей целенаправленного обучения является переобучение контролю движения, а не формирование стандартных двигательных паттернов. Данный подход предполагает, что пациенты активно ищут различные способы решения двигательной задачи, не пытаются повторять одно и то же движение, навязываемое инструктором. Адаптация движения к изменениям в окружающей среде является наиболее важной частью восстановления функции.

В заключение важно подчеркнуть, что все перечисленные выше реабилитационные методы и подходы не являются взаимоисключающими. Напротив, они взаимно дополняют друг друга. Так, например, правильное выполнение функционального движения в рамках целенаправленного обучения практически невозможно без предварительного растяжения спастичных мышц паретичной конечности с использованием тормозящих сенсорных приемов, с последующей мануальной коррекцией положения этой конечности. В идеальной ситуации различные реабилитационные методы и подходы должны использоваться в комплексе. Причем относительный вес отдельных методов, используемых в реабилитации каждого конкретного больного, может варьировать в зависимости от сохранности двигательных функций, как и многих других факторов, которые необходимо принимать во внимание при планировании восстановительных мероприятий.

Список литературы

1. Mathiowetz V., Haugen J.B. Motor behavior research: implications for therapeutic approaches to central nervous system dysfunction. *Am J Occup Ther* 1994; 48: 733–745. DOI: 10.5014/ajot.48.8.733. PMID: 7943161.
2. Сеченов И.М. *Рефлексы головного мозга*. М.: АН СССР; 1961. 100 с.
3. Павлов И.П. *Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей деятельности (поведения) животных*. М.: Наука; 1973. 661 с.
4. Sherrington C.S. *The integrative action of the nervous system*. New Haven, CT: Yale University Press; 1906. 446 p.
5. Шеррингтон Ч. *Интегративная деятельность нервной системы*. Л.: Наука; 1969. 390 с.
6. Иоффе М.Е. Мозговые механизмы формирования новых движений при обучении: эволюция классических представлений. *Журн. высш. нервн. деят.* 2003; 53(1): 5–21.
7. Jackson J.H. Remarks on the relations of different divisions of the central nervous system to one another and to parts of the body. Delivered before the Neurological Society, December 8th, 1897. *Br Med J* 1898; 1: 65–69. PMID: 20757539.
8. Magnus R. Animal posture (Croonian lecture). *Proc R Soc Lond* 1925; 98: 339–353.
9. Бернштейн Н.А. Проблема взаимоотношения координации и локализации. *Арх. биол. наук* 1935; 38: 1–34.
10. Бернштейн Н.А. *О построении движений*. М.: Медгиз; 1947. 254 с.
11. Бернштейн Н.А. *Современные искания в физиологии нервного процесса* / Под ред. И.М. Фейгенберга, И.Е. Сироткиной. М.: Смысл; 2003. 330 с.
12. Latash M.L., Gelfand I.M., Li Z.M., Zatsiorsky V.M. Changes in the force-sharing pattern induced by modifications of visual feedback during force production by a set of fingers. *Exp Brain Res* 1998; 123: 255–262. DOI: 10.1007/s002210050567. PMID: 9860263.
13. Gelfand I.M., Latash M.L. On the problem of adequate language in motor control. *Motor Control* 1998; 2: 306–313. DOI: 10.1123/mcj.2.4.306. PMID: 9758883.
14. Latash M.L., Scholz J.P., Schöner G. Toward a new theory of motor synergies. *Motor Control* 2007; 11: 276–308. DOI: 10.1123/mcj.11.3.276. PMID: 17715460.
15. Reschetchko S., Zatsiorsky V.M., Latash M.L. Stability of multifinger action in different state spaces. *J Neurophysiol* 2014; 112: 3209–3218. DOI: 10.1152/jn.00395.2014. PMID: 25253478.
16. Анохин П.К. Единство центра и периферии в нервной деятельности. *Физиол. журн. СССР* 1935; 19(1): 21–28.
17. Анохин П.К. *Очерки по физиологии функциональных систем*. М.: Медицина; 1975. 448 с.
18. Schmidt R.A. A schema theory of discrete motor skill learning. *Psychol Rev* 1975; 82: 225–260. DOI: 10.1037/h0076770.
19. Thelen E., Cooke D.W. Relationship between newborn stepping and later walking: a new interpretation. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 380–393. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1987.tb02492.x. PMID: 3596074.
20. Kelso J.A.S., Tuller B. A dynamic basis for action systems. In: Gazzaniga M.S. (ed.) *Handbook of cognitive neuroscience*. New York: Plenum; 1984: 321–356.
21. Perry S.B. Clinical implications of a dynamical systems theory. *Neural Rep* 1998; 22: 4–10. DOI: 10.1044/1058-0360(2009/08-0047). PMID: 19644125.
22. Evars E.V. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol* 1968; 31: 14–27. DOI: 10.1152/jn.1968.31.1.14. PMID: 4966614.
23. Evars E.V., Tanji J. Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey. *J Neurophysiol* 1976; 39: 1069–1080. DOI: 10.1152/jn.1976.39.5.1069. PMID: 824410.
24. Evars E.V., Fromm C., Kröller J., Jennings V.A. Motor cortex control of finely graded forces. *J Neurophysiol* 1983; 49: 1199–1215. DOI: 10.1152/jn.1983.49.5.1199. PMID: 6864246.
25. Georgopoulos A.P., Kettner R.E., Schwartz A.B. Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. II. Coding of the direction of movement by a neuronal population. *J. Neurosci* 1988; 8: 2928–2937. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.08-08-02928.1988. PMID: 3411362.
26. Woollacott M.H., Shumway-Cook A. Changes in posture control across the life span – a systems approach. *Phys Ther* 1990; 70: 799–807. DOI: 10.1093/ptj/70.12.799. PMID: 2236223.
27. Horak F. Assumptions underlying motor control for neurologic rehabilitation. In: *Contemporary management of motor control problems*. Proceedings of the II Step Conference. Alexandria, VA: American Physical Therapy Association; 1991: 11–27.
28. Carr J.H., Shepherd R.A. *Neurologic rehabilitation: optimizing motor performance*. Oxford: Butterworth and Heinemann; 1998.
29. Rood M.S. Neurophysiological reactions as a basis for physical therapy. *Phys Ther Rev* 1954; 34: 444–449. DOI: 10.1093/ptj/34.9.444. PMID: 13194374.
30. Kabat H., Knott M. Proprioceptive facilitation therapy for paralysis. *Physiotherapy* 1954; 40: 171–176. PMID: 13177173.
31. Voss D.E., Knott M. Patterns of motion for proprioceptive neuromuscular facilitation. *Br J Phys Med* 1954; 17: 191–198. PMID: 13190150.

References

1. Mathiowetz V., Haugen J.B. Motor behavior research: implications for therapeutic approaches to central nervous system dysfunction. *Am J Occup Ther* 1994; 48: 733–745. DOI: 10.5014/ajot.48.8.733. PMID: 7943161.
2. Sechenov I.M. *Refleksy головного мозга* [Reflexes of the brain]. Moscow: AN SSSR; 1961. 100 p. (In Russ.)
3. Pavlov I.P. *Dvadsatiletний опыт ob'ektivnogo izucheniya vysshey deyatel'nosti (povedeniya) zhivotnykh* [Twenty-year experience of objective study of animal highest activity (behavior)]. Moscow: Nauka; 1973. 661 p. (In Russ.)
4. Sherrington C.S. *The integrative action of the nervous system*. New Haven, CT: Yale University Press; 1906. 446 p.
5. Sherrington Ch. *Integrativnaya deyatel'nost' nervnoy sistemy* [The integrative action of the nervous system]. Leningrad: Nauka; 1969. 390 p. (In Russ)
6. Ioffe M.E. [Brain mechanisms for the new movements formation in learning: the evolution of classical ideas]. *Zhurn. vyssh. nervn. deyat* 2003; 53(1): 5–21. (In Russ.)
7. Jackson J.H. Remarks on the relations of different divisions of the central nervous system to one another and to parts of the body. Delivered before the Neurological Society, December 8th, 1897. *Br Med J* 1898; 1: 65–69. PMID: 20757539.
8. Magnus R. Animal posture (Croonian lecture). *Proc R Soc Lond* 1925; 98: 339–353.
9. Bernshteyn N.A. [The problem of the relationship between coordination and localizations]. *Arkh. biol. nauk* 1935; 38: 1–34. (In Russ.)
10. Bernshteyn N.A. *O postroenii dvizheniy* [On the construction of movements]. Moscow: Medgiz; 1947. 254 p. (In Russ.)
11. Bernshteyn N.A. *Sovremennyye iskaniya v fiziologii nervnogo protsessy* [Modern quest in the physiology of the nervous processing] I.M. Feygenberg, I.E. Sirotkina (eds.). Moscow: Smysl; 2003. 330 p. (In Russ.)
12. Latash M.L., Gelfand I.M., Li Z.M., Zatsiorsky V.M. Changes in the force-sharing pattern induced by modifications of visual feedback during force production by a set of fingers. *Exp Brain Res* 1998; 123: 255–262. DOI: 10.1007/s002210050567. PMID: 9860263.
13. Gelfand I.M., Latash M.L. On the problem of adequate language in motor control. *Motor Control* 1998; 2: 306–313. DOI: 10.1123/mcj.2.4.306. PMID: 9758883.
14. Latash M.L., Scholz J.P., Schöner G. Toward a new theory of motor synergies. *Motor Control* 2007; 11: 276–308. DOI: 10.1123/mcj.11.3.276. PMID: 17715460.
15. Reschetchko S., Zatsiorsky V.M., Latash M.L. Stability of multifinger action in different state spaces. *J Neurophysiol* 2014; 112: 3209–3218. DOI: 10.1152/jn.00395.2014. PMID: 25253478.
16. Anokhin P.K. [The unity of the center and periphery in nervous activity]. *Fiziol. zhurn. SSSR* 1935; 19(1): 21–28. (In Russ.)
17. Anokhin P.K. *Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem* [Essays on the physiology of functional systems]. Moscow: Meditsina; 1975. 448 p. (In Russ)
18. Schmidt R.A. A schema theory of discrete motor skill learning. *Psychol Rev* 1975; 82: 225–260. DOI: 10.1037/h0076770.
19. Thelen E., Cooke D.W. Relationship between newborn stepping and later walking: a new interpretation. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 380–393. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1987.tb02492.x. PMID: 3596074.
20. Kelso J.A.S., Tuller B. A dynamic basis for action systems. In: Gazzaniga M.S. (ed.) *Handbook of cognitive neuroscience*. New York: Plenum; 1984: 321–356.
21. Perry S.B. Clinical implications of a dynamical systems theory. *Neural Rep* 1998; 22: 4–10. DOI: 10.1044/1058-0360(2009/08-0047). PMID: 19644125.
22. Evars E.V. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol* 1968; 31: 14–27. DOI: 10.1152/jn.1968.31.1.14. PMID: 4966614.
23. Evars E.V., Tanji J. Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey. *J Neurophysiol* 1976; 39: 1069–1080. DOI: 10.1152/jn.1976.39.5.1069. PMID: 824410.
24. Evars E.V., Fromm C., Kröller J., Jennings V.A. Motor cortex control of finely graded forces. *J Neurophysiol* 1983; 49: 1199–1215. DOI: 10.1152/jn.1983.49.5.1199. PMID: 6864246.
25. Georgopoulos A.P., Kettner R.E., Schwartz A.B. Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. II. Coding of the direction of movement by a neuronal population. *J. Neurosci* 1988; 8: 2928–2937. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.08-08-02928.1988. PMID: 3411362.
26. Woollacott M.H., Shumway-Cook A. Changes in posture control across the life span – a systems approach. *Phys Ther* 1990; 70: 799–807. DOI: 10.1093/ptj/70.12.799. PMID: 2236223.
27. Horak F. Assumptions underlying motor control for neurologic rehabilitation. In: *Contemporary management of motor control problems*. Proceedings of the II Step Conference. Alexandria, VA: American Physical Therapy Association; 1991: 11–27.
28. Carr J.H., Shepherd R.A. *Neurologic rehabilitation: optimizing motor performance*. Oxford: Butterworth and Heinemann; 1998.
29. Rood M.S. Neurophysiological reactions as a basis for physical therapy. *Phys Ther Rev* 1954; 34: 444–449. DOI: 10.1093/ptj/34.9.444. PMID: 13194374.
30. Kabat H., Knott M. Proprioceptive facilitation therapy for paralysis. *Physiotherapy* 1954; 40: 171–176. PMID: 13177173.
31. Voss D.E., Knott M. Patterns of motion for proprioceptive neuromuscular facilitation. *Br J Phys Med* 1954; 17: 191–198. PMID: 13190150.

32. Funk D.C., Swank A.M., Mikla B.M. et al. Impact of prior exercise on hamstring flexibility: a comparison of proprioceptive neuromuscular facilitation and static stretching. *Natl Str Cond Assoc J* 2003; 17: 489–492. PMID: 12930174.
33. Lucas R.C., Koslow R. Comparative study of static, dynamic, and proprioceptive neuromuscular facilitation stretching techniques on flexibility. *Percept Motor Skill* 1984; 58: 615–618. DOI: 10.2466/pms.1984.58.2.615. PMID: 6739253.
34. Wallin D., Ekblom B., Grahn R., Nordenborg T. Improvement of muscle flexibility: a comparison between two techniques. *Am J Sport Med* 1985; 13: 263–268. DOI: 10.1177/036354658501300409. PMID: 4025678.
35. Kottke F.J., Teigen B.S. Evaluation of aids to muscle reeducation in the treatment of poliomyelitis. *Arch Phys Med Rehabil* 1948; 29: 141–147. PMID: 18910437.
36. Huffman A.L. Biofeedback treatment of orofacial dysfunction: a preliminary study. *Am J Occup Ther* 1978; 32: 149–154. PMID: 636967.
37. Rathkolb O., Baykoushev S., Baykousheva V. Myobiofeedback in motor re-education of wrist and fingers after hemispherical stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1990; 30: 89–92. PMID: 1690122.
38. Dijkers M.P., deBear P.C., Erlandson R.F. et al. Patient and staff acceptance of robotic technology in occupational therapy: a pilot study. *J Rehabil Res Dev* 1991; 28: 33–44. DOI: 10.1682/JRRD.1991.04.0033. PMID: 2066869.
39. Bobath K., Bobath B. The facilitation of normal postural reactions and movements in the treatment of cerebral palsy. *Physiotherapy* 1964; 50: 246–262. PMID: 14179895.
40. Johnstone M. *Restoration of motor function in the stroke patients: a physiotherapist's approach*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987.
41. Brunnstrom S. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages. *Phys Ther* 1966; 46: 357–375. PMID: 5907254.
42. Brunnstrom S. *Movement therapy in hemiplegia: a neurophysiological approach*. New York: Harper and Row, 1970. 192 p.
43. Sawner K.A., LaVigne J.M. *Brunnstrom's movement therapy in hemiplegia: a neurophysiological approach*. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott, 1992.
44. Pandian S., Arya K.N., Davidson E.W. Comparison of Brunnstrom movement therapy and Motor Relearning Program in rehabilitation of post-stroke hemiparetic hand: a randomized trial. *J Bodyw Mov Ther* 2012; 16: 330–337. DOI: 10.1016/j.jbmt.2011.11.002. PMID: 22703742.
45. Sanford J., Moreland J., Swanson L.R. et al. Reliability of the Fugl–Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys Ther* 1993; 73: 447–454. DOI: 10.1093/ptj/73.7.447. PMID: 8316578.
46. Carr J.H., Shepherd R.B. *Motor learning programme for stroke*. London: William Heinemann Medical Books Ltd., 1982. 208 p.
47. Schenkman M., Butler R.B. A model for multisystem evaluation, interpretation, and treatment of individuals with neurologic dysfunction. *Phys Ther* 1989; 69: 538–547. DOI: 10.1093/ptj/69.7.538. PMID: 2740445.
48. Shumway-Cook A., Horak F.B. Rehabilitation strategies for patients with vestibular deficits. *Neurologic Clinics* 1990; 8: 441–457. PMID: 2193221.
32. Funk D.C., Swank A.M., Mikla B.M. et al. Impact of prior exercise on hamstring flexibility: a comparison of proprioceptive neuromuscular facilitation and static stretching. *Natl Str Cond Assoc J* 2003; 17: 489–492. PMID: 12930174.
33. Lucas R.C., Koslow R. Comparative study of static, dynamic, and proprioceptive neuromuscular facilitation stretching techniques on flexibility. *Percept Motor Skill* 1984; 58: 615–618. DOI: 10.2466/pms.1984.58.2.615. PMID: 6739253.
34. Wallin D., Ekblom B., Grahn R., Nordenborg T. Improvement of muscle flexibility: a comparison between two techniques. *Am J Sport Med* 1985; 13: 263–268. DOI: 10.1177/036354658501300409. PMID: 4025678.
35. Kottke F.J., Teigen B.S. Evaluation of aids to muscle reeducation in the treatment of poliomyelitis. *Arch Phys Med Rehabil* 1948; 29: 141–147. PMID: 18910437.
36. Huffman A.L. Biofeedback treatment of orofacial dysfunction: a preliminary study. *Am J Occup Ther* 1978; 32: 149–154. PMID: 636967.
37. Rathkolb O., Baykoushev S., Baykousheva V. Myobiofeedback in motor re-education of wrist and fingers after hemispherical stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1990; 30: 89–92. PMID: 1690122.
38. Dijkers M.P., deBear P.C., Erlandson R.F. et al. Patient and staff acceptance of robotic technology in occupational therapy: a pilot study. *J Rehabil Res Dev* 1991; 28: 33–44. DOI: 10.1682/JRRD.1991.04.0033. PMID: 2066869.
39. Bobath K., Bobath B. The facilitation of normal postural reactions and movements in the treatment of cerebral palsy. *Physiotherapy* 1964; 50: 246–262. PMID: 14179895.
40. Johnstone M. *Restoration of motor function in the stroke patients: a physiotherapist's approach*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987.
41. Brunnstrom S. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages. *Phys Ther* 1966; 46: 357–375. PMID: 5907254.
42. Brunnstrom S. *Movement therapy in hemiplegia: a neurophysiological approach*. New York: Harper and Row, 1970. 192 p.
43. Sawner K.A., LaVigne J.M. *Brunnstrom's movement therapy in hemiplegia: a neurophysiological approach*. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott, 1992.
44. Pandian S., Arya K.N., Davidson E.W. Comparison of Brunnstrom movement therapy and Motor Relearning Program in rehabilitation of post-stroke hemiparetic hand: a randomized trial. *J Bodyw Mov Ther* 2012; 16: 330–337. DOI: 10.1016/j.jbmt.2011.11.002. PMID: 22703742.
45. Sanford J., Moreland J., Swanson L.R. et al. Reliability of the Fugl–Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys Ther* 1993; 73: 447–454. DOI: 10.1093/ptj/73.7.447. PMID: 8316578.
46. Carr J.H., Shepherd R.B. *Motor learning programme for stroke*. London: William Heinemann Medical Books Ltd., 1982. 208 p.
47. Schenkman M., Butler R.B. A model for multisystem evaluation, interpretation, and treatment of individuals with neurologic dysfunction. *Phys Ther* 1989; 69: 538–547. DOI: 10.1093/ptj/69.7.538. PMID: 2740445.
48. Shumway-Cook A., Horak F.B. Rehabilitation strategies for patients with vestibular deficits. *Neurologic Clinics* 1990; 8: 441–457. PMID: 2193221.

Информация об авторах: Устинова Ксения Ивановна – к.п.н., проф. Школы реабилитации и медицинских наук Центрального мичиганского университета, Маунт-Плезант, США;
Черникова Людмила Александровна – д.м.н., проф., г.н.с. отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Хижникова Анастасия Евгеньевна – асп. отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Пойдашева Александра Георгиевна – врач-невролог, м.н.с. отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Супонева Наталья Александровна – д.м.н., проф., зав. отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Пирадов Михаил Александрович – д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Ksenia I. Ustinova, PhD, Professor, School of Rehabilitation & Medical Sciences, Central Michigan University, Mount Pleasant, USA;
Lyudmila A. Chernikova, D. Sci. (Med.), Professor, chief researcher, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Anastasia E. Khizhnikova, PhD student, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Alexandra G. Poydasheva, MD, researcher, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Natalia A. Suponeva, D. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Michael A. Piradov, D. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director of Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Хирургические методы лечения рецидива болевого синдрома при дегенеративной патологии поясничного отдела позвоночника

П.Г. Шнякин¹, А.В. Ботов², А.А. Амельченко¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Количество операций на поясничном отделе позвоночника постоянно растет в связи с появлением новых методов хирургического лечения дегенеративной патологии позвоночника и большим количеством пациентов с болевым синдромом в пояснице. Часто хирургическое вмешательство оказывается недостаточно эффективным, и болевой синдром сохраняется, что приводит к необходимости повторных ревизионных операций с применением стабилизирующих систем. В обзоре представлены данные научных исследований о причинах рецидивирующего течения дегенеративного процесса, описаны проблемы рубцово-спаечного эпидурита как одного из предикторов болевого синдрома, результаты использования различных систем стабилизации и доступов для их имплантации, обобщены недостатки и преимущества вентрального доступа с использованием межтелового эндотепезирования в сравнении с дорсальным доступом для установки транспедикулярной системы и межтелового корпородеза.

К положительным сторонам межтелового протезирования из переднего забрюшинного доступа относятся возможность быстрого и полного удаления всего диска, декомпрессии дурального мешка без вхождения в позвоночный канал, оптимальный подбор импланта, соответствующего размеру замыкательных пластинок позвонков, создание оптимального угла лордоза, обеспечение кратчайшего подхода к оперируемому диску и точке компрессии невральных структур. Преимуществом дорсального доступа с имплантацией транспедикулярной системы и межтелового корпородеза являются лучшая визуализация невральных структур в сравнении с дискэтомией при вентральном доступе, возможность широкой декомпрессии, расширения объема операции и абляции фасеточных суставов диатермокоагуляцией на этапе доступа, надежность задней фиксации. Этот доступ привычен для нейрохирурга и требует меньшей длительности обучения.

