

Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

2025, том 15, № 4

Восточная
Европа

Neurology and Neurosurgery Eastern Europe
International Scientific Journal

2025 Volume 15 Number 4



Анна Цыганкова и Георгий Потчишвили в балете Thando.
Музыка и хореография Мтутузели Новембера.
Ballet Icons Gala 2025, сцена London Coliseum, март 2025 года.

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



9 772226 083006



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Мелбек®

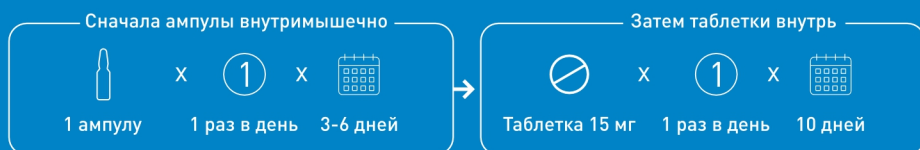
Мелоксикам 7,5 и 15 мг

таблетки/инъекции

ДВИЖЕНИЕ БЕЗ БОЛИ



Интенсивная боль – ступенчатая терапия:



ДУКСЕТ

Дулоксетин 30,60 мг • 28 капсул

- + Центральный механизм подавления болевого синдрома
- + Наибольшая эффективность при лечении хронической нейропатической боли
- + Наступление противоболевого эффекта к концу первой недели
- + Противоболевой эффект не зависит от антидепрессивного и наступает достоверно раньше



**ОТПУСТИ
СВОЮ БОЛЬ!**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Реклама. имеются противопоказания и нежелательные реакции.
Приём препаратов противопоказан в период беременности.

АО «NOBEL ILAC SANAYII MY TICARET ANONIM SIRKETI»
ул. Заслонова, 10, 220049, Минск, Республика Беларусь, e-mail: nobel@nobel.by, www.nobel.by



[illegible]

Грандаксин® Grandaxin®

Быстро устраняет раздражительность и купирует развитие психосоматических расстройств



Режим дозирования и способ применения¹

При курсовом применении.

Рекомендуемая доза:

1–2 таблетки в 1 или 3 приема в день
(общая суточная доза от 50 до 300 мг)

При эпизодическом применении.

Рекомендуется принять 1–2 таблетки в один прием.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: Грандаксин® (Тофизопам).
Фармакотерапевтическая группа: анксиолитические средства, производные бензодиазепина. Код АТХ: N05BA23.

Показания к применению. Препарат Грандаксин показан к применению только у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет для лечения: психических сопровождающихся (невротических) эмоциональным напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, апатией, усталостью и подавленным настроением. Алкогольного абстинентного синдрома.

Способ применения и режим дозирования. Взрослые. Обычно рекомендуемая доза: 1–2 таблетки от 1 до 3 раз в день (общая суточная доза от 50 до 300 мг).

При нерегулярном применении можно принять 1–2 таблетки. Постепенное повышение дозы обычно не требуется – лечение можно начинать с необходимой дозы, т. к. препарат хорошо переносится и во время его приема обычно не наблюдается уменьшения активности и психического бодрствования.

Способ применения. Таблетки для приема внутрь.

Противопоказания. Гиперчувствительность к тофизопаму, другим производным группы бензодиазепина или к любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность;

период грудного вскармливания; состояния, сопровождающиеся выраженным психомотормым возбуждением, агрессией или выраженной депрессией, декомпенсированная дыхательная недостаточность; синдром обструктивного апноэ; кома; одновременное применение с такролимусом, сиролимусом, циклоспорином.

Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

Беременность. Тофизопам проникает через плацентарный барьер. Применение этого препарата при беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания. Препарат выделяется в грудное молоко, поэтому не рекомендуется его применять во время грудного вскармливания.

Особые меры предосторожности при хранении. Храните препарат при температуре от 15 до 25 °С.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС-1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 Телефон: (36-1) 803-5555 Факс: (36-1) 803-5529 Электронная почта: mail@egis.hu Венгрия Представитель держателя регистрационного удостоверения. Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь 220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А. Контактные телефоны: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51 (52), факс (017) 227-35-53 Электронная почта: info@egis.by НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ □ 000172 ГП-ВУ 6/с

¹ Общая характеристика лекарственного препарата. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза.

Отпускается по рецепту врача.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Рекламный материал предназначен для специалистов здравоохранения. Для размещения в печатных изданиях. На правах рекламы. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не принимать при беременности без явной необходимости. Дата создания материала: 29.05.2025.

ЗАО Фармацевтический завод «Эгис» (Венгрия) в РБ,
г. Минск, пер. Ермака ба. Тел.: (+375 17) 227 35 51, e-mail: info@egis.by



Здоровье. Качество. Жизнь.



... Грандаксин® с полным правом можно отнести к препаратам, которые помогают выжить всей популяции в УСЛОВИЯХ хронического стресса...

Академик РАМН Вейн А.М.

Для записей

[illegible]

Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

International Scientific Journal

Neurology and Neurosurgery Eastern Europe

Nevrologija i Nejrohirurgija Vostochnaja Evropa

neuro.recipe.by

2025, том 15, № 4

2025 Volume 15 Number 4

Основан в 2011 г.