Ключевые слова: протезирование межпозвоночного диска, транспедикулярная фиксация, рецидив грыжи диска, рецидив болевого синдрома.

Адрес для корреспонденции: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а. Краевая клиническая больница. E-mail: doktor_anton@rambler.ru. Ботов А.В.

Для цитирования: Шнякин П.Г., Ботов А.В., Амельченко А.А. Хирургические методы лечения рецидива болевого синдрома при дегенеративной патологии поясничного отдела позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 61–68.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.8

Surgical methods of treatment of back pain syndrome recurrence in the degenerative pathology of the lumbar spine

Pavel G. Shnyakin¹, Anton V. Botov², Andrey A. Amelchenko¹

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

The number of surgical interventions on the lumbar spine is constantly growing due to the emergence of new surgical techniques aimed at treatment of degenerative spine pathology and a large number of patients, suffering from the back pain. Quite often, surgical intervention turns to be not effective enough and the pain syndrome persists, leading to the necessity for the repeated revision surgeries with the use of stabilizing systems. The review represents research data on the causes of recurrent-remitting course of degenerative process, problems of epidural adhesion as one of the back pain syndrome predictors, the survey of various stabilization systems and operative approaches for their implantation. The disadvantages and advantages of ventral approach with the use of interbody fusion are summarized in comparison with dorsal approach used for the installation of the transpedicular system and interbody fusion with a bone graft.

The positive features of interbody fusion from anterior retroperitoneal approach include the ability to quickly and completely remove the entire disc, decompress the dural sac without entering the vertebral canal, optimally select an implant corresponding to the size of the vertebral end plates, creation of the optimal lordosis angle, and provision of the shortest approach to the operated disk and to the place of neural structures compression.

The advantages of the dorsal approach with transpedicular system implantation and interbody fusion with a bone graft are better visualization of neural structures in comparison with discectomy from the ventral approach, the possibility of wide decompression and expansion of the extent of operation, the possibility of ablation of the facet joints by diathermocoagulation after the surgical wound was made, the reliability of posterior fixation, and familial approaches for a neurosurgeon with a lesser duration of training.

Keywords: *intervertebral disc prosthesis, transpedicular fixation, disc hernia recurrence, recurrence of back pain syndrome.*

For correspondence: 660022, Russia, Krasnoyarsk, ul. Partizan Zheleznyak, 3a, Regional Clinical Hospital. E-mail: doktor_anton@rambler.ru. Anton V. Botov.

For citation: Shnyakin P.G., Botov A.V., Amelchenko A.A. [Surgical methods of treatment of back pain syndrome recurrence in the degenerative pathology of the lumbar spine]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 61–68. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.8

Остеохондроз позвоночника является не только серьезной медицинской, но и социальной проблемой, т.к. определяет одну из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности [1, 2]. Заболеваемость у лиц трудоспособного возраста в крупных городах России составляет 49,8 случая на 1000 жителей [3].

Клинико-неврологические проявления данного заболевания достаточно часто имеют комплексный патофизиологический механизм развития с длительным прогрессивным течением [2, 3]. Если экстренная операция не требуется, лечение начинают с назначения лекарственных препаратов, физиотерапии, лечебной физкультуры на 3–4 нед. В большинстве случаев это позволяет существенно облегчить состояние пациентов и даже полностью купировать болевой синдром. Однако у 10–23% больных не удается добиться стойкого улучшения, и возникает вопрос о хирургическом лечении [2–7].

Существует широкий спектр оперативных технологий, направленных на лечение осложнений остеохондроза позвоночника. С общепринятых в хирургии позиций, при выборе метода хирургического лечения грыж межпозвоночных дисков (МПД) начинают с малоинвазивных, в том числе пункционных вмешательств, затем рассматривают варианты стандартных микродискэктомий и только потом – расширенных вмешательств с металлофиксацией или протезированием диска [8–15].

При этом не только малоинвазивные вмешательства, но и большие реконструктивные операции не всегда дают положительный результат. Неслучайно именно при дегенеративной патологии позвоночника в международной номенклатуре появилась «Болезнь неудачно оперированного позвоночника», которая часто связана с выбором неоптимального хирургического лечения (если такое вообще было показано) у конкретного пациента, а также развитием ряда закономерно возникающих патоморфологических изменений после оперативного вмешательства, в первую очередь рубцово-спаечного эпидурита [16, 17]. В основе данного процесса лежит асептическое аутоиммунное воспалительное эпидуральное клетчатка, которое дестабилизирует восстановительные процессы и способствует хронизации боли [18, 19].

Другой причиной возобновления болевого, особенно корешкового, синдрома являются рецидивы грыжи оперированного диска, возникающие в результате дальнейшей дегенерации МПД или неполного удаления пульпозного ядра [17, 19], а также сегментарная нестабильность [2].

Стенозирование позвоночного канала через 5 лет после выполнения декомпрессивных операций отмечено у 27% пациентов [20]. Количество рецидивов грыж МПД в раннем и позднем послеоперационных периодах на уровне поясничного отдела позвоночника достигает 15–17%, при этом клинически значимые рецидивы встречаются в 4–9% случаев [20–23].

В последнее время исследователи начали уделять внимание регенераторной способности ткани диска как дополнительному фактору риска рецидива грыж, хотя еще в 1983 г. D.S. Bradford и соавт. сообщили о восстановлении высоты диска и гистологической картины ткани диска до исходного уровня через 6 мес после хемонуклеолиза [24]. M. Laus и соавт. определили, что морфологическая картина истинной рецидивировавшей грыжи идентична ее дооперационному виду [25]. M.V. Risbud и соавт. выявили, что клетки рецидивировавшей грыжи, полученные из фиброзного кольца и пульпозного ядра, имеют хондрогенную дифференцировку [26].

S.U. Kuh с соавт. получили новые данные о состоянии молекулярно-биологических характеристик первичной и рецидивной грыж дисков [27]. Они выявили, что оставшиеся клетки диска после дискэктомии могут регенерировать и пролиферировать в процессе заживления. Клетки «рецидивного диска» имеют сходную остеогенную и хондрогенную экспрессию генов с клетками первичных грыж диска. Эта схожесть особенно отчетливо проявляется при грыжах, рецидивировавших в первый год после операции. Таким образом, авторы пришли к заключению, согласно которому регенерация оставшейся части диска может быть одним из факторов рецидива грыжи диска и возобновления болевого синдрома.

Развитие постнуклеотомной нестабильности в дегенерированном позвоночно-двигательном сегменте может достигать 50%, также может нарушаться сагиттальный баланс всего позвоночника, что будет сопряжено с возобновлением, а в некоторых случаях и с усилением болевого синдрома [28]. Применяемые при этом декомпрессивно-стабилизирующие операции позволяют восстановить анатомическое взаимоотношение элементов пораженного позвоночно-двигательного сегмента и его статическую функцию [29]. Однако с широким внедрением устройств для фиксации позвоночника в последние десятилетия появились новые причины для формирования боли в послеоперационном периоде [30]. Эти устройства при их неправильной установке (а в некоторых случаях и при установке не по показаниям) могут вызывать компрессию нервного корешка, псевдоартроз. Кроме того, при замыкании двигательного

сегмента с помощью металлоконструкции происходит перегрузка смежных с ним сегментов с прогрессированием в них дегенеративных процессов и возобновлением болевого синдрома [29, 31, 32].

Началом применения фиксации позвоночно-двигательных сегментов можно считать 1977 г., когда J. Résina и соавт. доложили об успешном применении сегментарной фиксации позвонков проволокой [33]. Позже позвоночник стали фиксировать металлическими стержнями, что подробно описано в работах E.R. Luque [34]. В дальнейшем P.R. Harrington и соавт. описали различные комбинации фиксации с одномоментной дистракцией позвоночника, при этом указывались недостатки метода, приведшие к ограничению применения данных конструкций [35].

Введение в практику транспедикулярных систем (ТПС) можно назвать прорывом в истории лечения заднего спондилодеза позвоночника. Винты, проведенные через ножку дужки в тело позвонка, позволяют манипулировать последним во всех трех плоскостях, добиваясь соосности и правильного позиционирования позвонков по отношению друг к другу с одномоментным приданием стабильности. P.R. Harrington и соавт. одними из первых сообщили об использовании ТПС [35] при попытке редуцировать патологический сдвиг позвонков при антелистезе.

Первые успешные попытки замкнуть сегмент, используя введение аутокостного трансплантата из острого отростка в межпозвонковый промежуток после кюретажа диска и замыкательных пластинок, выполнили в 1944 г. H. Briggs и соавт. [36]. В работе этих авторов подчеркивалась важность сочетания межтелового и заднего спондилодеза для создания полноценного спондилодеза и стабильности позвоночно-двигательного сегмента. В 1946 г. I.A. Jaslow [37], в 1953 г. R.V. Cloward [38] опубликовали свой опыт подобных операций. R.N. Stauffer и соавт. в 1959–1967 гг. сообщили о наблюдении 83 больных, которым был выполнен передний межтеловой артродез, при этом только у 28 (36%) пациентов отмечался регресс болевого синдрома, а у 40 пациентов при рентгенологическом обследовании через 18 мес после операции был выявлен псевдоартроз [39]. Весьма скромные результаты этих операций побудили хирургов и исследователей к разработке специальных устройств для межтелового спондилодеза, которые были удобны для имплантации из заднего доступа и обеспечивали стабильность. Изобретателем кейджа можно по праву считать G.W. Bagby [40], который предложил устройство в виде сетчатого цилиндра, наполняемого костной крошкой. При этом сохранялась высота межтелового промежутка и достигался хороший спондилодез. В дальнейшем устройство совершенствовалось и дополнялось, его адаптировали для использования с ТПС, на гранях кейджа появилась резьба. Первые операции с внедрением ТПС на постсоветском пространстве были выполнены в конце 1980-х – начале 1990-х гг. в институтах травматологии и ортопедии Белоруссии, Украины, России [41].

R.V. Cloward указывал на необходимость увеличения площади устанавливаемых кейджей, что увеличивало опору и скорость создания спондилодеза [42, 43]. В последующем с этой целью было предложено устанавливать кейджи парно [44].

С 1963 г. появляются сообщения об альтернативном переднем доступе к поясничному отделу позвоночника [45–47]; в 1997 г. T.J. Huang сообщил о 25 операциях, проведенных

из переднего доступа [48]. Таким образом, наметился значительный прогресс в способах и альтернативных заднему оперативных вмешательствах на структурах позвоночника. При этом, если задние подходы, вне зависимости от уровня, по технике имеют схожее исполнение, то доступы к передним колоннам для каждого отдела имеют существенные особенности.

В биомеханических исследованиях на фоне развития технических наук в 1980 г. заговорили о возможности восстановления МПД посредством использования функционального эндопротеза, что привело в начале XXI в. к формированию отдельного направления в хирургии позвоночника – артропластике. Целью данного направления было сохранение полноценной функции позвоночно-двигательного сегмента и придание стабильности. Первые попытки восстановить функцию МПД посредством эндопротеза предпринимались еще в середине 1950-х гг.

Для решения вопроса сохранения подвижности в оперированном позвоночном сегменте, профилактики прогрессирования дегенерации в смежных позвоночно-двигательных сегментах предложен способ функционального протезирования МПД [49]. Например, при межпозвонковом эндопротезировании использовали принципы протезирования тазобедренных суставов, где, как ранее считали, при формировании артродеза отсутствует боль. Первое протезирование поясничного МПД выполнено U. Fernström в 1950-х гг. [50, 51]. Операция заключалась в имплантации стального шара между замыкательных пластин при частичном сохранении фиброзных колец. При этом основной проблемой было пролабирование шара через замыкательные пластины и миграция в тела позвонков, что не могло удержать диск от дальнейшего проседания и формирования дегенеративного стеноза [52]. В дальнейшем, начиная с 1970 г., ежегодно предлагались различные конструкции протезов [53, 54], при этом только единицы нашли практическое применение. В России попытки создания устройства были предприняты Я.Л. Цивьяном [55], П.А. Савченко [56] и др. После предложения U. Fernström конструкции эндопротезов претерпели существенные изменения, были изобретены силиконовые, полимерные, биологические, пружинные, шарнирные протезы в комбинации с различными металлическими пластинами [57].

Приемлемых результатов хирургических вмешательств с применением тотального эндопротезирования, при котором полностью резецировался диск с пульпозным ядром и фиброзными кольцами, удалось добиться только в начале 1980-х гг. Идеальный протез в своей работе должен сохранять все необходимые движения в рамках степеней свободы, а также выполнять амортизирующую функцию. В разрабатываемых имплантах конструкторы пытались объединить эти два принципа [52].

Первые из внедренных в клиническую практику протезов МПД сохраняли движения в сегменте, но не имели амортизирующей функции, которая свойственна естественному диску. Эти протезы состояли из двух металлических компонентов: имитации замыкательных (краевых) пластин и шарика по центру конструкции, которые в ряде случаев имели полиэтиленовый вкладыш, напоминая по структуре протезы для периферических суставов [58]. Другим видом протезов, в основном имитирующим функцию амортизатора, были эндопротезы пульпозного ядра [52]. Структурно они не имели жестких замыкательных пластин, при этом

протезы подразделялись на биологические, механические и эластомерные [54, 59, 60].

По площади контакта эндопротеза с телами позвонков выделяли эндопротезы пульпозного ядра, когда сохранялись фиброзные кольца, а замещался только центр диска, и тотальное протезирование диска, при котором диск старались резецировать полностью [53].

Тотальное эндопротезирование впервые стали применять в 1980–1990-х гг., одними из первых устанавливаемых протезов были Charite («Link Spine Group», Германия) и Prodisc («Spine Solutions, Inc», США). С 2001 г. клинические исследования проходили протезы Movidisc («LDR Medical», Франция), Maveric («Medtronic», США), Kineflex («Spinal Motion», ЮАР), Dynardi («Zimmer», США), Flexicore («Stryker», США), Active-L («Aesculap», Германия).

Российское освоение данной технологии началось в 2004 г., когда Н.А. Коновалов впервые осуществил протезирование МПД в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко.

Современные искусственные диски поясничного отдела позвоночника разработаны для имитации анатомической структуры и биомеханических свойств естественного диска. Инновационная конструкция включает искусственное ядро, обеспечивающее осевое сжатие, и кольцо из волокнистого материала, обеспечивающее подвижность с контролируемой амплитудой и шестью степенями свободы. Эта физиологическая подвижность предназначена для сохранения подвижности сегмента позвоночника и, возможно, предотвращения или отсрочки дальнейшей дегенерации дисков на уровне соседних позвонков [49, 61, 62].

В ряде работ, опубликованных после 2008 г., авторы не отмечали осложнений в виде снижения высоты дисков на смежных с прооперированным уровнях, проседания протеза, его расшатывания, смещения, поломки металлической или пластиковой части после тотальной резекции поясничных дисков из вентрального доступа [49].

Десятилетний опыт применения в нашей стране протезирования дисков отечественными конструкциями показал неоспоримые преимущества данного метода [63, 64].

Таким образом, для купирования болевого синдрома при рецидивирующем течении дегенеративного процесса применяются два разных метода декомпрессии и стабилизации, осуществляемые из дорсального и вентрального доступов: транспедикулярная фиксация и протезирование МПД. Обе технологии имеют свои недостатки и преимущества.

Преимущества передней декомпрессии и стабилизации из брюшинного доступа (протезирование МПД):

1. Быстрое и полное удаление всего диска, а соответственно, отсутствие возможности рецидива и, как следствие, радикальность решения проблемы отмечены при наблюдении за людьми, перенесшими данную операцию, в исследованиях в 2002 и 2006 гг. [65–67].
2. Возможность декомпрессии дурального мешка без вхождения в позвоночный канал [68–71].
3. Оптимальный подбор импланта большего размера, соответствующего размеру замыкательных пластинок позвонков [72].

4. Создание оптимального угла лордоза, соответствующего нормальным показателям локального сагиттального баланса. Д.Л. Глухих в 2015 г. указывал на полное восстановление и сохранение высоты межпозвонкового промежутка, восстановление сегментарного сагиттального баланса и баланса смежных уровней при выполнении артропластики на уровне поясничного отдела позвоночника [63].
5. Обеспечение кратчайшего подхода к оперируемому диску и точке компрессии невральных структур [73].

Недостатки переднего брюшинного доступа:

1. Необходимость большого количества специальных инструментов [74].
2. Ограниченность ревизии спинно-мозгового канала (маленький угол операционного действия) [75].
3. Наличие в зоне доступа крупных сосудистых образований и органов, требующих мобилизации (контакт с крупными венами, артериями, мочеточником, брюшиной) [64, 76].
4. Непривычный (редко используемый) для нейрохирурга доступ с высокой кривой обучаемости [77, 78].
5. Высокая стоимость [79, 80].
6. Необходимость иметь большой размерный ряд имплантов для индивидуального применения [81].

Преимущества дорсальной декомпрессии и стабилизации (транспедикулярная фиксация):

1. Лучшая визуализация в сравнении с дискэтомией при вентральном доступе, проявляющаяся в более широких углах операционного действия и возможности радикулолиза нервного корешка [68, 69, 72, 82, 83].
2. Возможность широкой декомпрессии и расширения объема операции. М.В. Хижняк и соавт. при сравнении межкостистой и транспедикулярной систем стабилизации доказали возможность увеличения объема операции за счет резекции суставных отростков, а следовательно, и большей декомпрессии нервных корешков в фораминальных отверстиях [84].
3. Возможность абляции фасеточных суставов диатермокоагуляцией. На этапе доступа хирург выделяет фасеточные суставы, как правило, обходя их с латеральной стороны с использованием диатермокоагуляции, что физически вызывает денервацию фасеточных суставов и нивелирует болевой синдром в послеоперационном периоде, связанный с раздражением капсулы сустава [85].
4. Надежность задней фиксации. Ряд авторов указывают на малый процент (менее 2%) несостоятельности металлоконструкции в виде переломов штанг и винтов, а также резорбции костной ткани вокруг винтов [10, 21, 86].
5. Привычные для нейрохирурга доступы с меньшей кривой обучения [87, 88].

Недостатки задней декомпрессии и стабилизации:

1. Сложность размещения и малая площадь опоры межтелового импланта. Ряд работ о сравнении методов имплантации кейджа из заднего доступа подчеркивают важность его точного позиционирования внутри межтелового пространства [89, 90].
2. Работа в рубцово измененных тканях [68].
3. Перегрузка смежного сегмента. Данный факт подтверждается множеством не только мультицентровых клинических [29], но и биомеханических исследований [31].

4. Необходимость смещения дурального мешка и корешков (доступ через позвоночный канал для межтелового спондилолиза приводит к эпидуральному фиброзу) [82, 91].
5. Высокий риск интраоперационной травмы дурального мешка и риск послеоперационной ликвореи [92, 93].
6. Частая необходимость фасетэктомии (значительной резекции задних опорных структур). Фасетэктомия нужна для профилактики ущемления нервного корешка в ме-

сте выхода из фораминального отверстия, где на фоне снижения высоты диска может встречаться комбинированный стеноз [94].

Таким образом, вопрос об оптимальном доступе к поясничному отделу позвоночника при вмешательствах по поводу рецидивов грыж диска является не до конца решенным и требует дальнейших исследований, в том числе с использованием новых оценивающих критериев и методов.

Список литературы

1. Быкова Е.В. Интраоперационная профилактика боли в спине после микродискэктомии: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 166 с.
2. Golob A.L., Wipf J.E. Low back pain. *Med Clin North Am* 2014; 98: 405–428. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.01.003. PMID: 24758954.
3. Александрова Я.Ю. Остеохондроз позвоночника (прогнозирование и профилактика): автореф. дис. ...канд. мед. наук. Самара; 2000. 15 с.
4. Eliyas J.K., Karahalios D. Surgery for degenerative lumbar spine disease *Dis Mon* 2011; 57: 592–606. DOI: 10.1016/j.disamonth.2011.09.001. PMID: 22036115.
5. Guyer R.D., Thongtrangan I., Ohnmeiss D.D. Outcomes of CHARITE lumbar artificial disk versus fusion: 5-year data. *Semin Spine Surg* 2012; 24: 32–36. DOI: 10.1053/j.semss.2011.11.007.
6. Canbulat N., Sasani M., Ataker Y. et al. A rehabilitation protocol for patients with lumbar degenerative disk disease treated with lumbar total disk replacement. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 670–676. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.10.037. PMID: 21367399.
7. Louw A., Farrell K., Landers M. et al. The effect of manual therapy and neuroplasticity education on chronic low back pain: a randomized clinical trial. *J Man Manip Ther* 2017; 25: 227–234. DOI: 10.1080/10669817.2016.1231860. PMID: 29449764.
8. José-Antonio S.S., Baabor-Aqueveque M., Silva-Morales F. Philosophy and concepts of modern spine surgery *Acta Neurochir Suppl* 2011; 108: 23–31. DOI: 10.1007/978-3-211-99370-5_5. PMID: 21107934.
9. Bruffey J.D., Regan J., McMillan M. et al. *Update in minimally invasive spine (MIS) surgery: clinical examples of anatomy, indications, and surgical techniques.* Tucson, AZ: Center for advanced spinal surgery of Southern Arizona; 2011; 25–37.
10. Gornet M.F., Chan F.W., Coleman J.C. et al. Biomechanical assessment of a PEEK rod system for semi-rigid fixation of lumbar fusion constructs. *J Biomech Eng* 2011; 133: 081009. DOI: 10.1115/1.4004862. PMID: 21950902.
11. De lure F., Bosco G., Cappuccio M. et al. Posterior lumbar fusion by peck rods in degenerative spine: preliminary report on 30 cases. *Eur Spine J* 2012; 21: S50–S54. DOI: 10.1007/s00586-012-2219-x. PMID: 22402841.
12. Kotani Y., Abumi K., Ito M. et al. Mid-term clinical results of minimally invasive decompression and posterolateral fusion with percutaneous pedicle screws versus conventional approach for degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis. *Eur Spine J* 2012; 21: 1171–1177. DOI: 10.1007/s00586-011-2114-x. PMID: 22173610.
13. Mobbs R.J., Sivabalan P., Li J. Technique, challenges and indications for percutaneous pedicle screw fixation. *J Clin Neurosci* 2011; 18:741–749. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.09.019. PMID: 21514165.
14. von Jako R., Finn M.A., Yonemura K.S. et al. Minimally invasive percutaneous transpedicular screw fixation: increased accuracy and reduced radiation exposure by means of a novel electromagnetic navigation system. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153: 589–596. DOI: 10.1007/s00701-010-0882-4. PMID: 28435606.
15. Stüer C., Ringel F., Stoffel M. et al. Robotic technology in spine surgery: current applications and future developments *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 109: 241–245. DOI: 10.1007/978-3-211-99651-5_38. PMID: 20960350.
16. Эрдынеев К.Ц., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н. Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит (обзор литературы). *Бюллетень ВСИЦ СО РАМН* 2011; (1–2): 243–246.
17. Кокина М.С., Филатова Е.Г. Анализ причин неудачного хирургического лечения пациентов с болью в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2011; (3): 30–34.
18. Bosscher H.A., Heavner J.E. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: an endoscopic study. *Pain Pract* 2010; 10: 18–24. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00311.x. PMID: 19735365.
19. Bundschuh C.V., Modic M.T., Ross J.S. et al. Epidural fibrosis and recurrent disk herniation in the lumbar spine: MR imaging assessment. *Am J Neuroradiol* 1988; 9: 169–178. DOI: 10.2214/ajr.150.4.923. PMID: 3258108.
20. Yoshimoto M., Iesato N., Terashima Y. et al. Long-term outcome of microendoscopic discectomy for lumbar disk herniation. A clinical study of consecutive 112 cases with more than 5-year follow-up. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2017; 78: 446–452. DOI: 10.1055/s-0037-1598657. PMID: 28249307.

References

1. Bykova E.V. [Intraoperative prevention of pain in the back after microdiscectomy: PhD thesis]. Moscow; 2009. 166 p. (In Russ.)
2. Golob A.L., Wipf J.E. Low back pain. *Med Clin North Am* 2014; 98: 405–428. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.01.003. PMID: 24758954.
3. Alexandrova Ya.Yu. [Osteochondrosis of the spine (prognosis and prevention): PhD thesis abstract]. Samara; 2000. 15 p. (In Russ.)
4. Eliyas J.K., Karahalios D. Surgery for degenerative lumbar spine disease *Dis Mon* 2011; 57: 592–606. DOI: 10.1016/j.disamonth.2011.09.001. PMID: 22036115.
5. Guyer R.D., Thongtrangan I., Ohnmeiss D.D. Outcomes of CHARITE lumbar artificial disk versus fusion: 5-year data. *Semin Spine Surg* 2012; 24: 32–36. DOI: 10.1053/j.semss.2011.11.007.
6. Canbulat N., Sasani M., Ataker Y. et al. A rehabilitation protocol for patients with lumbar degenerative disk disease treated with lumbar total disk replacement. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 670–676. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.10.037. PMID: 21367399.
7. Louw A., Farrell K., Landers M. et al. The effect of manual therapy and neuroplasticity education on chronic low back pain: a randomized clinical trial. *J Man Manip Ther* 2017; 25: 227–234. DOI: 10.1080/10669817.2016.1231860. PMID: 29449764.
8. José-Antonio S.S., Baabor-Aqueveque M., Silva-Morales F. Philosophy and concepts of modern spine surgery *Acta Neurochir Suppl* 2011; 108: 23–31. DOI: 10.1007/978-3-211-99370-5_5. PMID: 21107934.
9. Bruffey J.D., Regan J., McMillan M. et al. *Update in minimally invasive spine (MIS) surgery: clinical examples of anatomy, indications, and surgical techniques.* Tucson, AZ: Center for advanced spinal surgery of Southern Arizona; 2011; 25–37.
10. Gornet M.F., Chan F.W., Coleman J.C. et al. Biomechanical assessment of a PEEK rod system for semi-rigid fixation of lumbar fusion constructs. *J Biomech Eng* 2011; 133: 081009. DOI: 10.1115/1.4004862. PMID: 21950902.
11. De lure F., Bosco G., Cappuccio M. et al. Posterior lumbar fusion by peck rods in degenerative spine: preliminary report on 30 cases. *Eur Spine J* 2012; 21: S50–S54. DOI: 10.1007/s00586-012-2219-x. PMID: 22402841.
12. Kotani Y., Abumi K., Ito M. et al. Mid-term clinical results of minimally invasive decompression and posterolateral fusion with percutaneous pedicle screws versus conventional approach for degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis. *Eur Spine J* 2012; 21: 1171–1177. DOI: 10.1007/s00586-011-2114-x. PMID: 22173610.
13. Mobbs R.J., Sivabalan P., Li J. Technique, challenges and indications for percutaneous pedicle screw fixation. *J Clin Neurosci* 2011; 18:741–749. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.09.019. PMID: 21514165.
14. von Jako R., Finn M.A., Yonemura K.S. et al. Minimally invasive percutaneous transpedicular screw fixation: increased accuracy and reduced radiation exposure by means of a novel electromagnetic navigation system. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153: 589–596. DOI: 10.1007/s00701-010-0882-4. PMID: 28435606.
15. Stüer C., Ringel F., Stoffel M. et al. Robotic technology in spine surgery: current applications and future developments *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 109: 241–245. DOI: 10.1007/978-3-211-99651-5_38. PMID: 20960350.
16. Erdyneev K.Ts., Sorokovikov V.A., Lariонов S.N. [Postoperative cicatricial-adhesive epiduritis (review of literature)]. *Bulletin VSSC of SB RAMS* 2011; (1-2): 243–246. (In Russ.)
17. Kokina M.S., Filatova E.G. [Analysis of the causes of unsuccessful surgical treatment of patients with pain in the back]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2011; (3): 30–34. (In Russ.)
18. Bosscher H.A., Heavner J.E. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: an endoscopic study. *Pain Pract* 2010; 10: 18–24. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00311.x. PMID: 19735365.
19. Bundschuh C.V., Modic M.T., Ross J.S. et al. Epidural fibrosis and recurrent disk herniation in the lumbar spine: MR imaging assessment. *Am J Neuroradiol* 1988; 9: 169–178. DOI: 10.2214/ajr.150.4.923. PMID: 3258108.
20. Yoshimoto M., Iesato N., Terashima Y. et al. Long-term outcome of microendoscopic discectomy for lumbar disk herniation. A clinical study of consecutive 112 cases with more than 5-year follow-up. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2017; 78: 446–452. DOI: 10.1055/s-0037-1598657. PMID: 28249307.

21. Продан А.И., Перепечай О.И., Колесниченко В.А. и др. Осложнения хирургического лечения поясничного спинального стеноза. *Хирургия позвоночника* 2009; (1): 31–37.
22. Fan Y.F., Chong V.F., Tan S.K. Failed back surgery syndrome: differentiating epidural fibrosis and recurrent disc prolapse with Gd-DTPA enhanced MRI. *Singapore Med J* 1995; 36: 153–156. PMID: 7676258.
23. Yoshihara H., Chatterjee D., Paulino C.B., Errico T.J. Revision surgery for “real” recurrent lumbar disc herniation: a systematic review. *Clin Spine Surg* 2016; 29: 111–118. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000365. PMID: 27002374.
24. Bradford D.S., Cooper K.M., Oegema T.R.Jr. Chymopapain, chemonucleolysis, and nucleus pulposus regeneration. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65: 1220–1231. PMID: 6361035.
25. Laus M., Bertoni F., Bacchini P. et al. Recurrent lumbar disc herniation: what recurs? (A morphological study of recurrent disc herniation). *Chir Organi Mov* 1993; 78: 147–154. PMID: 8243133.
26. Risbud M.V., Guttapalli A., Tsai T.T. et al. Evidence for skeletal progenitor cells in the degenerate human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 2537–2544. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318158dea6. PMID: 17978651.
27. Kuh S.U., Kwon Y.M., Chin D.K. et al. Different expression of extracellular matrix genes: primary vs. recurrent disc herniation. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 47: 26–29. DOI: 10.3340/jkns.2010.47.1.26. PMID: 20157374.
28. Griffon D., Hamaide A. (eds.) *Complications in small animal surgery*. Wiley Blackwell; 2016: 968 p.
29. Gomeksiz C., Sasani M., Oktenoglu T., Fahir Ozer A. A short history of posterior dynamic stabilization. *Adv Orthoped* 2012; 2012: 629–698. DOI: 10.1155/2012/629698. PMID: 23326674.
30. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Кузьменко А.В. и др. Анализ причин ревизионных операций при хирургическом лечении больных с поясничными стенозами дегенеративной этиологии. *Хирургия позвоночника* 2014; (1): 86–93.
31. Lafage V., Gangnet N., S en egas J. et al. New interspinous implant evaluation using an *in vitro* biomechanical study combined with a finite-element analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 1706–1713. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3180b9f429. PMID: 17632390.
32. Park P., Garton H.J., Gala V.C. et al. Adjacent segment disease after lumbar or lumbosacral fusion: review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29: 1938–1944. PMID: 15534420.
33. Resina J., Alves A.F. A technique of correction and internal fixation for scoliosis. *J Bone Joint Surg Br* 1977; 59: 159–165. PMID: 873976.
34. Luque E.R. The anatomic basis and development of segmental spinal instrumentation *Spine (Phila Pa 1976)* 1982; 7: 256–259. PMID: 7112238.
35. Harrington P.R., Tullos H.S. Reduction of severe spondylolisthesis in children. *South Med J* 1969; 62: 1–7. PMID: 5766428.
36. Briggs H., Milligan P.R. Chip fusion of the low back following exploration of the spinal canal. *J Bone Joint Surg* 1944; 26: 125–130.
37. Jaslow I.A. Intercorporeal bone graft in spinal fusion after disc removal. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82: 215–218. PMID: 21011710.
38. Cloward R.B. The treatment of ruptured lumbar intervertebral disc by vertebral body fusion indications, operative technique, aftercare. *J Neurosurg* 1953; 10: 154–168. DOI: 10.3171/jns.1953.10.2.0154. PMID: 13035484.
39. Stauffer R.N., Coventry M.B. Anterior interbody lumbar spine fusion. *J Bone Joint Surg Am* 1972; 54: 756–768. PMID: 4560076.
40. Bagby G.W. Arthrodesis by the distraction-compression method using a stainless steel implant. *Orthopedics* 1988; 11: 931–934. PMID: 3387340.
41. Корж А.А., Грунтовский Г.Х., Клепач Н.С., Филиппенко В.А. Наружная транспедикулярная коррекция и стабилизация при повреждении позвоночника. *Ортопедия и травматология* 1992; (3): 11–15.
42. Cloward R.B. The treatment of ruptured intervertebral discs by vertebral body fusion. Indications, operative technique, after care. *J Neurosurg* 1953; 10: 154–168. DOI: 10.3171/jns.1953.10.2.0154. PMID: 13035484.
43. Cloward R.B. Spondylolisthesis: Treatment by laminectomy and posterior lumbar interbody fusion. *Clin Orthop* 1981; 27: 74–82. PMID: 7471591.
44. Chiang M.F., Zhong Z.C., Chen C.S. et al. Biomechanical comparison of instrumented posterior lumbar interbody fusion with one or two cages by finite element analysis. *Spine* 2006; 31: E682–E689. DOI: 10.1097/01.brs.0000232714.72699.8e. PMID: 16946641.
45. Цивьян Я.Л. Переднеархальный внебрюшинный доступ к передним отделам поясничных позвонков в клинике. В кн.: *Лечение заболеваний и повреждений позвоночника*. Новосибирск: Кн. Изд-во; 1963: 60–61.
46. Цивьян Я.Л. Передний поясничный и пояснично-крестцовый спондилодез. *Вестник хирургии*; 1967; (7): 78–86.
47. Linson M.A., Williams H. Anterior and combined anteroposterior fusion for lumbar disc pain: a preliminary study. *Spine* 1991; 16: 143–145. PMID: 1707187.
48. Huang T.J., Hsu R.W., Liu H.P. et al. Technique of video-assisted thoracoscopic surgery for the spine new approach. *World J Surg* 1997; 21: 358–361. PMID: 9143564.
49. Guyer R.D., McAfee P.C., Banco R.J. et al. Prospective, randomized, multicenter Food and Drug Administration investigational device exemption study of lumbar total disc replacement with the CHARIT  artificial disc versus lumbar fusion: Five-year follow-up. *Spine J* 2009; 9: 374–386. DOI: 10.1016/j.spinee.2008.08.007. PMID: 18805066.
50. Fernstr om U. Arthroplasty with intercorporeal endoprosthesis in herniated disc and in painful disc. *Acta Chir Scand Suppl* 1966; 357: 154–159. PMID: 5227072.
21. Prodan A.I., Perepechai O.I., Kolesnichenko V.A. et al. [Complications of surgical treatment of lumbar spinal stenosis]. *Khirurgiya pozvonochnika* 2009; (1): 31–37. (In Russ.)
22. Fan Y.F., Chong V.F., Tan S.K. Failed back surgery syndrome: differentiating epidural fibrosis and recurrent disc prolapse with Gd-DTPA enhanced MRI. *Singapore Med J* 1995; 36: 153–156. PMID: 7676258.
23. Yoshihara H., Chatterjee D., Paulino C.B., Errico T.J. Revision surgery for “real” recurrent lumbar disc herniation: a systematic review. *Clin Spine Surg* 2016; 29: 111–118. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000365. PMID: 27002374.
24. Bradford D.S., Cooper K.M., Oegema T.R.Jr. Chymopapain, chemonucleolysis, and nucleus pulposus regeneration. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65: 1220–1231. PMID: 6361035.
25. Laus M., Bertoni F., Bacchini P. et al. Recurrent lumbar disc herniation: what recurs? (A morphological study of recurrent disc herniation). *Chir Organi Mov* 1993; 78: 147–154. PMID: 8243133.
26. Risbud M.V., Guttapalli A., Tsai T.T. et al. Evidence for skeletal progenitor cells in the degenerate human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 2537–2544. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318158dea6. PMID: 17978651.
27. Kuh S.U., Kwon Y.M., Chin D.K. et al. Different expression of extracellular matrix genes: primary vs. recurrent disc herniation. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 47: 26–29. DOI: 10.3340/jkns.2010.47.1.26. PMID: 20157374.
28. Griffon D., Hamaide A. (eds.) *Complications in small animal surgery*. Wiley Blackwell; 2016: 968 p.
29. Gomeksiz C., Sasani M., Oktenoglu T., Fahir Ozer A. A short history of posterior dynamic stabilization. *Adv Orthoped* 2012; 2012: 629–698. DOI: 10.1155/2012/629698. PMID: 23326674.
30. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Кузьменко А.В. [Analysis of the causes of revision operations in the surgical treatment of patients with lumbar stenoses of degenerative etiology]. *Khirurgiya pozvonochnika* 2014; (1): 86–93. (In Russ.)
31. Lafage V., Gangnet N., S en egas J. et al. New interspinous implant evaluation using an *in vitro* biomechanical study combined with a finite-element analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 1706–1713. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3180b9f429. PMID: 17632390.
32. Park P., Garton H.J., Gala V.C. et al. Adjacent segment disease after lumbar or lumbosacral fusion: review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29: 1938–1944. PMID: 15534420.
33. Resina J., Alves A.F. A technique of correction and internal fixation for scoliosis. *J Bone Joint Surg Br* 1977; 59: 159–165. PMID: 873976.
34. Luque E.R. The anatomic basis and development of segmental spinal instrumentation *Spine (Phila Pa 1976)* 1982; 7: 256–259. PMID: 7112238.
35. Harrington P.R., Tullos H.S. Reduction of severe spondylolisthesis in children. *South Med J* 1969; 62: 1–7. PMID: 5766428.
36. Briggs H., Milligan P.R. Chip fusion of the low back following exploration of the spinal canal. *J Bone Joint Surg* 1944; 26: 125–130.
37. Jaslow I.A. Intercorporeal bone graft in spinal fusion after disc removal. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82: 215–218. PMID: 21011710.
38. Cloward R.B. The treatment of ruptured lumbar intervertebral disc by vertebral body fusion indications, operative technique, aftercare. *J Neurosurg* 1953; 10: 154–168. DOI: 10.3171/jns.1953.10.2.0154. PMID: 13035484.
39. Stauffer R.N., Coventry M.B. Anterior interbody lumbar spine fusion. *J Bone Joint Surg Am* 1972; 54: 756–768. PMID: 4560076.
40. Bagby G.W. Arthrodesis by the distraction-compression method using a stainless steel implant. *Orthopedics* 1988; 11: 931–934. PMID: 3387340.
41. Korzh A.A., Gruntovsky G.Kh., Klepach N.S., Filippenko V.A. [External transpedicular correction and stabilization in spine injuries]. *Ortopediya i travmatologiya* 1992; (3): 11–15. (In Russ.)
42. Cloward R.B. The treatment of ruptured intervertebral discs by vertebral body fusion. Indications, operative technique, after care. *J Neurosurg* 1953; 10: 154–168. DOI: 10.3171/jns.1953.10.2.0154. PMID: 13035484.
43. Cloward R.B. Spondylolisthesis: Treatment by laminectomy and posterior lumbar interbody fusion. *Clin Orthop* 1981; 27: 74–82. PMID: 7471591.
44. Chiang M.F., Zhong Z.C., Chen C.S. et al. Biomechanical comparison of instrumented posterior lumbar interbody fusion with one or two cages by finite element analysis. *Spine* 2006; 31: E682–E689. DOI: 10.1097/01.brs.0000232714.72699.8e. PMID: 16946641.
45. Tsiyvan Ya.L. [Anterior non-peritoneal access to the anterior lumbar vertebrae in the clinic]. In: *Lecheniye zabolovaniy i povrezhdeniy pozvonochnika* [Treatment of diseases and injuries of the spine]. Novosibirsk: Kn. isd-vo; 1963: 60–61. (In Russ.)
46. Tsiyvan Ya.L. [Anterior lumbar and lumbosacral spondylodesis]. *Vestnik khirurgii*; 1967; (7): 78–86. (In Russ.)
47. Linson M.A., Williams H. Anterior and combined anteroposterior fusion for lumbar disc pain: a preliminary study. *Spine* 1991; 16: 143–145. PMID: 1707187.
48. Huang T.J., Hsu R.W., Liu H.P. et al. Technique of video-assisted thoracoscopic surgery for the spine new approach. *World J Surg* 1997; 21: 358–361. PMID: 9143564.
49. Guyer R.D., McAfee P.C., Banco R.J. et al. Prospective, randomized, multicenter Food and Drug Administration investigational device exemption study of lumbar total disc replacement with the CHARIT  artificial disc versus lumbar fusion: Five-year follow-up. *Spine J* 2009; 9: 374–386. DOI: 10.1016/j.spinee.2008.08.007. PMID: 18805066.
50. Fernstr om U. Arthroplasty with intercorporeal endoprosthesis in herniated disc and in painful disc. *Acta Chir Scand Suppl* 1966; 357: 154–159. PMID: 5227072.