Founded in 2011

Беларусь

Журнал зарегистрирован

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

Учредители:

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

Редакция:

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

Адрес:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: neuro@recipe.by

Подписка

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

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

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

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

Подписано в печать: 18.12.2025
Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)
Печать офсетная
Тираж 1000 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23-94, г. Минск.
ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

Belarus

The journal is registered

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

Founders:

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

Editorial office:

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

Address:

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3,
Minsk, 220040, Republic of Belarus
Phone: +375 17 322-16-59
e-mail: neuro@recipe.by

Subscription

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

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

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

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

Sent for the press: 18.12.2025
Format 70×100 1/16 (165×240 mm)
Litho
Circulation is 1000 copies
Order No.

Printed in printing house

© "Neurology and Neurosurgery Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.
© UE "Professional Editions", 2025

© Design and decor of UE "Professional Editions", 2025

Главные редакторы:

Рушкевич Юлия Николаевна, д.м.н., доц., главный научный сотрудник неврологического отдела Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии (Беларусь)

Бельская Галина Николаевна, д.м.н., проф., заслуженный врач Российской Федерации, заведующая Многопрофильным клинико-диагностическим центром Российского центра неврологии и нейронаук (Россия)

Заместители главных редакторов:

Пашковская Ирина Дмитриевна, к.б.н., доц., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии нервной системы Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии (Беларусь)

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., проф., руководитель и главный научный сотрудник 2-го неврологического отделения Российского центра неврологии и нейронаук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета Российского университета медицины (Россия)

Ответственный секретарь

Кочеткова Яна Олеговна (Россия)

Редакционная коллегия:

Алексеев Ю.В., к.м.н., доц., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)

Астапенко А.В., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь)

Гнедовская Е.В., д.м.н., Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия)

Гринь А.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский университет медицины (Москва, Россия)

Гуща А.О., д.м.н., проф., проф. РАН, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия)

Иллариошкин С.Н., д.м.н., проф., акад. РАН, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия)

Капацевич С.В., к.м.н., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь)

Короткевич Е.А., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь)

Кулеш С.Д., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)

Нечипуренко Н.И., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь)

Сидорович Р.Р., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь)

Смышке В.В., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации (Минск, Беларусь)

Танашев М.М., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия)

Танин А.Л., к.м.н., доц., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Федин А.И., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Федулов А.С., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Шалькевич Л.В., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Шанько Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:

Алифиров В.М., д.м.н., проф., Сибирский государственный медицинский университет (Томск, Россия)

Баранцевич Е.Р., д.м.н., проф., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Васенина Е.Е., д.м.н., доц., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Власов П.Н., д.м.н., проф., Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н.А. Семашко Российского университета медицины (Москва, Россия)

Волкова Л.И., д.м.н., проф., Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Воробьева О.В., д.м.н., проф., Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Голубев В.Л., д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Живолупов С.А., д.м.н., проф., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Курушина О.В., д.м.н., проф., Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)

Машин В.В., д.м.н., проф., Институт медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (Ульяновск, Россия)

Мигланэ Э., проф., Университетская клиническая больница имени Паула Страдыня (Рига, Латвия)

Миллер А., проф., Университетская клиническая больница имени Паула Страдыня (Рига, Латвия)

Мирджураев Э.М., д.м.н., проф., Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан)

Нургужаев Е.С., д.м.н., проф., Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан)

Прокопенко С.В., д.м.н., проф., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия)

Путилина М.В., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Смагина И.В., д.м.н., проф., Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул, Россия)

Спирин Н.Н., д.м.н., проф., Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)

Табеева Г.Р., д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Федорова Н.В., д.м.н., проф., Центр экстрапирамидных и когнитивных расстройств (Москва, Россия)

Федотова Е.Ю., д.м.н., доц., Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия)

Хильц М., проф., Университет Эрлангена – Нюрнберга (Эрланген, Германия)

Чутко Л.С., д.м.н., проф., Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шабалов В.А., д.м.н., проф., Федеральный центр нейрохирургии (Тюмень, Россия)

Шваб С., проф., Университет Эрлангена – Нюрнберга (Эрланген, Германия)

Яхно Н.Н., д.м.н., проф., акад. РАН, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Рецензируемое издание

Включено в базы данных Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ.

Включено в перечни Высших аттестационных комиссий Республики Беларусь и Российской Федерации.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

В оформлении обложки использовано фото с сайта jackdevant.com.

Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

Восточная
Европа

International Scientific Journal

Neurology and Neurosurgery Eastern Europe

Nevrologija i Nejrohirurgija Vostochnaja Evropa

neuro.recipe-russia.ru

2025, том 15, № 4

Основан в 2011 г.