51. Szpalski M., Gunzburg R., Mayer M. Spine arthroplasty: a historical review. *Eur Spine J* 2002; 11: S65–S84. DOI: 10.1007/s00586-002-0474-y. PMID: 12384726.
52. Gunzburg R., Mayer H.M., Szpalski M., Aebi M. Arthroplasty of the spine: the long quest for mobility. In: Gunzburg R., Mayer H.M., Szpalski M., Aebi M. (eds.) *Arthroplasty of the spine*. Berlin: Springer-Verlag; 2004: 1–2.
53. Boos N., Aebi M. Spinal disorders: fundamentals of diagnosis and treatment: Springer; 2008; 1165. DOI: 10.1007/978-3-540-69091-7.
54. Yue J.J., An H.S., McAfee P.C. et al. Motion preservation surgery of the spine: advanced techniques and controversies. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: E134. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1707>.
55. Цивьян Я.Л., Мотов В.П. Оперативное лечение поясничных межпозвоноковых остеохондрозов. В кн.: *Вопросы патологии позвоночника, травматологии и ортопедии*. Новосибирск; 1965: 30–34.
56. Савченко П.А., Пюнттер В.Э., Фомичев Н.Г. и др. *Протез межпозвоноковой диска*: Патент на изобретение RU2140229 от 25.02.1998.
57. Mayer H.M., Wiechert K., Korge A. et al. Minimally invasive total disc replacement: surgical technique and preliminary clinical results. *Eur Spine J* 2002; 11: S124–S130. DOI: 10.1007/s00586-002-0446-2. PMID: 12384733.
58. Шмырев В.И., Шевелев И.Н., Васильев П.П. Клинико-нейровизуализационные сопоставления и комплексное лечение компрессионных радикулопатий при поясничном остеохондрозе. *Неврологический журнал* 1999; (1): 21–26.
59. Coric D., Mummaneni P.V. Nucleus replacement technologies. *J Neurosurg Spine* 2008; 8: 115–120. DOI: 10.3171/SPI/2008/8/2/115. PMID: 18248282.
60. Wilke H.J. Principles and mechanical requirements of nucleus implants. *Global Spine J* 2014; 4(1) DOI: 10.1055/s-0034-1376762.
61. Lee M.J., Dumonski M., Phillips F.M. Disc replacement adjacent to cervical fusion: a biomechanical comparison of hybrid construct versus two-level fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 1932–1939. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181fca1aff. PMID: 21289581.
62. Glenn J.S., Yaker J., Guyer R.D., Ohnmeiss D.D. Anterior discectomy and total disc replacement for three patients with multiple recurrent lumbar disc herniations. *Spine J* 2011; 11: e1–e6. DOI: 10.1016/j.spinee.2011.07.030. PMID: 21907631.
63. Глухих Д.Л. Результаты артропластики при дегенеративных поражениях поясничного отдела позвоночника. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2015; 79(1): 68–74. DOI: 10.17116/neiro201579168-74.
64. Kirkham B.W., Schwender J.D. Lumbar intervertebral cages: limitations and complications. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2000; 10: 320–4. DOI: 10.1016/S1048-6666(00)80032-4.
65. Cunningham B.W., Lowery G.L., Serhan H.A. Total disc replacement arthroplasty using the AcroFlex lumbar disc: a non-human primate model. *Eur Spine J* 2002; 11: S115–S123. DOI: 10.1007/s00586-002-0481-z. PMID: 12384732.
66. Bertagnoli R., Yue J.J., Kershaw T. et al. Lumbar total disc arthroplasty utilizing the ProDisc prosthesis in smokers versus nonsmokers: a prospective study with 2-year minimum follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 992–997. DOI: 10.1097/01.brs.0000214970.07626.68. PMID: 16641775.
67. Bertagnoli R., Yue J.J., Nanieva R. et al. Lumbar total disc arthroplasty in patients older than 60 years of age: A prospective study of the ProDisc prosthesis with 2-year minimum follow-up period. *J Neurosurg Spine* 2006; 4: 85–90. DOI: 10.3171/spi.2006.4.2.85. PMID: 16506473.
68. Доценко В.В. Повторные операции при дегенеративных заболеваниях позвоночника. *Хирургия позвоночника* 2004; (4): 63–67.
69. Загородний Н.В., Доценко В.В., Сампиев М.Т. Минимально инвазивный передний доступ в хирургию дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника. *Вестник Российского университета дружбы народов* 2003; (2): 113–117.
70. Linson M.A., Williams H. Anterior and combined anteroposterior fusion for lumbar disc pain: a preliminary study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1991; 16: 143–145. PMID: 1707187.
71. Zdeblick T.A. A prospective, randomized study of lumbar fusion: preliminary results. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993; 18: 983–991. PMID: 8367786.
72. Mayer H.M. A new microsurgical technique for minimally invasive anterior lumbar interbody. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 691–699; discussion 700. PMID: 9089943.
73. Ломатидзе Е.Ш., Доценко В.В., Вознесенская Н.Н. История развития малоинвазивной хирургии передних отделов позвоночника на поясничном уровне. *Астраханский медицинский журнал* 2013; 8(1): 142–149.
74. Kim S.M., Lim T.J., Paterno J. et al. Biomechanical comparison: stability of lateral-approach anterior lumbar interbody fusion and lateral fixation compared with anterior-approach anterior lumbar interbody fusion and posterior fixation in the lower lumbar spine. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 62–68. DOI: 10.3171/spi.2005.2.1.0062. PMID: 15658128.
75. Huang T.J., Hsu R.W., Liu H.P. et al. Technique of video-assisted thoracoscopic surgery for the spine new approach. *World J Surg* 1997; 21: 358–362. PMID: 9143564.
76. Regan J.J., Aronoff R.J., Ohnmeiss D.D., Sengupta D.K. Laparoscopic approach to L4–L5 for interbody fusion using BAK cages: experience in the first 58 cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24: 2171–2174. PMID: 10543017.
77. Boswell M.V., Shah R.V., Everett C.R. et al. Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: evidencebased practice guidelines. *Pain Phys* 2005; 8: 1–47. PMID: 16850041.
51. Szpalski M., Gunzburg R., Mayer M. Spine arthroplasty: a historical review. *Eur Spine J* 2002; 11: S65–S84. DOI: 10.1007/s00586-002-0474-y. PMID: 12384726.
52. Gunzburg R., Mayer H.M., Szpalski M., Aebi M. Arthroplasty of the spine: the long quest for mobility. In: Gunzburg R., Mayer H.M., Szpalski M., Aebi M. (eds.) *Arthroplasty of the spine*. Berlin: Springer-Verlag; 2004: 1–2.
53. Boos N., Aebi M. Spinal disorders: fundamentals of diagnosis and treatment: Springer; 2008; 1165. DOI: 10.1007/978-3-540-69091-7.
54. Yue J.J., An H.S., McAfee P.C. et al. Motion preservation surgery of the spine: advanced techniques and controversies. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: E134. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1707>.
55. Tsivyan Ya.L., Motov V.P. [Operative treatment of lumbar intervertebral osteochondrosis]. In: *Voprosy patologii pozvonochnika, travmatologii i ortopedii* [Questions of pathology of the spine, traumatology and orthopedics]. Novosibirsk; 1965: 30–34. (In Russ.)
56. Savchenko P.A., Gyunther V.E., Fomichev N.G. *Protez mezhpozvonkovogo diska* [Prosthesis of the intervertebral disc]: Patent for invention RU2140229, 25.02.1998. (In Russ.)
57. Mayer H.M., Wiechert K., Korge A. et al. Minimally invasive total disc replacement: surgical technique and preliminary clinical results. *Eur Spine J* 2002; 11: S124–S130. DOI: 10.1007/s00586-002-0446-2. PMID: 12384733.
58. Shmyrev V.I., Shevelev I.N., Vasiliev P.P. [Clinico-neuroimaging comparisons and complex treatment of compression radiculopathy in lumbar osteochondrosis]. *Neurologicheskiy zhurnal* 1999; (1): 21–26. (In Russ.)
59. Coric D., Mummaneni P.V. Nucleus replacement technologies. *J Neurosurg Spine* 2008; 8: 115–120. DOI: 10.3171/SPI/2008/8/2/115. PMID: 18248282.
60. Wilke H.J. Principles and mechanical requirements of nucleus implants. *Global Spine J* 2014; 4(1) DOI: 10.1055/s-0034-1376762.
61. Lee M.J., Dumonski M., Phillips F.M. Disc replacement adjacent to cervical fusion: a biomechanical comparison of hybrid construct versus two-level fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 1932–1939. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181fca1aff. PMID: 21289581.
62. Glenn J.S., Yaker J., Guyer R.D., Ohnmeiss D.D. Anterior discectomy and total disc replacement for three patients with multiple recurrent lumbar disc herniations. *Spine J* 2011; 11: e1–e6. DOI: 10.1016/j.spinee.2011.07.030. PMID: 21907631.
63. Glukhikh D.L. [Results of arthroplasty in degenerative lesions of the lumbar spine]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2015; 79(1): 68–74. DOI: 10.17116/neiro201579168-74. (In Russ.)
64. Kirkham B.W., Schwender J.D. Lumbar intervertebral cages: limitations and complications. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2000; 10: 320–4. DOI: 10.1016/S1048-6666(00)80032-4.
65. Cunningham B.W., Lowery G.L., Serhan H.A. Total disc replacement arthroplasty using the AcroFlex lumbar disc: a non-human primate model. *Eur Spine J* 2002; 11: S115–S123. DOI: 10.1007/s00586-002-0481-z. PMID: 12384732.
66. Bertagnoli R., Yue J.J., Kershaw T. et al. Lumbar total disc arthroplasty utilizing the ProDisc prosthesis in smokers versus nonsmokers: a prospective study with 2-year minimum follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 992–997. DOI: 10.1097/01.brs.0000214970.07626.68. PMID: 16641775.
67. Bertagnoli R., Yue J.J., Nanieva R. et al. Lumbar total disc arthroplasty in patients older than 60 years of age: A prospective study of the ProDisc prosthesis with 2-year minimum follow-up period. *J Neurosurg Spine* 2006; 4: 85–90. DOI: 10.3171/spi.2006.4.2.85. PMID: 16506473.
68. Dotsenko V.V. [Repeated operations with degenerative diseases of the spine]. *Khirurgiya pozvonochnika* 2004; (4): 63–67. (In Russ.)
69. Zagorodni N.V., Dotsenko V.V., Sampiev M.T. [Minimally invasive fore access in the surgery of degenerative stenosis of the lumbar spine]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov* 2003; (2): 113–117. (In Russ.)
70. Linson M.A., Williams H. Anterior and combined anteroposterior fusion for lumbar disc pain: a preliminary study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1991; 16: 143–145. PMID: 1707187.
71. Zdeblick T.A. A prospective, randomized study of lumbar fusion: preliminary results. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993; 18: 983–991. PMID: 8367786.
72. Mayer H.M. A new microsurgical technique for minimally invasive anterior lumbar interbody. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 691–699; discussion 700. PMID: 9089943.
73. Lomatidze E.Sh., Dotsenko V.V., Voznesenskaya N.N. [The history of development of minimally invasive surgery of the anterior spine at the lumbar level]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* 2013; 8(1): 142–149. (In Russ.)
74. Kim S.M., Lim T.J., Paterno J. et al. Biomechanical comparison: stability of lateral-approach anterior lumbar interbody fusion and lateral fixation compared with anterior-approach anterior lumbar interbody fusion and posterior fixation in the lower lumbar spine. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 62–68. DOI: 10.3171/spi.2005.2.1.0062. PMID: 15658128.
75. Huang T.J., Hsu R.W., Liu H.P. et al. Technique of video-assisted thoracoscopic surgery for the spine new approach. *World J Surg* 1997; 21: 358–362. PMID: 9143564.
76. Regan J.J., Aronoff R.J., Ohnmeiss D.D., Sengupta D.K. Laparoscopic approach to L4–L5 for interbody fusion using BAK cages: experience in the first 58 cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24: 2171–2174. PMID: 10543017.
77. Boswell M.V., Shah R.V., Everett C.R. et al. Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: evidencebased practice guidelines. *Pain Phys* 2005; 8: 1–47. PMID: 16850041.

78. Hacker R.J. Comparison of interbody fusion approaches for disabling low back. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 660–665; discussion 665–666. PMID: 9089939.
79. McGlynn E.A. Six challenges in measuring the quality of health care. *Health Aff (Millwood)* 1997; 16: 7–21. PMID: 9141316.
80. Холодов С.А. Микрохирургическое лечение многоуровневых дискогенных поражений поясничного отдела позвоночника. *Вопросы нейрохирургии* 2001; (3): 6–10.
81. Narotam P.K., Pauley S.M., McGinn G.J. Titanium mesh cages for cervical spine stabilization after corpectomy: a clinical and radiological study. *J Neurosurg* 2003; 99: 172–180. PMID: 12956460.
82. Исаева Н.В., Дралюк М.Г. Современный взгляд на клиническое значение эпидурального фиброза после поясничных дискэктомий. *Хирургия позвоночника* 2010; (1): 38–45. DOI: 10.14531/ss2010.1.38-45.
83. Mayer H.M. The ALIF concept. *Eur Spine J* 2000; 9: S35–S43. PMID: 10766056.
84. Хижняк М.В., Новакович К.С. Хирургическое лечение рецидивов грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника с применением систем межостистой стабилизации. *Медицинский журнал* 2013; (2): 151–152.
85. Певзнер К.Б., Егоров О.Е., Евзиков Г.Ю., Розен А.И. Чрескожная высокочастотная деструкция дугоотростчатых суставов в лечении постдискэктомического синдрома на поясничном уровне. *Хирургия позвоночника* 2007; (3): 45–48.
86. Симонович А.Е. Хирургическое лечение дегенеративных поражений поясничного отдела позвоночника с использованием инструментария DYNESYS для транспедикулярной динамической фиксации. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 2005; (2): 11–15.
87. Tzantrizos A., Andreou A., Aebi M., Steffen T. Biomechanical stability of five stand-alone anterior lumbar interbody fusion constructs. *Eur Spine J* 2000; 9: 14–22. PMID: 10766072.
88. Weinstein J.N., Lurie J.D., Tosteson T.D. et al. Surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation: four-year results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: 2789–2800. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31818ed8f4. PMID: 19018250.
89. Крутько А.В. Сравнительный анализ результатов заднего межтелового спондилодеза (PLIF) и трансфораминального межтелового спондилодеза (TLIF) в сочетании с транспедикулярной фиксацией. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 2012; (2): 12–21.
90. Chiang M.F., Zhong Z.C., Chen C.S. et al. Biomechanical comparison of instrumented posterior lumbar interbody fusion with one or two cages by finite element analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: E682–E689. DOI: 10.1097/01.brs.0000232714.72699.8e. PMID: 16946641.
91. Завьялов Д.М., Перетечиков А.В. Профилактика и лечение послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2016; 80: 115–117. DOI: 10.17116/neiro2016806115-117.
92. Бердюгин К.А., Каренин М.С. Осложнения транспедикулярной фиксации позвоночника и их профилактика. *Фундаментальные исследования* 2010; (9): 61–71.
93. Пасков Р.В., Плющенко Д.С., Сергеев К.С. и др. Лечение инфекционного осложнения после транспедикулярной фиксации: случай из практики и анализ современного состояния проблемы. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2013; (4): 60–63.
94. Клишин Д.Н., Древал О.Н., Кузнецов А.В. Топографо-анатомические особенности обоснования хирургического лечения грыж межпозвонковых дисков верхнепоясничного уровня. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2012; 4(1): 16–21.
78. Hacker R.J. Comparison of interbody fusion approaches for disabling low back. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 660–665; discussion 665–666. PMID: 9089939.
79. McGlynn E.A. Six challenges in measuring the quality of health care. *Health Aff (Millwood)* 1997; 16: 7–21. PMID: 9141316.
80. Kholodov S.A. [Microsurgical treatment of multilevel discogenic lesions of the lumbar spine]. *Voprosy neyrokhirurgii* 2001; (3): 6–10. (In Russ.)
81. Narotam P.K., Pauley S.M., McGinn G.J. Titanium mesh cages for cervical spine stabilization after corpectomy: a clinical and radiological study. *J Neurosurg* 2003; 99: 172–180. PMID: 12956460.
82. Isaeva N.V., Dralyuk M.G. [A modern view of the clinical importance of epidural fibrosis after lumbar discectomy]. *Khirurgiya pozvonochnika* 2010; (1): 38–45. DOI: 10.14531/ss2010.1.38-45. (In Russ.)
83. Mayer H.M. The ALIF concept. *Eur Spine J* 2000; 9: S35–S43. PMID: 10766056.
84. Khizhnyak M.V., Novakovich K.S. [Surgical treatment of recurrences of herniated intervertebral discs of the lumbar spine with the use of interstitial stabilization systems]. *Meditsinskiy zhurnal* 2013; (2): 151–152. (In Russ.)
85. Pevzner K.B., Egorov O.E., Evzikov G.Yu., Rozen A.I. [Percutaneous high-frequency destruction of arcuate joints in the treatment of postdiscectomy syndrome at the lumbar level]. *Khirurgiya pozvonochnika* 2007; (3): 45–48. (In Russ.)
86. Simonovich A.E. [Surgical treatment of degenerative lesions of the lumbar spine using DYNESYS instrumentation for transpedicular dynamic fixation]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova* 2005; (2): 11–15. (In Russ.)
87. Tzantrizos A., Andreou A., Aebi M., Steffen T. Biomechanical stability of five stand-alone anterior lumbar interbody fusion constructs. *Eur Spine J* 2000; 9: 14–22. PMID: 10766072.
88. Weinstein J.N., Lurie J.D., Tosteson T.D. et al. Surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation: four-year results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: 2789–2800. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31818ed8f4. PMID: 19018250.
89. Krut'ko A.V. [Comparative analysis of the results of posterior interbody fusion (PLIF) and transforaminal interbody fusion (TLIF) in combination with transpedicular fixation]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova* 2012; (2): 12–21. (In Russ.)
90. Chiang M.F., Zhong Z.C., Chen C.S. et al. Biomechanical comparison of instrumented posterior lumbar interbody fusion with one or two cages by finite element analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: E682–E689. DOI: 10.1097/01.brs.0000232714.72699.8e. PMID: 16946641.
91. Zavyalov D.M., Peretechikov A.V. [Prevention and treatment of postoperative cicatricial-adhesive epiduritis]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2016; 80: 115–117. DOI: 10.17116/neiro2016806115-117. (In Russ.)
92. Berdyugin K.A., Karenin M.S. [Complications of transpedicular fixation of the spine and their prevention]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010; (9): 61–71. (In Russ.)
93. Pas'kov R.V., Plushenko D.S., Sergeev K.S. et al. [Treatment of an infectious complication after transpedicular fixation: a case from practice and an analysis of the current state of the problem]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2013; (4): 60–63. (In Russ.)
94. Klislin D.N., Dreval' O.N., Kuznetsov A.V. [Topographical and anatomical features of the substantiation of surgical treatment of herniated intervertebral discs of the upper lumbar level]. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal im. professora A.L. Polenova*. 2012; 4(1): 16–21. (In Russ.)

Информация об авторах: Шнякин Павел Геннадьевич – д.м.н., зав. каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, главный нейрохирург Министерства здравоохранения Красноярского края, Красноярск, Россия;
Ботов Антон Витальевич – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия;

Амельченко Андрей Андреевич – ординатор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Information about the authors: Pavel G. Shnyakin, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery with a postgraduate training course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Chief Neurosurgeon of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, Russia;
Anton V. Botov, neurosurgeon, Department of neurosurgery, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia;
Andrey A. Amelchenko, resident physician, Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery with a postgraduate training course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Возможности оптической когерентной томографии в диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы

Н.В. Полекина¹, З.В. Сурнина², М.Н. Захарова¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва, Россия

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный метод исследования для получения поперечных изображений тканей in vivo. В неврологии ОКТ используется для оценки изменений сетчатки при различных заболеваниях, в том числе при рассеянном склерозе, оптикомиелите и оптикомиелит-ассоциированных расстройствах. При этих демиелинизирующих заболеваниях в патологический процесс вовлекается не только сам зрительный нерв, но и ганглиозные клетки сетчатки и их аксоны, – так называемый ганглиозный комплекс сетчатки, а также слой нервных волокон сетчатки. В последнее десятилетие ОКТ, при помощи которой можно оценить изменения в указанных слоях сетчатки, стала использоваться как высокочувствительная технология для оценки нейродегенерации. В статье обсуждается возможность применения ОКТ для дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, а также в качестве метода мониторинга повреждения нервной ткани при демиелинизирующих заболеваниях.

Ключевые слова: рассеянный склероз, оптикомиелит, оптикомиелит-ассоциированные расстройства, оптическая когерентная томография, нейродегенерация.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80, ФГБНУ НЦН. E-mail: natalie.polekhina@gmail.com. Полекина Н.В.

Для цитирования: Полекина Н.В., Сурнина З.В., Захарова М.Н. Возможности оптической когерентной томографии в диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 69–74.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.9

Optical coherent tomography capabilities in the diagnosis of demyelinating diseases of the central nervous system

Natalia V. Polekhina¹, Zoya V. Surnina², Maria N. Zakharova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive technique routinely used for obtaining in vivo transverse images of tissues. In the field of neurology, OCT is used to assess retinal changes in various diseases, including multiple sclerosis, opticomyelitis, and opticomyelitis-associated disorders. In these demyelinating diseases, the pathological process involves not only the optic nerve itself, but also the retinal ganglion cells and their axons, the so-called retinal ganglionic complex, as well as the retinal nerve fiber layer. In the last decade, OCT as the method capable of assessing changes in the above-mentioned retinal layers has been applied as a highly sensitive technology for estimation of neurodegenerative process. The article discusses the possible use of OCT for differential diagnosis of demyelinating diseases of the central nervous system, as well as its application as a method for monitoring involvement of the nervous tissue in demyelinating diseases.

Keywords: multiple sclerosis, opticomyelitis, opticomyelitis-associated disorders, optical coherence tomography, neurodegeneration.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye Sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: natalie.polekhina@gmail.com. Polekhina N.V.

For citation: Polekhina N.V., Surnina Z.V., Zakharova M.N. [Optical coherent tomography capabilities in the diagnosis of demyelinating diseases of the central nervous system]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 69–74. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.9

Введение

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это неинвазивный метод исследования, разработанный в 1990-е гг. для получения поперечных изображений тканей *in vivo*. ОКТ является надежным, информативным, чувствительным тестом в диагностике многих заболеваний глазного дна. Полученные изображения можно проанализировать, оценить количественно, сохранить в базе данных пациента и сравнить с последующими результатами, что позволяет получить объективную информацию для диагностики и мониторинга заболевания [1]. В неврологии ОКТ используется для оценки изменений сетчатки при таких патологиях, как рассеянный склероз (РС), оптикомиелит и оптикомиелит-ассоциированные расстройства (ОМ/ОМАР), болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Цель статьи – обобщение данных мировой литературы по проблеме диагностики демиелинизирующих заболеваний при помощи ОКТ, а также результатов ОКТ в качестве биомаркера нейродегенерации.

Принцип действия ОКТ

Физический принцип действия ОКТ аналогичен ультразвуковому исследованию с той лишь разницей, что в ОКТ для зондирования ткани используется оптическое излучение ближнего инфракрасного диапазона (~1 мкм), а не акустические волны [2]. Поскольку ткани имеют различную плотность, луч отражается с большей или меньшей рефлексивностью, в результате чего возможно получение изображений (рис. 1).

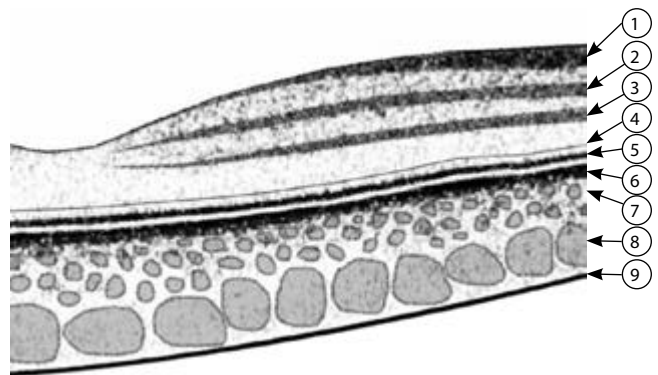
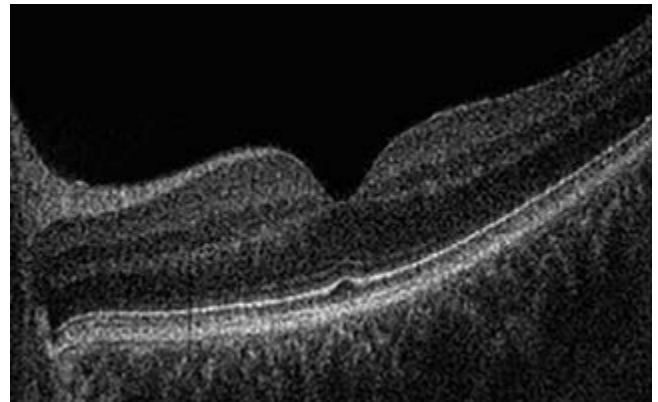
Согласно В. Lumbroso и соавт. [1], у нормальных тканей сетчатки различная рефлексивность:

- высокая – слой нервных волокон; линия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов; наружная пограничная мембрана; комплекс пигментный эпителий–капилляры хориоидеи;
- средняя – плексиформные (сетчатые) слои;
- низкая – ядерные слои.

При помощи ОКТ сетчатки можно получить изображения центральной части (макулы, или желтого пятна), области диска зрительного нерва, а также построить 3D-модель заднего отрезка глазного яблока. В результате анализа полученных изображений можно оценить толщину различных слоев сетчатки и ее структурные повреждения.

Сетчатка как модель нейродегенеративного процесса

Сетчатка является многослойной мембраной, на сканах которой можно увидеть слой нервных волокон сетчатки (СНВС), слой ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), внутренний плексиформный, внутренний ядерный (биполярный и горизонтальных клеток) и наружный плексиформный слои [1]. СНВС состоит из немиелинизированных аксонов ганглиозных клеток двух типов: Х-клеток, ответственных за цветопередачу и составляющих около 80% от всех ГКС, и Y-клеток, передающих информацию о движении [3]. Функцией ГКС является передача зрительной информации с сетчатки в латеральное коленчатое тело по двум путям – Х и Y соответственно [4]. Поэтому СНВС и ГКС могут служить косвенными маркерами нейрональной дегенерации в ЦНС.



- 1 Слой нервных волокон / Nerve fiber layer
 - 2 Внутренний плексиформный слой / Inner plexiform layer
 - 3 Наружный плексиформный слой / Outer plexiform layer
 - 4 Наружная пограничная мембрана / Outer limiting membrane
 - 5 Линия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов / Outer and inner photoreceptor segments line of contact
 - 6 Комплекс пигментного эпителия и хориокапилляров / The pigment epithelium and choriocapillaris complex
 - 7 Слой Заттлера / Sattler's layer
 - 8 Слой Галлера / Galler's layer
 - 9 Темная пластинка склеры / Dark layer of sclera
- Виртуальное супрахориоидальное пространство / Virtual suprachoroidal space

Рис. 1. Оптическая когерентная томограмма центральной зоны сетчатки (макулы) в норме (А). В – слои сетчатки (по В. Lumbroso et al., 2008)

Fig. 1. Normal optical coherent tomogram of the retinal central zone (the macula) (A). B – retinal layers (after В. Lumbroso et al., 2008)

Исследования различных слоев сетчатки при демиелинизирующих заболеваниях

Количество публикаций, посвященных ОКТ при РС, растет. Так, по результатам изучения базы PubMed в 1999 г. была опубликована одна статья по данной теме, в то время как в 2017 г. – 74, а на момент настоящей публикации за 2018 г. издано 44 работы. Подобная тенденция отмечается и с публикациями, посвященными ОКТ при ОМ/ОМАР: в 2008 г. – 3 публикации, в 2017 г. – 21.

Первое исследование структуры слоев сетчатки при РС было опубликовано в 1999 г. группой итальянских ученых во главе с V. Parisi [5]. Исследователи поставили цель определить корреляцию между толщиной сетчатки и СНВС и функциональным состоянием зрительного пути у пациентов с оптическим невритом в анамнезе. Было обследовано

14 пациентов, а также 14 здоровых добровольцев. При ОКТ толщину СНВС измеряли в верхнем, нижнем, назальном и темпоральном квадрантах. Работу сетчатки и зрительной функции оценивали с помощью электроретинограммы и зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн соответственно. Выявлено, что при РС как в макулярной, так и в перифовеальной областях СНВС истончен по сравнению с теми же показателями у здоровых обследуемых. Кроме того, несмотря на небольшую выборку, определилась тенденция к большему поражению СНВС в темпоральных участках сетчатки. Параметры латентности пика электроретинограммы P50 и амплитуда P50–N95 у пациентов с РС были патологически увеличены, однако корреляции между другими электрофизиологическими данными и изменениями толщины СНВС не выявлено. Таким образом, исследователями был сделан вывод о том, что у пациентов с РС с оптическим невритом в анамнезе изменена толщина СНВС.

Интересной особенностью является поражение именно темпоральных квадрантов сетчатки, что было показано во многих исследованиях, в том числе W. McDonald и соавт. [6]. Это связано с прохождением именно в данной части сетчатки основных волокон от X-клеток СНВС, так называемого парвоцеллюлярного, или мелкоклеточного пути, клетки которого ответственны за передачу цветового восприятия. Данный участок поражается при многих неврологических заболеваниях, в том числе при РС, болезни Паркинсона, болезни Лебера и других нейродегенеративных состояниях, что также указывает на возможность оценки СНВС как маркера нейродегенерации [7].

Несмотря на то, что первые работы по ОКТ в неврологии появились в 1990-е гг., анализ ОКТ при ОМ/ОМАР был начат только в начале 2000-х гг. Так, в 2003 г. во Франции было проведено исследование ОКТ у пациентов с ОМ/ОМАР [8]. Перед учеными стояла задача определить значимость ОКТ как маркера потери аксонов. Участники исследования были поделены на две группы: 35 пациентов с ОМ/ОМАР с положительными результатами анализа крови на антитела к аквапорину-4 (специфическому маркеру ОМ [9]) и 50 здоровых добровольцев. Всем обследуемым были проведены ОКТ, фундоскопия, исследование полей зрения (периметрия) и зрительных вызванных потенциалов. Также все пациенты с ОМ/ОМАР были оценены по шкале EDSS. Три пациента были исключены из исследования из-за слепоты. Выявлено, что толщина СНВС у пациентов с ОМ/ОМАР значительно снижена по сравнению с таковой у группы контроля. Также отмечалась корреляция между данными ОКТ и периметрии и слабая положительная корреляция с данными зрительных вызванных потенциалов. Интересной находкой стала прямая корреляция между степенью истончения СНВС и баллом по шкале EDSS (рис. 2). В результате работы был сделан вывод, что ОКТ является маркером аксональной дегенерации, т.к. была выявлена прямая зависимость толщины СНВС от балла EDSS.

Первое сравнительное исследование у пациентов с РС и ОМ/ОМАР было проведено в 2009 г. в США [10]. Исследователи предположили, что исследование изменений СНВС с помощью ОКТ является потенциально значимым для проведения дифференциальной диагностики. В исследовании приняли участие 22 пациента с ОМ/ОМАР и 47 пациентов с РС. Обязательным условием включения в исследование было наличие перенесенного оптического

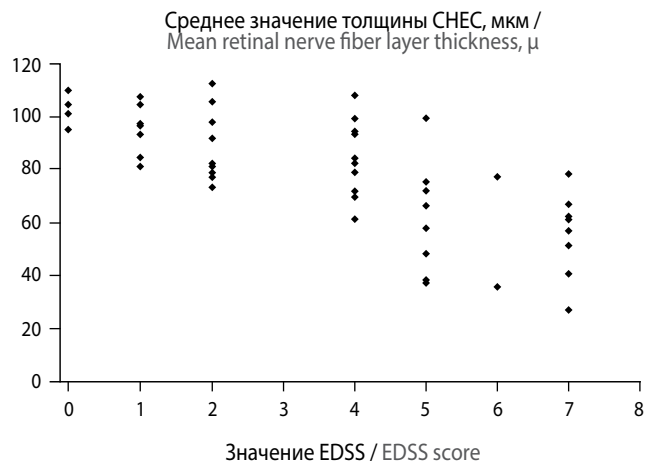


Рис. 2. Корреляция между средним значением СНВС по данным ОКТ и баллом EDSS у пациентов с ОМ/ОМАР (по J. de Seze и соавт., 2004 [8])

Fig. 2. Correlation between mean retinal nerve fiber layer thickness, obtained with optical coherence tomography, and Extended Disability Status Scale (EDSS) score in patients with opticomyelitis/opticomyelitis-associated disorders (after J. de Seze et al., 2004 [8])

неврита как минимум с одной стороны и, по крайней мере, за полгода до ОКТ. Учитывались срок от начала болезни, возраст обследуемых и количество перенесенных невритов зрительного нерва. В результате было выявлено, что истончение СНВС при ОМ/ОМАР носит более выраженный характер, нежели при РС. То же касается остроты зрения и контрастной чувствительности. Также было отмечено, что при ОМ/ОМАР, в отличие от РС, больше поражаются верхний и нижний квадранты сетчатки. Исследователями был сделан вывод о том, что при ОМ/ОМАР истончение СНВС больше, чем при РС, с более выраженным поражением сетчатки в верхнем и нижнем квадрантах. Из этого также следует, что при ОМ/ОМАР дегенерация аксонов грубее, чем при РС. Таким образом, результаты ОКТ могут использоваться как маркер вовлечения аксонов при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.

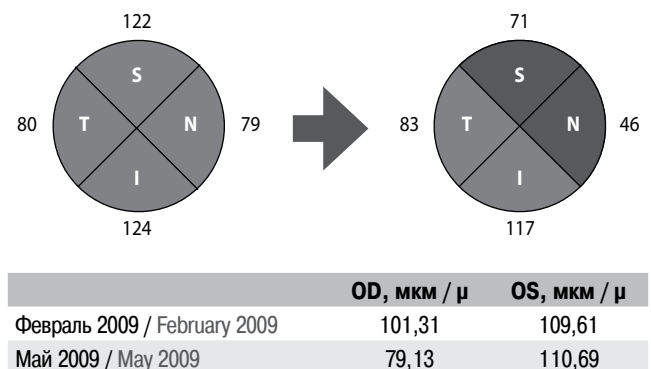


Рис. 3. Результаты ОКТ пациента, перенесшего оптический неврит на правом глазу (клинически изолированный синдром) [4]. ОКТ выполнена в момент клинического проявления симптомов и в асимптомный период через 3 мес. В течение этого времени уже можно отметить значительное прогрессирование аксональной дегенерации на пострадавшем глазу

Fig. 3. Patient who developed retrobulbar neuritis in his right eye as an initial clinically isolated syndrome. OCT was performed at the time of clinical symptoms and at asymptomatic period after 3 months. In this period, axonal loss can be detected in the eye that suffered the neuritis

Аксональная дегенерация, в отличие от демиелинизации, является необратимым процессом, непосредственно ведущим к нарастанию степени инвалидизации у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС. У пациентов с РС этот процесс манифестирует уже на начальных стадиях болезни, что является еще одной веской причиной для раннего начала приема препаратов, изменяющих течение РС (рис. 3) [4]. Важно и своевременное начало терапии обострений. Так, в ретроспективном исследовании М. Nakamura и соавт. [11] оценивался исход после пульс-терапии метилпреднизолоном при оптическом неврите у пациентов с ОМ/ОМАР. При раннем начале терапии (в течение первых 3 дней после начала обострения) сохранность СНВС была больше, а следовательно, степень аксональной дегенерации – меньше.

В сравнительных исследованиях было показано, что в результате оптического неврита при ОМ/ОМАР аксональная дегенерация более выражена, чем у пациентов с РС (табл. 1) [11, 12].

В нескольких проспективных исследованиях [4, 13, 14] выявлено, что на перенесшем оптический неврит глазу истончение СНВС на 20–25% больше, чем на интактном (табл. 2).

Также было обнаружено, что на глазу, пострадавшем в результате оптического неврита, снижен макулярный объем [21], особенно в назальном секторе макулярной области

[22]. Однако при сравнении интактных глаз у пациентов с РС с группой контроля выявлено, что и при отсутствии оптического неврита в анамнезе у пациентов с РС потеря макулярного объема значительно превышает таковую по сравнению со здоровыми добровольцами [23]. Предельные точки 51,5 мкм для СНВС в височном квадранте и 88,8 мкм как показатель средней толщины СНВС показали высокую чувствительность (0,72 и 0,6 соответственно) и специфичность (0,95 и 0,97 соответственно) при различии глаз с перенесенным оптическим невритом и показателей контрольных обследуемых [24].

В нескольких исследованиях также выявлено, что истончение СНВС коррелирует с длительностью заболевания [20, 25–27].

Наиболее чувствительным методом оценки воспалительных изменений и аксональной дегенерации при РС считается магнитно-резонансная томография. Известно, что атрофия вещества головного мозга ведет к нарастанию инвалидизации при РС [27]. В проведенных исследованиях показана значительная корреляция между толщиной СНВС и изменениями на МРТ, характеризующими атрофию вещества головного мозга – изменения, по данным ДВИ, объема серого и белого вещества, увеличение объема спинномозговой жидкости и отношение переноса намагниченности. Так, группой исследователей во главе с Е. Frohman [28] при анализе 12 пациентов с РС, у которых было выявлено снижение толщины СНВС, зарегистрировано уменьшение

Таблица 1. Сравнение толщины СНВС (мкм) у пациентов с РС и ОМ/ОМАР ($M \pm m$)

Table 1. Comparison of the mean nerve fiber layer thickness (SNAP) (μ) in patients with multiple sclerosis (MS) and opticomyelitis/opticomyelitis-associated disorders (NO/OAD) ($M \pm m$)

| Источник литературы / Literature source | Глаз, пострадавший от оптического неврита, при ОМ/ОМАР / Eye affected with optical neuritis in NO/OAD | Интактный глаз при ОМ/ОМАР / Intact eye in NO/OAD | Глаз, пострадавший от оптического неврита, при РС / Eye affected with optical neuritis in MS | Интактный глаз при РС / Intact eye in MS | Группа контроля / Control |
|---|---|---|--|--|---------------------------|
| M. Nakamura et al. [11] | 63,84±23,47 | 106,36±14,55 | 84,28±14,18 | 109,45±12,78 | – |
| R. Naismith et al. [10] | 54,8±3,7 | – | 76,5±2,4 | – | – |
| H. Merle et al. [12] | 65,44±24,19 | | 83,85±24,12 | | 106,24±12,46 |

Таблица 2. Сравнение толщины СНВС (мкм) между пострадавшим в результате оптического неврита и интактным глазом у пациентов с РС и в группе контроля ($M \pm m$) [4]

Table 2. Comparison of mean retinal nerve fiber thickness (μ) between the eye, affected with optical neuritis and the intact eye in patients with multiple sclerosis and a control group ($M \pm m$) [4]

| Источник литературы / Literature source | Глаз, пострадавший в результате оптического неврита / Eye affected with optical neuritis | Интактный глаз / Intact eye | Контроль / Control |
|---|--|-----------------------------|--------------------|
| O. Outteryck et al. [15] | 97,27±12,82 | – | 98,71±9,08 |
| E. Grazioli et al. [16] | 81,7±19,2 | 93,5±15,3 | – |
| A. Klistorner et al. [17] | 84,5±15,1 | 103,8±10,8 | 104,0±9,2 |
| M. Siger et al. [18] | 83,92±17,63 | 91,08±19,3 | – |
| F. Costello et al. [14] | 86,1 | 101,6 | – |
| S. Noval et al. [4] | 84,95±23,45 | 103,40±15,27 | 105,5±10,51 |
| J.B. Fisher et al. [19] | 85±17 | 96±14 | 105±12 |
| F. Costello et al. [13] | 77,5±29,87 | 99,8±32,5 | – |
| S. Trip et al. [20] | 68,7±18,8 | 94,6±14,9 | 102,9±14,6 |
| V. Parisi et al. [5] | 59,79±10,80 | 82,73±10,73 | 111,11±11,42 |

объема головного мозга в режимах T₁ и T₂, а также изменение объема серого вещества. Подобные результаты были получены и E. Gordon-Lipkin с соавт. в 2007 г. [27]. Корреляции между уменьшением макулярного объема и атрофией головного мозга по данным МРТ не выявлено.

Аналогичные исследования проводились и в России. Так, междисциплинарная группа ученых из Научного центра неврологии и НИИ глазных болезней им. Гельмгольца оценивала информативность томографии морфофункциональных изменений в сетчатке у больных с оптическим невритом при РС как раннего диагностического маркера до появления неврологических симптомов и выявления очагов демиелинизации в головном и спинном мозге по данным магнитно-резонансной томографии. Обследовано 34 пациента (68 глаз) с оптическим невритом на фоне подтвержденного РС (средний возраст 31±8 лет; 6 мужчин, 28 женщин). Наряду со стандартным офтальмологическим обследованием пациентам проводили ОКТ сетчатки и зрительного нерва и записывали мультифокальную электроретинограмму по международным стандартам ISCEV. Оценивали тотальный макулярный объем сетчатки и толщину СНВС – среднее значение и по всей окружности, а также по внутреннему (парафовеа) и наружному (перифовеа) диаметрам сканирования. Определяли плотность, амплитуду и латентность компонента P1 мультифокальной электроретинограммы по квадрантам и 5 кольцам по направлению от центральной зоны: фовеа (R1), парафовеа (R2), перифовеа (R3),

средняя периферия (R4 и R5). Выявлено снижение толщины СНВС как на больном (82,01±18,52 мкм), так и на здоровом глазах (95,44±14,05 мкм). Истончение СНВС отмечено во всех квадрантах, но наиболее выражено в темпоральном (56,21±17,97 мкм). Установлено снижение тотального макулярного объема (6,60±0,56 мм³). Документирована прямая корреляционная зависимость толщины СНВС от длительности РС. Был сделан вывод о том, что выявление истончения СНВС позволяет обнаружить ранние признаки нейродегенерации, а также может служить дополнительным диагностическим критерием потери аксонов при длительно существующем РС, что важно для своевременного назначения патогенетической терапии [29–31].

Заключение

Использование метода ОКТ в качестве раннего диагностического критерия при РС и ОМ/ОМАР является весьма перспективным. Данное исследование позволяет на ранних стадиях, зачастую еще до появления клинических симптомов, определить изменения в структуре зрительного нерва, а следовательно, вовремя назначить лечение и предотвратить серьезные осложнения заболеваний. Значительное уменьшение толщины СНВС у пациентов с ОМ/ОМАР по сравнению с группой РС является весьма важным фактом, требующим дальнейшего анализа, увеличения объема клинического материала и последующего длительного наблюдения.

References

Список литературы

1. Ламброзо Б., Рисполи М. ОКТ сетчатки. *Метод анализа и интерпретации* / Под ред. В.В. Нероева, О.В. Зайцевой. М.: Апрель; 2012. 83 с.
2. Saidha S., Al-Louzi O., Ratchford J. et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol* 2015; 78: 801–813. DOI: 10.1002/ana.24487. PMID: 26190464.
3. Caruana P., Davies M., Weatherby S. et al. Correlation of MRI lesions with visual psychophysical deficit in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 1471–1480. PMID: 10869058.
4. Noval S., Contreras I., Muñoz S. et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an update. *Mult Scler Int* 2011; 2011: 472790. DOI: 10.1155/2011/472790. PMID: 22096638.
5. Parisi V., Manni G., Spadaro M. et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2520–2527. PMID: 10509645.
6. McDonald W., Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 747–752. PMID: 1402963.
7. La Morgia C., Barboni P., Rizzo G. et al. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *Eur J Neurol* 2013; 20: 198–201. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03701.x. PMID: 22436028.
8. de Seze J., Blanc F., Jeanjean L. et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2008; 65: 920–923. DOI: 10.1001/archneur.65.7.920. PMID: 18625858.
9. Lennon V., Wingerchuk D., Kryzer T. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X. PMID: 15589308.
10. Naismith R., Tutlam N., Xu J. et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72: 1077–1082. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345042.53843.d5. PMID: 19307541.
11. Nakamura M., Nakazawa T., Doi H. et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1777–1785. DOI: 10.1007/s00417-010-1344-7. PMID: 20300766.
12. Merle H., Olindo S., Donnio A. et al. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4412–4417. DOI: 10.1167/iovs.08-1815. PMID: 18614811.
13. Costello F., Coupland S., Hodge W. et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963–969. DOI: 10.1002/ana.20851. PMID: 16718705.

1. Lumbroso B., Rispoli M. *OCT setchatki. Metod analiza i interpretatsii* [OCT of the retina. Method of analysis and interpretation]. V.V. Neroev, O.V. Zaitseva (eds.). Moscow: April; 2012. 83 p. (In Russ.)
2. Saidha S., Al-Louzi O., Ratchford J. et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol* 2015; 78: 801–813. DOI: 10.1002/ana.24487. PMID: 26190464.
3. Caruana P., Davies M., Weatherby S. et al. Correlation of MRI lesions with visual psychophysical deficit in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 1471–1480. PMID: 10869058.
4. Noval S., Contreras I., Muñoz S. et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an update. *Mult Scler Int* 2011; 2011: 472790. DOI: 10.1155/2011/472790. PMID: 22096638.
5. Parisi V., Manni G., Spadaro M. et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2520–2527. PMID: 10509645.
6. McDonald W., Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 747–752. PMID: 1402963.
7. La Morgia C., Barboni P., Rizzo G. et al. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *Eur J Neurol* 2013; 20: 198–201. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03701.x. PMID: 22436028.
8. de Seze J., Blanc F., Jeanjean L. et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2008; 65: 920–923. DOI: 10.1001/archneur.65.7.920. PMID: 18625858.
9. Lennon V., Wingerchuk D., Kryzer T. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X. PMID: 15589308.
10. Naismith R., Tutlam N., Xu J. et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72: 1077–1082. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345042.53843.d5. PMID: 19307541.
11. Nakamura M., Nakazawa T., Doi H. et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1777–1785. DOI: 10.1007/s00417-010-1344-7. PMID: 20300766.
12. Merle H., Olindo S., Donnio A. et al. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4412–4417. DOI: 10.1167/iovs.08-1815. PMID: 18614811.
13. Costello F., Coupland S., Hodge W. et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963–969. DOI: 10.1002/ana.20851. PMID: 16718705.

14. Costello F., Hodge W., Pan Y. et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008; 14: 893–905. DOI: 10.1177/1352458508091367. PMID: 18573837.
15. Outterryck O., Zephir H., Defoort S. et al. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: no evidence of subclinical retinal axonal loss. *Arch Neurol* 2009; 66: 1373–1377. DOI: 10.1001/archneurol.2009.265. PMID: 19901169.
16. Grazioli E., Zivadinov R., Weinstock-Guttman B. et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 268: 12–17. DOI: 10.1016/j.jns.2007.10.020. PMID: 18054962.
17. Klistorner A., Arvind H., Nguyen T. et al. Axonal loss and myelin in early on loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol* 2008; 64: 325–331. DOI: 10.1002/ana.21474. PMID: 18825673.
18. Siger M., Dziegielewska K., Jasek L. et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008; 255: 1555–1560. DOI: 10.1007/s00415-008-0985-5. PMID: 18825432.
19. Fisher J.B., Jacobs D.A., Markowitz C.E. et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324–332. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.040. PMID: 16406539.
20. Trip S., Schlottmann P., Jones S. et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005; 58: 383–391. DOI: 10.1002/ana.20575. PMID: 16075460.
21. Siepman T., Bettink-Remeijer M., Hintzen R. Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Neurol* 2010; 257: 1654–1660. DOI: 10.1007/s00415-010-5589-1. PMID: 20461397.
22. Khanifar A., Parlitsis G., Ehrlich J. et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1007–1013. PMID: 20922034.
23. Burkholder B., Osborne B., Loguidice M. et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1366–1372. DOI: 10.1001/archneurol.2009.230. PMID: 19901168.
24. Bertuzzi F., Suzani V., Tagliabue E. et al. Diagnostic validity of optic disc and retinal nerve fiber layer evaluations in detecting structural changes after optic neuritis. *Ophthalmology* 2010; 117: 1256–1264. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.024. PMID: 20381872.
25. Khanifar G., Parlitsis G., Ehrlich J. et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1007–1013. PMID: 20922034.
26. Costello F., Hodge W., Pan Y. et al. Using retinal architecture to help characterize multiple sclerosis patients. *Can J Ophthalmol* 2010; 45: 520–526. DOI: 10.3129/i10-063. PMID: 20838421.
27. Gordon-Lipkin E., Chodkowski B., Reich D. et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1603–1609. DOI: 10.1212/01.wnl.0000295995.46586.ae. PMID: 17938370.
28. Frohman E., Dwyer M., Frohman T. et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009; 282: 96–105. DOI: 10.1016/j.jns.2009.04.010. PMID: 19439327.
29. Елисеєва Е.К. [Inflammatory and demyelinating optical neuritis: clinical and functional study. Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences]. Moscow; 2017. (In Russ.)
30. Neroev V.V., Eliseeva E.K., Zueva M.V. et al. [Demyelinating optical neuritis: correlation of data of optical coherence tomography and multifocal electroretinography]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2014; 8(2): 22–26. (In Russ.)
31. Eliseeva E.K., Neroev V.V., Zueva M.V. et al. [Optical neuritis in multiple sclerosis (literature review and results of author's research)]. *Tochka zreniya. Vestok–Zapad* 2018; (2): 112–115. DOI: 10.25276/2410-1257-2018-2-112-115. (In Russ.)
14. Costello F., Hodge W., Pan Y. et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008; 14: 893–905. DOI: 10.1177/1352458508091367. PMID: 18573837.
15. Outterryck O., Zephir H., Defoort S. et al. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: no evidence of subclinical retinal axonal loss. *Arch Neurol* 2009; 66: 1373–1377. DOI: 10.1001/archneurol.2009.265. PMID: 19901169.
16. Grazioli E., Zivadinov R., Weinstock-Guttman B. et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 268: 12–17. DOI: 10.1016/j.jns.2007.10.020. PMID: 18054962.
17. Klistorner A., Arvind H., Nguyen T. et al. Axonal loss and myelin in early on loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol* 2008; 64: 325–331. DOI: 10.1002/ana.21474. PMID: 18825673.
18. Siger M., Dziegielewska K., Jasek L. et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008; 255: 1555–1560. DOI: 10.1007/s00415-008-0985-5. PMID: 18825432.
19. Fisher J.B., Jacobs D.A., Markowitz C.E. et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 324–332. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.040. PMID: 16406539.
20. Trip S., Schlottmann P., Jones S. et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005; 58: 383–391. DOI: 10.1002/ana.20575. PMID: 16075460.
21. Siepman T., Bettink-Remeijer M., Hintzen R. Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Neurol* 2010; 257: 1654–1660. DOI: 10.1007/s00415-010-5589-1. PMID: 20461397.
22. Khanifar A., Parlitsis G., Ehrlich J. et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1007–1013. PMID: 20922034.
23. Burkholder B., Osborne B., Loguidice M. et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1366–1372. DOI: 10.1001/archneurol.2009.230. PMID: 19901168.
24. Bertuzzi F., Suzani V., Tagliabue E. et al. Diagnostic validity of optic disc and retinal nerve fiber layer evaluations in detecting structural changes after optic neuritis. *Ophthalmology* 2010; 117: 1256–1264. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.024. PMID: 20381872.
25. Khanifar G., Parlitsis G., Ehrlich J. et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1007–1013. PMID: 20922034.
26. Costello F., Hodge W., Pan Y. et al. Using retinal architecture to help characterize multiple sclerosis patients. *Can J Ophthalmol* 2010; 45: 520–526. DOI: 10.3129/i10-063. PMID: 20838421.
27. Gordon-Lipkin E., Chodkowski B., Reich D. et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1603–1609. DOI: 10.1212/01.wnl.0000295995.46586.ae. PMID: 17938370.
28. Frohman E., Dwyer M., Frohman T. et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009; 282: 96–105. DOI: 10.1016/j.jns.2009.04.010. PMID: 19439327.
29. Eliseeva E.K. [Inflammatory and demyelinating optical neuritis: clinical and functional study. Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences]. Moscow; 2017. (In Russ.)
30. Neroev V.V., Eliseeva E.K., Zueva M.V. et al. [Demyelinating optical neuritis: correlation of data of optical coherence tomography and multifocal electroretinography]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2014; 8(2): 22–26. (In Russ.)
31. Eliseeva E.K., Neroev V.V., Zueva M.V. et al. [Optical neuritis in multiple sclerosis (literature review and results of author's research)]. *Tochka zreniya. Vestok–Zapad* 2018; (2): 112–115. DOI: 10.25276/2410-1257-2018-2-112-115. (In Russ.)

Информация об авторах: Полежаева Наталья Вадимовна – врач-невролог Научно-консультативного отделения, аспирант 6-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Сурнина Зоя Васильевна – к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории новых лазерных технологий ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва, Россия;
Захарова Мария Николаевна – д.м.н., проф., зав. 6-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Natalia V. Polekhina, neurologist, Scientific Advisory Department, PhD student, 6th Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Zoya V. Surnina, PhD, senior researcher of the of new laser technologies laboratory, Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;
Mariya N. Zakharova, D. Sci. (Med.), Prof., Head of the 6th Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия: клинический случай

О.А. Шавловская

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Представлен клинический случай левамизолиндуцированной лейкоэнцефалопатии. У больной через несколько часов после однократного приема иммуномодулятора левамизола (150 мг) появилась общемозговая симптоматика: фебрильная лихорадка, головокружение, учащенное мочеиспускание, нарушение цветового зрения, расходящееся косоглазие, шаткость при ходьбе, выраженная слабость, повышенная сонливость, заторможенность, бредовые высказывания. Весь период развития симптоматики занял около 2 мес. Симптоматика имела волнообразное течение: в начале заболевания – левосторонний гемипарез и поражение левого лицевого нерва, затем – инверсия симптомов в виде правостороннего гемипареза и поражения правого лицевого нерва, дизартрия. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены множественные очаги демиелинизации в обоих полушариях головного мозга, которые на фоне терапии кортикостероидами регрессировали. При исследовании цереброспинальной жидкости патологические отклонения от нормы не обнаружены. Патология на глазном дне не выявлена. Вызванные потенциалы ствола мозга (слуховые и зрительные) и соматосенсорные вызванные потенциалы с рук и ног были в пределах нормы. В остром периоде заболевания проводился плазмаферез (№ 3, по 2 л, с внутривенным введением после каждого сеанса 1 г солу-медрола), после которого выраженность неврологических симптомов уменьшилась. В дальнейшем назначена сосудистая и метаболическая терапия, на фоне которой неврологическая симптоматика регрессировала. После выписки из стационара специфической терапии не проводилось. За 10-летний период после перенесенного острого демиелинизирующего процесса отмечен полный регресс неврологической симптоматики, положительная динамика МРТ-картины. Пациентка полностью адаптирована физически, эмоционально и социально.

Ключевые слова: демиелинизация, левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, левамизол, острый рассеянный энцефаломиелит.

Адрес для корреспонденции: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Научно-технологический парк биомедицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru. Шавловская О.А.

Для цитирования: Шавловская О.А. Левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия: клинический случай. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 75–80.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.10

Levamisol-induced leukoencephalopathy: clinical case

Olga A. Shavlovskaya

Sechenov University, Moscow, Russia

This is a description of a clinical case of levamisole-induced leukoencephalopathy. A few hours after the single intake of the immunomodulator levamisole (150 mg), the patient developed following cerebral symptoms: febrile fever, dizziness, frequent urination, impaired color vision, divergent strabismus, unsteady gait, severe weakness, increased drowsiness, retardation, delusions. The symptoms progressed towards a full clinical picture for about 2 months. The course of the disease was of a wavy nature: left-sided hemiparesis and the left facial nerve palsy were present at the beginning, with later inversion of symptoms represented by the right-sided hemiparesis and the right facial nerve palsy combined with dysarthria. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple foci of demyelination in both hemispheres of the brain that regressed after corticosteroid therapy administration. No abnormalities of the cerebrospinal fluid were detected. No pathology of the fundus was evident. The evoked potentials of the brainstem (auditory and visual) and somatosensory evoked potentials from the hands and feet were within normal limits. Plasmapheresis (3 procedures, each 2 liter, with intravenous administration of 1 g of solu-medrol after each session) was performed in the acute phase, which benefited the decrease in severity of the neurologic symptoms. Vascular and metabolic therapy was performed afterwards, with the regression of the neurologic symptoms. No specific therapy was administered after the woman was discharged from the hospital. For a 10-year survey after the acute demyelinating process outbreak there's a complete regression of neurologic symptoms and positive dynamics of the patient's MRI. The woman is fully adapted physically, emotionally and socially.

Keywords: demyelination, levamisole-induced leukoencephalopathy, progressive multifocal leukoencephalopathy, levamisole, acute disseminated encephalomyelitis.

For correspondence: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, 8, build. 2, Biomedical Science and Technology Park, Sechenov University. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru. Shavlovskaya O.A.

For citation: Shavlovskaya O.A. [Levamisol-induced leukoencephalopathy: clinical case]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 75–80. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.10

Демиелинизация представляет собой патологический процесс утраты миелина с относительной сохранностью аксонов в результате повреждения миелиновых оболочек или формирующих их клеток. Нередко триггерными факторами в запуске аутоиммунного демиелинизирующего процесса могут выступать перенесенные инфекции, вакцинация, вирусная активация (например, JC-вируса). Несмотря на достаточно четкую временную связь демиелинизации с воздействием триггерного фактора (перенесенной инфекцией или иммунизацией), достоверно установить, является ли повреждение нервной ткани результатом прямого вирусного или какого-либо другого воздействия, достаточно сложно.

Представляем клинический случай демиелинизирующего процесса головного мозга, который по характеру течения, этиологическому фактору и особенностям формирования неврологических проявлений не соответствует критериям ни одного из демиелинизирующих заболеваний [1].

Клинический случай

На консультативный прием в 2016 г. обратилась пациентка Р. 44 лет с жалобами, носящими астенический характер: повышенная утомляемость и раздражительность, нарушение ночного сна, снижение концентрации внимания. Все симптомы появлялись и нарастали постепенно в течение 2 лет. Сама пациентка связывает перечисленные жалобы с рождением ребенка, ненормированным режимом нагрузки, недостатком сна и отдыха. В неврологическом статусе на момент осмотра очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Анамнез заболевания: в 2006 г., данная пациентка была осмотрена на дому. На тот момент у больной 35 лет имелись жалобы на головокружение, шаткость при ходьбе, общую слабость. В неврологическом статусе на первый план выступала общемозговая симптоматика (заторможенность, нарушения речи, астазия, абазия), атаксия при выполнении координаторных проб, менингеальных знаков не было, сухожильные рефлексы повышены, симметричные, с расширением рефлексогенных зон, симптом Бабинского с двух сторон, тонус в нижних конечностях повышен по спастическому типу, функция тазовых органов контролировалась. При детальном расспросе удалось выяснить, что за 5 дней до этого с целью профилактики аскаридоза она приняла 1 таблетку (150 мг) левамизола. Приема каких-либо иных лекарственных препаратов и перенесенных инфекционных заболеваний накануне не было. На следующий день после приема препарата температура повысилась до 39,6°C. В течение последующей недели нарастало головокружение, участилось мочеиспускание; затем она стала жаловаться на изменение цветового зрения (до черно-белого) и поперечную фрагментацию полей зрения, появилось расходящееся косоглазие (со слов мужа), нарастали неустойчивость при ходьбе и общая слабость (не могла самостоятельно передвигаться), головокружение, выраженная сонливость, заторможенность, бредовые высказывания. На основании полученных данных анамнеза и осмотра пациентки была рекомендована экстренная госпитализация с подозрением на объемное образование головного мозга, сопровождающееся отеком головного мозга.

Пациентка госпитализирована в неврологическое отделение скорпомощной больницы. *При поступлении:* состояние тяжелое, оглушение, заторможена, сонлива, на вопросы отвечает с длительным латентным периодом, односложно; критика к своему состоянию снижена.

В неврологическом статусе: менингеальных знаков нет, речь невнятная, глазодвигательных расстройств нет, нистагма нет, парез левого лицевого нерва, мимические пробы не выполняет, впечатление тризма; спастический тетрапарез, мышечная сила диффузно снижена без четкой разницы сторон, сухожильные рефлексы асимметричны S>D, симптом Бабинского с двух сторон; четких расстройств чувствительности не выявлено; координаторные пробы не выполняет. За период нахождения в стационаре отмечались яркие обонятельные и зрительные галлюцинации (которые пациентка отчетливо помнит).

Дополнительные методы обследования: клинический и биохимический анализы крови и мочи в норме, ревмопробы, коагулограмма – норма.

Консультация офтальмолога: диски зрительных нервов бледно-розовые, контуры четкие, ровные, артерии сужены, вены полнокровны, макулярная область – норма; заключение: ангиопатия сетчатки.

УЗИ органов брюшной полости: без патологии.

MPT головного мозга (31.08.2006): в T1,2-взвешенных режимах определяются множественные очаги изменения МР-сигнала (гиперинтенсивного на T2-взвешенных сканах, изогипоинтенсивного на T1-взвешенных сканах) без объемного воздействия; в белом веществе обоих полушарий субкортикально (в левой лобной доле 12×10 мм; правой теменной доле 8×5 и 7×7 мм) и перивентрикулярно (рис. 1).

На основании данных анамнеза и результатов обследования был поставлен диагноз «**Острый рассеянный энцефаломиелит**». Находилась на стационарном лечении в течение 2 нед, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (по 1 г в течение 7 сут) с дальнейшей терапией преднизолоном перорально, сосудистая, метаболическая и противоотечная терапия. На фоне лечения регрессировали общемозговая симптоматика, мышечная слабость; в неврологическом статусе сохранялся рефлекторный тетрапарез с акцентом сухожильных рефлексов слева и двусторонними патологическими знаками, вестибулярный синдром. Через 2 нед после госпитализации выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение невролога по месту жительства.

Через 3 дня после выписки и окончания терапии преднизолоном отмечена отрицательная динамика: выраженная дизартрия, перекос правой половины лица, слабость в пра-

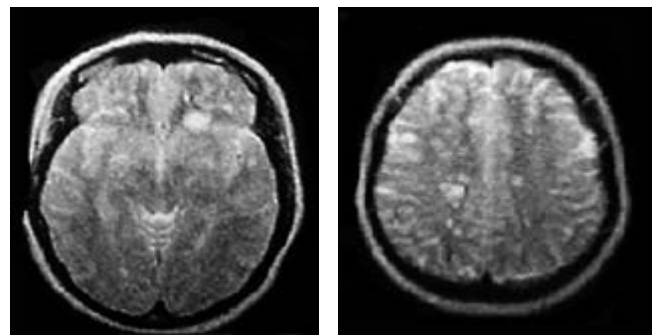


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Р. (31.08.2006)

Fig. 1. Brain MRI of the patient R. (August 31, 2006)

вых конечностях, шаткость, усилилось головокружение, появилось недержание мочи при нагрузке.

Вновь была госпитализирована. При поступлении состояние средней тяжести, в неврологическом статусе – расходящееся косоглазие за счет правого глаза, сглажена правая носогубная складка, дизартрия, правосторонний гемипарез, атаксия, редкое недержание мочи.

Переведена в специализированный стационар с диагнозом «Острый рассеянный энцефаломиелит» для дообследования с прохождением курса плазмафереза. Клинические и биохимические анализы крови и мочи, ревмопробы – в норме; коагулограмма – снижение индекса фибринолиза и фибринолитической активности, увеличение времени свертываемости.

Консультация нейроофтальмолога: диски зрительных нервов розовые, границы четкие, очаговых изменений сетчатки нет, макулярный рефлекс сохранен.

Консультация отоневролога: супратенториальный характер экспериментальных вестибулярных проб.

Консультация психолога: умеренная диффузная симптоматика с большей заинтересованностью лобных и теменных структур.

Консультация психиатра (по просьбе пациентки): психически здорова.

Зрительные вызванные потенциалы: нарушение проведения зрительной афферентации с обеих сторон, в большей степени при стимуляции левого глаза; полученные изменения характерны для демиелинизирующего процесса.

Слуховые вызванные потенциалы: легкие признаки ухудшения внутриволнового проведения на мезэнцефальном уровне слева.

ЭЭГ: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга по типу дезорганизации на сниженном амплитудном уровне; дисфункция срединно-стволовых структур; синхронные группы медленных волн невысокой амплитуды в височно-затылочных областях. Поставлен диагноз «*Рассеянный склероз, дебют*».

На фоне проводимой терапии (плазмаферез № 3 по 2 л (!) с внутривенным введением после каждого сеанса 1 г солумедрола) неврологическая симптоматика значительно регрессировала. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана домой.

В тот же день и на следующий день после выписки (12–13.10.2006 г.) при наклоне головы вперед появилось ощущение «прохождения электрического тока» по спине и ногам, общая слабость. По настоянию коллег по работе вновь была госпитализирована.

При поступлении состояние удовлетворительное, эмоционально лабильна, симптом Лермитта, в неврологическом статусе менингеальных знаков нет, парезов нет, сила и тонус мышц сохранены; координаторные пробы в руках и ногах выполняет с атаксией D>S, в позе Ромберга устойчива, походка с элементами атаксии, легкий шаг в правой ноге. Общий и биохимический анализы крови и мочи без патологических изменений.

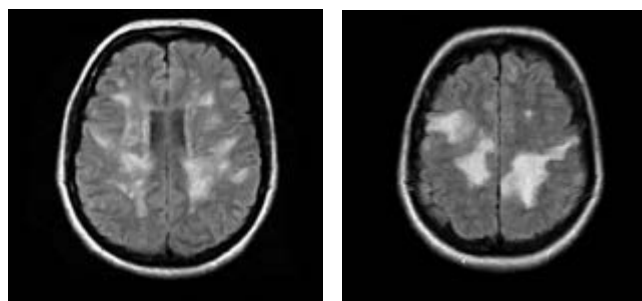


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Р. (19.10.2006)

Fig. 2. Brain MRI of the patient R. (October 19, 2006)

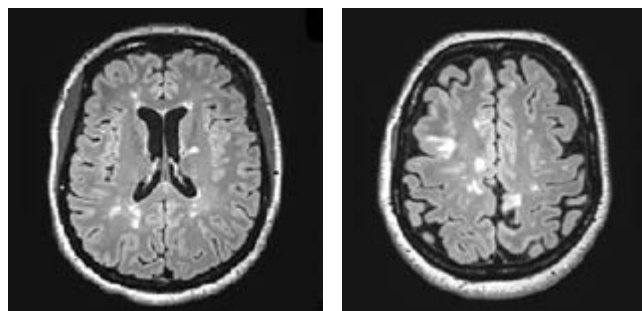


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки Р. (16.03.2015)

Fig. 3. Brain MRI of the patient R. (March 16, 2015)

Исследование цереброспинальной жидкости: ликвор бесцветный, прозрачность полная, белок – 0,5%, глюкоза – 70 мг%, цитоз – 5 кл/мм³, атипичных клеток не найдено.

Консультация окулиста: глазное дно без патологии.

Слуховые вызванные потенциалы ствола мозга, зрительные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы рук и ног – без существенных отклонений от нормы.

МРТ головного мозга: множественные очаги 2–6 мм гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях и режиме FLAIR. Также определяются множественные очаги от перивентрикулярной зоны до конвекситальных отделов лобных и теменных долей. Крупный очаг (18 мм) с перифокальным отеком определяется в дорсальных отделах левой лобной доли и имеет пониженный МР-сигнал в T1-взвешенных изображениях. Выраженная отрицательная динамика по сравнению с предыдущей МРТ в виде появления новых очагов с перифокальным отеком (рис. 2).

На основании результатов обследования и анамнестических данных поставлен диагноз «*Левамизолиндуцированная лейкоэнцефалопатия*» (ЛЛЭ).

На фоне проводимого лечения (мягкая сосудистая и метаболическая терапия) неврологическая симптоматика регрессировала в течение 3 мес. При МРТ головного мозга через 6 мес отмечается положительная динамика (уменьшение количества и размера очагов демиелинизации). На повторных МРТ головного мозга через 3 и 9 лет на T1- и T2-взвешенных изображениях, FLAIR определяются очаги демиелинизации в перивентрикулярной области, височной области, семиовальных центрах и мозолистом теле, без перифокального отека, с ровными контурами (рис. 3). Без отрицательной динамики по сравнению с предыдущими исследованиями.

За 10-летний период после перенесенного острого демиелинизирующего поражения головного мозга отрицательной динамики в неврологическом статусе и эмоциональной сфере не отмечено. Специфического лечения не получала. Социальная адаптация пациентки прошла успешно (замужество, защита диссертации, рождение ребенка).

Обсуждение

Динамика неврологического статуса и данных МРТ-картины не дает возможности сразу однозначно сформировать представление об имеющемся поражении головного мозга, провести клиническую диагностику и выставить диагноз. Только детальный анализ всех факторов, указанных в анамнезе и выписках больной, позволил сделать заключение и характере и природе демиелинизирующего процесса.

В анамнезе пациентки прослеживается четкая временная связь между приемом левамизола и появлением неврологической симптоматики. В ходе обследования пациентка неоднократно высказывала предположение о токсическом воздействии левамизола, но, к сожалению, большинство врачей этот факт проигнорировали. Возможно, у данной пациентки имеется индивидуальная непереносимость левамизола, что проявляется в повышенной чувствительности к препарату уже на низких дозах (дозозависимая идиосинкразия).

Самостоятельно левамизол нередко используется как антигельминтное средство, в основном при аскаридозе. В аннотации к препарату [2] имеются указания на развитие таких редких тяжелых побочных реакций, как нарушение сознания, обонятельные галлюцинации, энцефалитоподобный синдром (связанный с демиелинизацией нервных волокон), периферическая полинейропатия, нарушения речи, мышечная слабость. Все перечисленные больной симптомы в дебюте (повышение температуры, нарушение сознания, головокружение, обонятельные галлюцинации, сонливость, атаксия при ходьбе) совпадают с описанием таковых в инструкции к левамизолу.

Описаны случаи наблюдения за пациентами, у которых на фоне приема левамизола развивается ЛЛЭ с многоочаговыми изменениями демиелинизирующего характера. В статье V.C. Wu и соавт. [3] описан опыт наблюдения за 31 пациентом (20 женщин, 11 мужчин) в возрасте 44–69 лет, у которых на фоне приема левамизола (общая дозировка 1500–5400 мг) развилась мультифокальная воспалительная ЛЛЭ. Первые симптомы заболевания появились в течение 2 нед после однократного приема левамизола (атаксия при ходьбе – 64,5%, дисфагии – 51,6%). На МРТ перивентрикулярные очаги выявлены в 54,8% случаев, супратенториальное поражение белого вещества головного мозга – в 51,6%. Лечение включало назначение кортикостероидов и плазмаферез. Через 6 мес на МРТ новые очаги не выявлены.

R. Yan и соавт. [4] описали опыт наблюдения за 15 больными (5 женщин, 10 мужчин) в возрасте 31–54 лет с демиелинизирующей энцефалопатией, вызванной приемом левамизола (начальная дозировка 50–150 мг). Первые симптомы (лихорадка, слабость в конечностях, головокружение, головная боль, речевые и зрительные нарушения, апатия) появились через 2 нед после приема левамизола. У всех пациентов на МРТ выявлены множественные очаги в базальных ганглиях билатерально. Лечение включало себя гормонотерапию.

N. Xu и соавт. [5] описали опыт клинического наблюдения за 16 пациентами с ЛЛЭ. В статье проведен анализ клинических проявлений, данных МРТ-исследования головного мозга, результатов ликвора. Основные проявления ЛЛЭ: мышечная слабость/недомогание (75% случаев), дисфагии/афазии (50%), когнитивные расстройства (50%), парез лицевого нерва (43,8%). В белом веществе головного мозга, по данным МРТ-исследования (в T1-, T2-режимах), выявляются очаги демиелинизации круглой/овальной формы с перифокальным отеком [5, 6]. Полное восстановление наблюдалось на фоне лечения кортикостероидами. Схожие клинические проявления и изменения на МРТ описаны в ряде других наблюдений [7–11] за пациентами с ЛЛЭ.

Имеются сообщения о единичных случаях развития демиелинизации на фоне приема левамизола по поводу лечения разных заболеваний [12]. Так, D.A. Franco и соавт. [13] наблюдали пациентку 65 лет, у которой через месяц от начала проведения комбинированной терапии (химиотерапия 5-фторурацилом в сочетании с левамизолом) появились атаксия при ходьбе, спутанность сознания, изменения в поведении, нарушения памяти, парестезия в верхних конечностях. На МРТ (через 3 нед после приема левамизола) выявлены множественные субкортикальные очаги в белом веществе головного мозга, которые через 2 мес регрессировали.

Схожий клинический случай нейротоксического действия левамизола (в дозах 300 и 1800 мг) описан H.P. Chang и соавт. [14]. У женщины 49 лет первые симптомы (подъем температуры до 37,8°C, головокружение, головная боль, тошнота, расстройства обоняния) появились через 2 нед после приема левамизола (1800 мг). Еще через 2 нед присоединились нарушения памяти, речи, атаксия при ходьбе, эмоциональные нарушения. На МРТ обнаружены билатеральные диффузные мультифокальные очаги в белом веществе головного мозга, преимущественно субкортикально, в правой лобной доле. Данные биохимических исследований, люмбальной пункции в норме. Через 1 мес субкортикальные очаги в белом веществе головного мозга (по данным МРТ) регрессировали; через 2 года на МРТ изменений не выявлено. У мужчины 38 лет в течение нескольких часов после приема левамизола (300 мг) развились головокружение, спутанность сознания, невозможность перемещаться. В последующем появились двусторонняя головная боль, утрата памяти, сонливость, дезориентация во времени и месте, апраксия, агнозия, акалькулия. По данным биохимических исследований и люмбальной пункции, изменений не выявлено. На МРТ головного мозга обнаружены множественные мелкие очаги в обоих полушариях и стволе головного мозга, мозжечке, которые при повторной МРТ регрессировали.

Y.C. Cheng и соавт. [15] описали случай ЛЛЭ при использовании 26-летней пациенткой левамизола для лечения бородавок (verrucae). Левамизол (150 мг/сут) был отменен на 4-й день терапии из-за развития неврологической симптоматики (акалькулия, моторная афазия, дизартрия, дисфагия, парез правого лицевого нерва, правосторонний гемипарез, гипестезия). На МРТ головного мозга билатерально обнаружены множественные асимметричные очаги различных размеров с перифокальным отеком (перивентрикулярно, в лобной и теменной областях). Люмбальная пункция не выявила патологических изменений. Пациентка прошла курс терапии метилпреднизолоном (1 мг/сут, 5 дней) и плазмафереза (5 сеансов), затем курс реабилитации с полным восстановлением всех функций.

Дифференциальная диагностика ЛЛЭ должна включать прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию [16, 17], концентрический склероз Бало [18], рассеянный склероз (РС) [4], острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) [3].

В основе прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии лежат активация вируса полиомы (JC-вирус) и репликация вируса в мозге. Инфицирование вирусом полиомы происходит в детстве [16, 17]. Течение неуклонно прогрессирующее. Клиническая картина характеризуется галопирующим нарастанием неврологического дефицита. На МРТ выявляются множественные очаги демиелинизации, локализованные в полушариях головного мозга. В большинстве случаев заболевание заканчивается летальным исходом в течение 3–6 мес после манифестации.

ЛЛЭ нередко дифференцируют с концентрическим склерозом Бало [18]. Заболевание поражает обычно лиц молодого возраста (20–30 лет), отличается внезапным началом после перенесенной инфекции, характеризуется пирамидными, мозжечковыми симптомами, снижением зрения, эпилептическими припадками, гиперкинезами, психическими нарушениями. Склероз Бало имеет неуклонно прогрессирующее течение, заканчивающееся летально через несколько месяцев или лет. На МРТ выявляют концентрические зоны миелинизации и демиелинизации в очаге поражения белого вещества. В ликворе специфические изменения не наблюдаются.

РС – хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой вследствие разрушения нормально синтезированного миелина в головном и спинном мозге и имеющее четкие критерии диагностики. Однако в 10–15% случаев диагностика РС является ошибочной, и каждый десятый больной в действительности имеет другое, напоминающее РС, заболевание [19]. В настоящее время для диагностики достоверного РС используются критерии W. McDonald (2001) – доказательств диссеминации очагов в месте и времени, которые учитывают как клинические проявления, так и данные МРТ головного и спинного мозга, а также наличие олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости [20]. В описанном случае не представляется возможным обсуждать радиологически или клинически изолированный синдром РС, который в последующем имел бы продолжение, т.к. в анамнезе упоминаний об этом нет.

ОРЭМ занимает особое место среди наиболее частых и тяжелых форм диссеминированных энцефаломиелитов. В данном случае проведение дифференциальной диагностики демиелинизирующего ЛЛЭ с ОРЭМ заслуживает наибольшего внимания [20]. ОРЭМ часто дебютирует после перенесенного инфекционного заболевания (корь, свинка, краснуха, ветряная оспа, грипп) или вакцинации (антирабической сывороткой), развивается остро, через 4–21 сут после провоцирующего фактора. Для ЛЛЭ характерно развитие симптомов, которые проявляются в течение 2 мес от назначения левамизола. В большинстве случаев ЛЛЭ имеется острый или подострый период (диффузное повреждение мозга, ранние психические симптомы, двигательные нарушения) [4], также и развитию ОРЭМ нередко предшествует продромальный период в виде лихорадки, болей в мышцах, головной боли, тошноты, рвоты [19, 21]. В типичных случаях ОРЭМ проявляется тяжелой энцефалопатией с выраженными общемозговыми и очаговыми симптомами. Неврологическая симптоматика как при ОРЭМ, так и при

ЛЛЭ развивается быстро, достигая максимума в течение нескольких дней (нарушение сознания, психомоторное возбуждение, эпилептические припадки, иногда менингеальные симптомы). Частыми являются поведенческие расстройства и нарушения уровня сознания вплоть до комы.

При ОРЭМ на МРТ в режимах T2 и FLAIR выявляются множественные асимметричные, плохо очерченные, в том числе крупные (до 1–2 см) очаги гиперинтенсивного сигнала, расположенные супра- и инфратенториально, преимущественно в белом веществе головного мозга, в редких случаях выявляется один большой очаг (более 2 см) в белом веществе [19]. В описанном случае, напротив, имеются несколько крупных сливных очагов (7×7, 8×5, 10×12, 18 мм), что характерно для ЛЛЭ [4]. Лимфоцитарный плеоцитоз в цереброспинальной жидкости, который имеется при ОРЭМ, не наблюдается при ЛЛЭ. А вот плазмаферез и пульс-терапия кортикостероидами, часто используемые в лечении ОРЭМ, также успешно применяются в терапии ЛЛЭ [3]. При ОРЭМ практически все очаги накапливают контраст. К сожалению, МРТ-исследование головного и спинного мозга с контрастом у данной пациентки не проводилось скорее всего из-за отягощенного аллергологического анамнеза.

Можно было бы обсуждать мультифазный и возвратный ОРЭМ [19–21], если бы клинические проявления заболевания соответствовали следующим критериям: 1) возвратный рассеянный энцефаломиелит характеризуется возобновлением клинической симптоматики через 3 мес и более после ОРЭМ (при отсутствии новых клинических или нейровизуализационных данных; старые очаги на МРТ могут увеличиваться в размерах); при этом после завершения кортикостероидной терапии по поводу ОРЭМ должно пройти не менее 1 мес; 2) мультифазным рассеянным энцефаломиелитом можно считать новый эпизод заболевания, развившийся не ранее чем через 3 мес после первого и не ранее 1 мес после прекращения лечения стероидами, отвечающий критериям ОРЭМ, с вовлечением новых зон головного и спинного мозга, что подтверждается клинически и при МРТ. При этом на МРТ помимо возникновения новых очагов должно обнаруживаться полное или частичное разрешение старых [19–21]. В описанном нами клиническом случае весь период развития симптоматики занял около 2 мес (с 23.08.2016, день приема левамизола, по 19.10.2016 г.), а присоединение и регресс симптоматики имели волнообразное течение.

И все-таки данные анамнеза, дебюта заболевания, клинические проявления и течение патологического процесса в большей степени свидетельствуют в пользу ЛЛЭ.

Заключение

Описанный клинический случай вызывает ряд сложностей при проведении дифференциальной диагностики, поскольку патологические процессы при демиелинизирующих процессах имеют во многом схожие клинические проявления и результаты параклинических исследований. Данный клинический случай можно рассматривать как проявления отставленной демиелинизирующей ЛЛЭ [4], а левамизол может выступать в качестве ятрогенного триггера.

Данный случай является свидетельством того, что левамизол, обладающий иммуномодулирующим действием, в редких случаях вызывает дизиммунный сбой, схожий с таковым после перенесенных инфекционных заболеваний или вакцинации, патогенетические механизмы которого пока не ясны.

Список литературы

1. ICD-11 Beta Draft (Mortality and Morbidity Statistics) URL: <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en>.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Левамизол. URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_692.htm.
3. Wu V.C., Huang J.W., Lien H.C. et al. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 203–213. DOI: 10.1097/01.md.0000230250.95281.60. PMID: 16862045.
4. Yan R., Wu Q., Ren J. et al. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole. *Exp Ther Med* 2013; 6: 71–74. DOI: 10.3892/etm.2013.1077. PMID: 23935721.
5. Xu N., Zhou W., Li S. et al. Clinical and MRI characteristics of levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J Neuroimaging* 2009; 19: 326–331. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00344.x. PMID: 19187474.
6. Gilbert J.W. Comment on Xu N., Zhou W., Shuy L. et al. Clinical and MRI characteristics of Levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J Neuroimaging* 2011; 21: e188. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00466.x. PMID: 20136695.
7. Kimmel D.W., Wijdicks E.F.M., Rodriguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. *Neurology* 1995; 45: 374–376. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.45.2.374>. PMID: 7854541.
8. Savarese D.M., Gordon J., Smith T.W. et al. Cerebral demyelination syndrome in a patient treated with 5-fluorouracil and levamisole: The use of thallium SPECT imaging to assist in noninvasive diagnosis. A case report. *Cancer* 1996; 77: 387–394. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19960115)77:2<387::aid-cncr23>3.0.co;2-x. PMID: 8625249.
9. Israel Z.H., Lossos A., Barak V. et al. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole. *Acta Oncologica* 2000; 39: 117–120. DOI: 10.1080/028418600431085. PMID: 10752665.
10. Wang C.H., Jeng J.S., Yip P.K. Multifocal leukoencephalopathy induced by levamisole: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2002; 11: 205–208.
11. Sariaslani P., Ghanbari A., Ghanbari P. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy induced by accidental consumption of levamisole: A case report. *Iran J Neurol* 2012; 11: 65–69. PMID: 24250864.
12. Liu H.M., Hsieh W.J., Yang C.C. et al. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Neurology* 2006; 67: 1065–1067. DOI: 10.1212/01.wnl.0000237344.06122.79. PMID: 17000980.
13. Franco D.A., Greenberg H.S. 5-FU multifocal inflammatory leukoencephalopathy and dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2001; 56: 110–112. PMID: 11148247.
14. Chang H.P., Kuo H.C., Yen T.C., Huang C.C. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy induced by Levamisole therapy. *Chang Gung Med J* 2006; 29(Suppl): 90–96.
15. Cheng Y.C., Po H.L. Leukoencephalopathy after levamisole for the treatment of verrucae. *Acta Neurol Taiwan* 2011; 20: 262–266. PMID: 22315177.
16. Miskin D.P., Ngo L.H., Koralnik I.J. Diagnostic delay in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 386–391. DOI: 10.1002/acn3.301. PMID: 27231708.
17. Шмидт Т.Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC. *Неврологический журнал* 2014; 4(19): 4–10.
18. Long L., Song Y., Xu L., Xiao B. Levamisole-induced leukoencephalopathy mimicking Baló disease. *Neurology* 2015; 84: 328. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001150. PMID: 25601882.
19. Мельников М.В., Бойко О.В., Лащ Н.Ю. и др. Острый рассеянный энцефаломиелит и рассеянный склероз: открытые вопросы дифференциальной диагностики на примере клинического случая. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 112(9–2): 52–58.
20. Макаров Н.С. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и других воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Неврологический журнал* 2015; 20(6): 4–9. DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-6-4-9.
21. Яхно Н.Н., Шмидт Т.Е., Дамулин И.В. и др. Мультифазный острый рассеянный энцефаломиелит. *Неврологический журнал* 2010; 15(6): 40–46.

References

1. ICD-11 Beta Draft (Mortality and Morbidity Statistics) URL: <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en>.
2. Instructions for medical use of the drug Levamisole. URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_692.htm. (In Russ.)
3. Wu V.C., Huang J.W., Lien H.C. et al. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 203–213. DOI: 10.1097/01.md.0000230250.95281.60. PMID: 16862045.
4. Yan R., Wu Q., Ren J. et al. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole. *Exp Ther Med* 2013; 6: 71–74. DOI: 10.3892/etm.2013.1077. PMID: 23935721.
5. Xu N., Zhou W., Li S. et al. Clinical and MRI characteristics of levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J Neuroimaging* 2009; 19: 326–331. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00344.x. PMID: 19187474.
6. Gilbert J.W. Comment on Xu N., Zhou W., Shuy L. et al. Clinical and MRI characteristics of Levamisole-induced leukoencephalopathy in 16 patients. *J Neuroimaging* 2011; 21: e188. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00466.x. PMID: 20136695.
7. Kimmel D.W., Wijdicks E.F.M., Rodriguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. *Neurology* 1995; 45: 374–376. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.45.2.374>. PMID: 7854541.
8. Savarese D.M., Gordon J., Smith T.W. et al. Cerebral demyelination syndrome in a patient treated with 5-fluorouracil and levamisole: The use of thallium SPECT imaging to assist in noninvasive diagnosis. A case report. *Cancer* 1996; 77: 387–394. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19960115)77:2<387::aid-cncr23>3.0.co;2-x. PMID: 8625249.
9. Israel Z.H., Lossos A., Barak V. et al. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole. *Acta Oncologica* 2000; 39: 117–120. DOI: 10.1080/028418600431085. PMID: 10752665.
10. Wang C.H., Jeng J.S., Yip P.K. Multifocal leukoencephalopathy induced by levamisole: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2002; 11: 205–208.
11. Sariaslani P., Ghanbari A., Ghanbari P. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy induced by accidental consumption of levamisole: A case report. *Iran J Neurol* 2012; 11: 65–69. PMID: 24250864.
12. Liu H.M., Hsieh W.J., Yang C.C. et al. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Neurology* 2006; 67: 1065–1067. DOI: 10.1212/01.wnl.0000237344.06122.79. PMID: 17000980.
13. Franco D.A., Greenberg H.S. 5-FU multifocal inflammatory leukoencephalopathy and dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2001; 56: 110–112. PMID: 11148247.
14. Chang H.P., Kuo H.C., Yen T.C., Huang C.C. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy induced by Levamisole therapy. *Chang Gung Med J* 2006; 29(Suppl): 90–96.
15. Cheng Y.C., Po H.L. Leukoencephalopathy after levamisole for the treatment of verrucae. *Acta Neurol Taiwan* 2011; 20: 262–266. PMID: 22315177.
16. Miskin D.P., Ngo L.H., Koralnik I.J. Diagnostic delay in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 386–391. DOI: 10.1002/acn3.301. PMID: 27231708.
17. Shmidt T.E. [Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological symptoms of active JC virus]. *Neurological journal* 2014; 4(19): 4–10. (In Russ.)
18. Long L., Song Y., Xu L., Xiao B. Levamisole-induced leukoencephalopathy mimicking Baló disease. *Neurology* 2015; 84: 328. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001150. PMID: 25601882.
19. Melnikov M.V., Boiko O.V., Lashch N.Yu. et al. [Acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis: open questions of differential diagnosis demonstrated by the example of a clinical case]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2012; 112(9–2): 52–58. (In Russ.). PMID: 23235425.
20. Makarov N.S. [Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system]. *Neurologicheskij zhurnal* 2015; 20(6): 4–9. DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-6-4-9. (In Russ.)
21. Yakhno N.N., Shmidt T.E., Damulin I.V. et al. [Multiphase acute disseminated encephalomyelitis]. *Neurologicheskij zhurnal* 2010; 15(6): 40–46. (In Russ.)

Информация об авторах: Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., в.н.с. научного отдела неврологии Научно-технологического парка биомедицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Information about the authors: Olga A. Shavlovskaya, Dr. Sci. (Med.), senior researcher, Scientific Department of Neurology, Scientific and Technological Park of Biomedicine, Sechenov University, Moscow, Russia.

Критические состояния в неврологии: тяжелая токсическая полиневропатия с развитием дыхательной недостаточности и рабдомиолиза

Ю.В. Рябинкина, М.Н. Захарова, Р.В. Полищук, И.Е. Лунева, Э.В. Павлов, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Представлено описание клинического случая тяжелой токсической полиневропатии у мужчины 52 лет, возникшей в результате экзогенной интоксикации амфетамином. Клиническая картина заболевания характеризовалась наличием мышечной слабости в различных группах мышц: шеи, спины, рук и ног, дыхательной мускулатуры, а также развитием дыхательной недостаточности (потребовавшей проведения искусственной вентиляции легких), рабдомиолиза, нефропатии легкой степени, цитолиза печени. Дифференциальный диагноз проводился между миастенией, миопатиями, боковым амиотрофическим склерозом. В результате интенсивной терапии отмечен практически полный регресс симптоматики, улучшение электронейромиографической картины. Учитывая течение заболевания с быстрым частичным регрессом симптоматики, а также результаты нейрофизиологического исследования, был выполнен иммунохроматографический анализ мочи на содержание наркотических веществ, показавший положительный результат на амфетамин. Представленное наблюдение демонстрирует редкие осложнения употребления амфетамина, о которых следует помнить при проведении диагностического поиска.

Ключевые слова: токсическая полиневропатия, дыхательная недостаточность, амфетамин, искусственная вентиляция легких, рабдомиолиз.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80, ФГБНУ НЦН. E-mail: lunevairinaneurology@gmail.com. Лунева И.Е.

Для цитирования: Рябинкина Ю.В., Захарова М.Н., Полищук Р.В., Лунева И.Е., Павлов Э.В., Пирадов М.А. Критические состояния в неврологии: тяжелая токсическая полиневропатия с развитием дыхательной недостаточности и рабдомиолиза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 81–85.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.11

Critical neurological conditions: severe toxic polyneuropathy with the development of respiratory failure and rhabdomyolysis

Yulia V. Ryabinkina, Maria N. Zakharova, Roman V. Polishchuk, Irina E. Luneva, Eduard V. Pavlov, Mikhail A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

This is a description of the clinical case of severe toxic polyneuropathy in a 52-year-old man, caused by a confirmed exogenous intoxication with amphetamine. The clinical picture was remarkable for muscle weakness in different muscle groups: neck, back, arms and legs, respiratory muscles; as well as for the respiratory failure (requiring mechanical ventilation), rhabdomyolysis, mild nephropathy, liver cytolysis. A differential diagnosis was made between myasthenia gravis, myopathy, amyotrophic lateral sclerosis. After a course of intensive therapy, almost complete regression of symptoms took place, as well as the improvement of electroneuromyographic pattern. Taking into account a rapid partial regression of symptoms in the course of the disease, as well as the results of a neurophysiological study, an immunochromatographic urine drug screen was performed, positive for amphetamine. This clinical case demonstrates "rare" complications of amphetamine use to be kept in mind during a diagnostic search.

Keywords: toxic polyneuropathy, respiratory failure, amphetamine, mechanical ventilation, rhabdomyolysis.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: lunevairinaneurology@gmail.com. Luneva I.E.

For citation: Ryabinkina Y.V., Zakharova M.N., Polishchuk R.V., Luneva I.E., Pavlov E.V., Piradov M.A. [Critical neurological conditions: severe toxic polyneuropathy with the development of respiratory failure and rhabdomyolysis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 81–85. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.11

Тяжелые токсические полиневропатии, обусловленные употреблением наркотических веществ, являются актуальной проблемой для неврологов и нейрореаниматологов, что связано с распространенностью наркомании. Наркомания – это тяжелое хроническое заболевание, вызванное употреблением различных наркотических веществ. В процессе заболевания формируется как психическая, так и физическая зависимость от наркотика. По данным НИИ наркологии за 2015 г., показатель психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением наркотиков с разной степенью периодичности, составляет 372,3 на 100 тыс. населения России [1]. Хроническая интоксикация вызывает поражение центральной (ЦНС) и периферической нервной системы, внутренних органов. Средняя продолжительность жизни с момента начала постоянного употребления наркотических веществ составляет 3–7 лет [2]. В данной статье описан случай тяжелой токсической полиневропатии с развитием дыхательной недостаточности и рабдомиолиза, возникшей в результате экзогенной интоксикации амфетаминном.

Клинический случай

Пациент Ч., 52 лет, в феврале 2017 г. поступил в отделение анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии (ОАРИТ) ФГБНУ НЦН в порядке оказания неотложной медицинской помощи.

Анамнез жизни: до настоящего времени считал себя практически здоровым. В связи с избыточным весом (154 кг) и повышением артериального давления (АД) врачом по месту жительства рекомендовано соблюдение диеты. Прием наркотических веществ отрицает. На протяжении более 10 лет ежедневно пользовался оксиметазолином в виде назальных капель (согласно инструкции к данному препарату при исследовании мочи на содержание наркотических веществ методом иммунохроматографии возможны кросс-реакции, однако перекрестная реакция амфетамина на оксиметазолин производителем не заявлена [3, 4]).

Анамнез заболевания: на протяжении 2016 г. пациент строго соблюдал безуглеводную диету, похудел на 40 кг. Весной 2016 г. беспокоила общая слабость, повышенная утомляемость. В ноябре возникла слабость в руках, ногах, спине, стало трудно удерживать голову, появилась одышка при физической нагрузке. В январе 2017 г. слабость в мышцах шеи нарасла (перестал удерживать голову), появилась одышка и в покое, мог спать только сидя. Обратился за медицинской помощью к неврологу частной клиники, где по результатам игольчатой электронейромиографии сделано заключение о наличии у пациента бокового амиотрофического склероза, рекомендована консультация в ФГБНУ НЦН. Пациент обратился в Центр и в связи с развитием дыхательной недостаточности был госпитализирован в ОАРИТ.

При поступлении: общее состояние крайне тяжелое. Пациент избыточного питания, индекс массы тела 41. Диффузный цианоз кожных покровов. Дыхание самостоятель-

ное, с участием вспомогательной мускулатуры. ЧДД 38 в минуту. При аускультации легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах с двух сторон; SpO₂ 86%; АД 130/80 мм рт. ст.; ЧСС 106 в мин. Олигурия, моча цвета «мясных помоев». Остальные системы органов – без патологии.

Неврологический статус: сознание ясное. Эмоционально лабилен, тревожен. Менингеального синдрома нет. Краниальные нервы без особенностей. Снижение силы мышц шеи до 2 баллов (самостоятельно удерживать голову в вертикальном положении не может). Слабость мышц спины (сидит с посторонней помощью). Легкий парез в руках и ногах, преимущественно в дистальных отделах. Жизненная емкость легких – 32,7% от должной. Гипотрофия мышц тенора, гипотенора, межкостных мышц обеих кистей, больше в левой, и плечевого пояса. Сухожильные и перистальные рефлексы на руках снижены, на ногах живые. Распространенные фасцикуляции. Чувствительных нарушений нет. Из-за выраженной общей слабости самостоятельно не ходит.

На 1–2-е сутки пребывания в ОАРИТ проведены дополнительные исследования.

Электронейромиография: признаки генерализованного сенсомоторного аксонального невралного поражения, сопровождающиеся текущим денервационным процессом. Убедительных признаков нейронального поражения не выявлено.

Стандартный декремент-тест: признаков нарушения нервно-мышечной передачи не выявлено.

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга: начальные признаки остеохондроза.

Кислотно-основной и газовый состав капиллярной крови (на самостоятельном дыхании): pH 7,38; pCO₂ 68,6 мм рт. ст.; pO₂ 72,7 мм рт. ст.; FShunt 14,8%; сHCO₃⁻(P) 39,4 ммоль/л; АВЕ 10,9 ммоль/л; SBE 13,8 ммоль/л.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 137 г/л; эритроциты – 4,8×10¹²/л; цветовой показатель – 0,85; тромбоциты – 120×10⁹/л; лейкоциты – 10×10⁹/л; палочкоядерные – 5%; сегментоядерные – 73%; лимфоциты – 14%; эозинофилы – 2%; моноциты – 6%; СОЭ – 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин – 20,57 мкмоль/л; глюкоза – 4,8 ммоль/л; креатинин – 82 мкмоль/л; мочевины – 9,04 ммоль/л; аланинаминотрансфераза – 54 Ед/л; аспартатаминотрансфераза – 59 Ед/л; триглицериды – 0,87; липопротеины низкой плотности – 1,01; липопротеины высокой плотности – 1,59; холестерин – 3,2 ммоль/л; коэффициент атерогенности – 1,01; общий белок – 61 г/л; альбумин – 37 г/л; креатинфосфокиназа общая – 542 (норма до 195 Ед/л).

Антитела к мышечной тирозинкиназе: 0,3 (норма – 0–0,4 Ед/мл).

Общий анализ мочи: удельный вес 1020; цвет насыщенный желтый; прозрачность неполная; белок – 0,136 г/л; сахара нет; эпителия нет; эритроциты покрывают все поля зрения.

Миоглобин в моче: 5 нг/мл (норма – до 1 нг/мл).

ЭКГ: единичные наджелудочковые экстрасистолы.

Эзофагогастродуоденоскопия: острая язва луковицы двенадцатиперстной кишки с признаками состоявшегося кровотечения.

Компьютерная томография органов грудной полости: двусторонняя нижнедолевая пневмония.

Результаты прочих исследований (электролитного состава крови, цереброспинальной жидкости, антител в крови к вирусу клещевого энцефалита, вирусу лихорадки Западного Нила, лайм-боррелиозу, количества свободного и общего карнитина в моче, содержания порфибилиногена) были в норме.

Осмотр терапевта: гипертоническая болезнь 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3 степени, мочекаменная болезнь, жировой гепатоз, острая язва луковицы двенадцатиперстной кишки.

Иммунохроматографический анализ мочи на содержание наркотических веществ (на 7-е сутки пребывания в ОАРИТ): обнаружены следы амфетамина.

Лечение: инфузионная, антибактериальная, гастропротекторная, бронхолегочная, симптоматическая терапия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), кормление через назогастральный зонд, массаж, лечебная физкультура.

При поступлении в ОАРИТ по жизненным показаниям в связи с наличием клинических и лабораторных признаков дыхательной недостаточности выполнена назогастральная интубация, начато проведение ИВЛ. На 4-е сутки пребывания в ОАРИТ на фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика в неврологическом и соматическом статусе. Эфферентные методы лечения (в частности, плазмаферез), применяющиеся при токсических полиневропатиях, не использовались в связи с наличием противопоказаний. Несмотря на это у пациента на фоне проводимой терапии полностью восстановилась сила в мышцах шеи, спины, рук и ног. Пациент к 4-м суткам от момента поступления в ОАРИТ самостоятельно мог сидеть в постели, длительное время удерживал голову в вертикальном положении. Жизненная емкость легких увеличилась до 50%. Уменьшение выраженности фасцикуляций сопровождалось прекращением рабдомиолиза (нормализовался уровень креатинфосфокиназы в крови, миоглобин в моче не определялся), регрессом нефропатии. При проведении электронейромиографии отмечена положительная динамика в виде уменьшения текущей денервационной активности и активности двигательных единиц. К 7-м суткам пребывания в ОАРИТ зарубцевалась язва луковицы двенадцатиперстной кишки, на 8-е сутки начато отлучение пациента от аппарата ИВЛ, на 12-е сутки – экстубация, к 20-м суткам регрессировали воспалительные изменения в легких. Для продолжения восстановительного лечения пациент переведен в одно из клинических отделений ФГБНУ НЦН, а затем выписан под наблюдение невролога по месту жительства.

Пациенту были проведены различные исследования, включающие в первую очередь миастению, боковой амиотрофический склероз, миопатии. Учитывая наличие аксональной полиневропатии, рабдомиолиза с развитием нефропатии, быстрый регресс неврологической симптоматики, несмотря на отсутствие патогенетического лечения, прогрессирование психоэмоциональных нарушений (тревожен, испытывает страх смерти, негативен, высказывает параноидальные мысли), пациенту выполнен иммунохроматографический анализ мочи на содержание наркотических веществ, который выявил следы амфетамина, несмотря на отрицание пациентом употребления наркотических веществ.

Таким образом, наиболее вероятной причиной развития у пациента аксональной полиневропатии с развитием рабдомиолиза и нефропатии легкой степени, тяжелой дыхательной недостаточности, обусловленной, в том числе двусторонней нижнедолевой пневмонией, явилась экзогенная интоксикация амфетамином.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует описанные в литературе, но редко одновременно встречающиеся в практике врача осложнения при употреблении амфетамина: аксональную полиневропатию с развитием дыхательной недостаточности, рабдомиолиз, нефропатию, цитолиз печени.

Амфетамин является синтетическим наркотическим веществом, стимулирующим ЦНС и вызывающим психическую зависимость. По некоторым данным, он был синтезирован в 1877 г. в Берлинском университете, однако многие авторы называют американского химика и фармаколога Г. Аллеса ученым, впервые синтезовавшим амфетамин [5]. Тогда это событие не привлекло к себе внимание. Об амфетаминах заговорили, когда в 1932 г. фармацевтическая компания «Smith, Kline and French Company» начала производство ингалятора для лечения бронхиальной астмы и ринита «Benedrine Nasal Inhaler», который содержал 250 мг рацемического метамфетамина [6]. Широкое распространение амфетамин получил во время Второй мировой войны – японские и немецкие власти снабжали таблетками амфетамина солдат для «поднятия боевого духа». В 1950-60-х гг. амфетамин получил широкое распространение в США и Европе. Он стал одним из самых часто назначаемых врачами препаратов в качестве психостимулятора и средства для снижения веса. Его применяли для лечения астмы, ринитов, нарколепсии и повышенной сонливости, депрессии, синдрома дефицита внимания у детей [7, 8]. Амфетамин использовали для лучшего восстановления двигательных функций у пациентов, перенесших инсульт [6, 9]. Несмотря на то, что еще в 1930-х гг. были зарегистрированы единичные случаи психозов у пациентов, принимающих амфетамин, их связь с амфетамином была доказана только в 1958 г. британским психиатром Р.Н. Connell [10, 11]. В настоящее время, в соответствии с Постановлением РФ от 30.06.2010 г. № 486 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров», амфетамин является запрещенным к использованию препаратом.

Употребление амфетамина вызывает сложный и переменный комплекс двигательных, сенсорных и вегетатив-

ных нарушений, дыхательной недостаточности, изменения поведения [12]. Клинические эффекты обусловлены стимуляцией центральных и периферических адренергических рецепторов. Основные побочные эффекты амфетамина, наиболее широко описанные в литературе, как правило, при внутривенном злоупотреблении высокими дозами, связаны с его стимулирующим влиянием на ЦНС (уменьшение сонливости, повышение физической активности, гипертермия, уменьшение аппетита и быстрая потеря веса, инсульт, васкулиты церебральных сосудов) и симпатическим влиянием на сердечно-сосудистую систему (тахикардия, аритмии, повышение АД, ишемия миокарда, кардиомиопатии, миокардиты, внезапная смерть). Известно, что прямое стимулирующее действие амфетамина на ЦНС может вызвать нейрогенный отек легких, а высокие дозы угнетают дыхательный центр.

Длительное употребление амфетамина ведет к изменениям в дофаминергической системе мозга. Развиваются эмоциональные и когнитивные нарушения, расстройства движений. Характерны депрессия, периоды агрессии, галлюцинации, параноидальное поведение. Риск развития болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма практически в 3 раза выше у лиц, принимающих амфетамин, по сравнению со здоровыми людьми [13, 14].

Описаны в литературе и аксональная полиневропатия, дыхательная и почечная недостаточность, рабдомиолиз, цитоптолиз. Однако число этих наблюдений невелико.

К настоящему времени патогенез полиневропатии при употреблении амфетамина изучен недостаточно. Предполагают, что поражение нервов обусловлено не только токсическим действием наркотика, но и обменными нарушениями, развивающимися в организме. Некоторые авторы считают, что моно- или полиневропатия являются ослож-

нениями «амфетаминового» ангиита [15, 16]. Вклад в развитие полиневропатии, по-видимому, вносит и «грязный» состав подпольно синтезированного амфетамина.

В настоящее время крупных многоцентровых исследований, в которых доказано влияние амфетамина и его производных непосредственно на ткань легких, нет. Наиболее распространенными жалобами при «курении» метамfetamina являются боль в груди и одышка, однако фактическая распространенность респираторных жалоб при «курении», а также при других способах введения метамfetamina не известна. Причиной почечной недостаточности, как правило, является рабдомиолиз на фоне злокачественной гипертермии [6].

Представленное наблюдение демонстрирует многообразие клинических проявлений употребления амфетамина. По-видимому, несмотря на отрицание пациентом приема наркотиков, следует думать о длительном приеме малых доз амфетамина, что и обуславливает клиническую картину заболевания без признаков острого отравления. Обнаружение в моче только следов амфетамина, а не более высокой его концентрации, связано со сроками проведения лабораторного исследования у пациента. Прекращение приема наркотика ведет к неполному регрессу симптоматики, что является характерным для экзогенных интоксикаций.

«Амфетаминовая» полиневропатия с развитием дыхательной недостаточности и рабдомиолиза в литературе широко не описана. На настоящий момент отсутствуют мультицентровые исследования, посвященные этой патологии, а патогенетические аспекты данной токсической полиневропатии требуют уточнения для улучшения клинического исхода заболевания. Однако каждый врач, лечащий пациентов с неврологической патологией, должен быть информирован о возможных осложнениях приема амфетамина.

Список литературы

1. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2014–2015 годах: статистический сборник / НИИ наркологии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. М.; 2016.
2. Федоров Г.В. Противодействие незаконному обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров среди несовершеннолетних и молодежи. *Вестник Полоцкого государственного университета. Серия D: экономические и юридические науки* 2009; (10): 211–215.
3. Шанин И.А., Хан О.Ю., Петухов А.Е. и др. Детектирование амфетаминов в моче с помощью иммунохроматографических тест-полосок. *Судебно-медицинская экспертиза* 2012; 55(4): 33–37.
4. Beck O., Kraft M., Moeller M.R. et al. Frontline immunochromatographic device for on-site urine testing of amphetamines: laboratory validation using authentic specimens. *Ann Clin Biochem* 2000; 37 (Pt. 2): 199–204. DOI: 10.1258/0004563001899005. PMID: 10735364.
5. Connell P.H. Clinical manifestations and treatment of amphetamine type of dependence. *JAMA* 1966; 196: 718–723.
6. Albertson T.E., Walby W.F., Derlet R.W. Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest* 1995; 108: 1140–1149. PMID: 7555128.
7. Pothos E.N., Creese I., Hoebell B.G. Restricted eating with weight loss selectively decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and alters dopamine response to amphetamine, morphine, and food intake. *J Neurosci* 1995; 75(10): 6640–6650. PMID: 7472425.
8. Корень Е.В., Куприянова Т.А. *Гиперкинетические расстройства (СДВГ): клинические рекомендации*. М.; 2015.
9. Crisostomo E.A., Duncan P.W., Propst M. et al. Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol* 1988. DOI: 10.1002/ana.410230117. PMID: 3345072.
10. Connell P.H. Amphetamine psychosis. *Br Med J* 1957; 1: 582.
11. Parkes J.D., Fenton G.W. Levo(-) amphetamine and dextro(+) amphetamine in the treatment of narcolepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 1076–1081. PMID: 4359162.

References

1. [The main indicators of the narcological service in the Russian Federation in 2014–2015: statistical sourcebook]. Moscow; 2016. (In Russ.)
2. Fedorov G.V. [Counteraction to illegal circulation of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors among minors and youth]. *Vestnik Polotskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya D: ekonomicheskie i yuridicheskie nauki* 2009; (10): 211–215. (In Russ.)
3. Shanin I.A., Khan O.Yu., Petukhov A.E. [Detection of amphetamines in urine using immunochromatographic test strips]. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza* 2012; 55(4): 33–37. (In Russ.)
4. Beck O., Kraft M., Moeller M.R. et al. Frontline immunochromatographic device for on-site urine testing of amphetamines: laboratory validation using authentic specimens. *Ann Clin Biochem* 2000; 37 (Pt. 2): 199–204. DOI: 10.1258/0004563001899005. PMID: 10735364.
5. Connell P.H. Clinical manifestations and treatment of amphetamine type of dependence. *JAMA* 1966; 196: 718–723.
6. Albertson T.E., Walby W.F., Derlet R.W. Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest* 1995; 108: 1140–1149. PMID: 7555128.
7. Pothos E.N., Creese I., Hoebell B.G. Restricted eating with weight loss selectively decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and alters dopamine response to amphetamine, morphine, and food intake. *J Neurosci* 1995; 75(10): 6640–6650. PMID: 7472425.
8. Koren E.V., Kupriyanova T.A. [Hyperkinetic disorders (ADHD): clinical recommendations]. Moscow; 2015. (In Russ.)
9. Crisostomo E.A., Duncan P.W., Propst M. et al. Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol* 1988. DOI: 10.1002/ana.410230117. PMID: 3345072.
10. Connell P.H. Amphetamine psychosis. *Br Med J* 1957; 1: 582.
11. Parkes J.D., Fenton G.W. Levo(-) amphetamine and dextro(+) amphetamine in the treatment of narcolepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 1076–1081. PMID: 4359162.

12. Albertson T.E., Derlet R.W., Van Hoozen B.E. Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. *West J Med* 1999; 170: 214–219. PMID: 10344175.
13. Garwood E.R., Bekele W., McCulloch C.E., Christine C.W. Amphetamine exposure is elevated in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2006; 27: 1003–1006. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.03.015. PMID: 16620991.
14. Curtin K., Fleckenstein A.E., Robison R.J. et al. Methamphetamine/amphetamine abuse and risk of Parkinson's disease in Utah: A population-based assessment. *Drug Alcohol Depend* 2015; 146: 30–38. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.10.027. PMID: 25479916.
15. Stafford C.R., Bogdanoff B.M., Green L., Spector H.B. Mononeuropathy multiplex as a complication of amphetamine angitis. *Neurology* 1975; 25: 570–572. PMID 165440.
16. Citron B.P., Halpern M., McCarron M. et al. Necrotizing angitis associated with drug abuse. *N Engl J Med* 1970; 283: 1003–1011. DOI: 10.1056/NEJM197011052831901. PMID: 4394271.
12. Albertson T.E., Derlet R.W., Van Hoozen B.E. Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. *West J Med* 1999; 170: 214–219. PMID: 10344175.
13. Garwood E.R., Bekele W., McCulloch C.E., Christine C.W. Amphetamine exposure is elevated in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2006; 27: 1003–1006. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.03.015. PMID: 16620991.
14. Curtin K., Fleckenstein A.E., Robison R.J. et al. Methamphetamine/amphetamine abuse and risk of Parkinson's disease in Utah: A population-based assessment. *Drug Alcohol Depend* 2015; 146: 30–38. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.10.027. PMID: 25479916.
15. Stafford C.R., Bogdanoff B.M., Green L., Spector H.B. Mononeuropathy multiplex as a complication of amphetamine angitis. *Neurology* 1975; 25: 570–572. PMID 165440.
16. Citron B.P., Halpern M., McCarron M. et al. Necrotizing angitis associated with drug abuse. *N Engl J Med* 1970; 283: 1003–1011. DOI: 10.1056/NEJM197011052831901. PMID: 4394271.

Информация об авторах: Рябинкина Юлия Валерьевна – д.м.н., в.н.с. отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Захарова Мария Николаевна – д.м.н., рук. 6-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Полищук Роман Владимирович – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Лунева Ирина Евгеньевна – аспирант отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Павлов Эдуард Викторович – врач-невролог отделения функциональной диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Пирадов Михаил Александрович – д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Yulia V. Ryabinkina, Dr. Sci. (Med.), senior researcher, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Maria N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), head of 6th Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Roman V. Polishchuk, anesthesiologist and intensive care doctor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Irina E. Luneva, PhD student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Eduard V. Pavlov, neurologist, Diagnostic Imaging Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Mikhail A. Piradov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.