Россия

Журнал зарегистрирован

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров

Главный редактор Г.Н. Бельская

Адрес редакции и издателя:

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

Подписка

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

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

Подписано в печать: 18.12.2025
Дата выхода в свет: 29.12.2025
Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)
Печать офсетная
Тираж 3000 экз.
Заказ №
16+

Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23-94, г. Минск.
ЛП №3820000006490 от 12.08.2013

© «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

2025 Volume 15 Number 4

Founded in 2011

Russia

The journal is registered

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

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief G. Belskaya

Editorial and publisher address:

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

Subscription

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

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

Sent for the press: 18.12.2025
Release date: 29.12.2025
Format 70×100 1/16 (165×240 mm)
Litho
Circulation is 3000 copies
Order No.
16+

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

Printed in printing house

© "Neurology and Neurosurgery Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.

© LLC «Vilin – Professional Editions», 2025

Editors-in-Chief:

Yulia N. Rushkevich, Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Chief Researcher of the Neurological Department of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Belarus)

Galina N. Belskaya, Dr. of Med. Sci., Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Multidisciplinary Clinical and Diagnostic Center of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (Russia)

Deputy Editors-in-Chief:

Irina D. Pashkovskaya, Cand. of Biol. Sci., Assoc. Prof., Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of the Nervous System of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Belarus)

Marina Yu. Maximova, Dr. of Med. Sci., Prof., Head and Chief Researcher of the 2nd Neurology Department of the Russian Center of Neurology and Neurosciences, Professor of the Department of Nervous Diseases of the Dental Faculty of the Russian University of Medicine (Russia)

Executive Secretary

Yana O. Kochetkova (Russia)

Editorial Board:

Alekseenko Yu., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Astapenko A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Fedin A., Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Fedulov A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Gnedovskaya E., Dr. of Med. Sci., Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)

Grin A., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of the Russian Academy of Sciences, Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

Gushcha A., Dr. of Med. Sci., Prof., Prof. of the Russian Academy of Sciences, Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)

Illarioshkin S., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of the Russian Academy of Sciences, Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)

Kapacevich S., Cand. of Med. Sci., Prof., Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Korotkevich E., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Kulesh S., Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

Nechipurenko N., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Shalkevich L., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Shan'ko Yu., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

Sidorovich R., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Smychek V., Dr. of Med. Sci., Prof., National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation (Minsk, Belarus)

Tanashyan M., Dr. of Med. Sci., Prof., Assoc. of the Russian Academy of Sciences, Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)

Tanin A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Editorial Council:

Alifrova V., Dr. of Med. Sci., Prof., Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

Barancevich E., Dr. of Med. Sci., Prof., Pavlov University (St. Petersburg, Russia)

Chutko L., Dr. of Med. Sci., Prof., Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)

Fedorova N., Dr. of Med. Sci., Prof., Center of Extrapramidal Diseases (Moscow, Russia)

Fedotova E., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)

Golubev V., Dr. of Med. Sci., Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Hilz M., Prof., University of Erlangen–Nuremberg (Erlangen, Germany)

Kurushina O., Dr. of Med. Sci., Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Mashin V., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Medicine, Ecology and Physical Education of the Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Miglane E., Prof., Pauls Stradiņš Clinical University Hospital (Riga, Latvia)

Miller A., Prof., Pauls Stradiņš Clinical University Hospital (Riga, Latvia)

Mirdzhuraev E., Dr. of Med. Sci., Prof., Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers (Tashkent, Uzbekistan)

Nurguzhayev E., Dr. of Med. Sci., Prof., Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan)

Prokopenko S., Dr. of Med. Sci., Prof., Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Putilina M., Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Schwab S., Prof., University of Erlangen–Nuremberg (Erlangen, Germany)

Shabalov V., Dr. of Med. Sci., Prof., Federal Center for Neurosurgery (Tyumen, Russia)

Smagina I., Dr. of Med. Sci., Prof., Altai State Medical University (Barnaul, Russia)

Spirin N., Dr. of Med. Sci., Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Tabeeva G., Dr. of Med. Sci., Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Vasenina E., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Vlasov P., Dr. of Med. Sci., Prof., Scientific and Educational Institute of the Clinical Medicine named after N.A. Semashko of the Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

Volkova L., Dr. of Med. Sci., Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Vorobeva O., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Yahno N., Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of the Russian Academy of Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zhivolupov S., Dr. of Med. Sci., Prof., Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia)

Peer-Reviewed Edition

Included in the databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.

Included in the lists of the Higher Attestation Commissions of the Republic of Belarus and the Russian Federation.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "As advertisement" are advertisers.

Photo from jackdevant.com was used in the cover design.

Дорогие коллеги! Уважаемые читатели журнала «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа»!

Завершается еще один год интенсивной работы, научных поисков и клинических побед. Перелистывая страницы нашего журнала, мы видим отражение ключевых тенденций уходящего года: углубление в молекулярные и генетические основы заболеваний нервной системы, внедрение цифровых технологий и искусственного интеллекта в диагностику, совершенствование методов малоинвазивной нейрохирургии и поиск новых путей в нейрореабилитации. Этот год подтвердил, что неврология и нейрохирургия – динамично развивающиеся области, где каждый день приносит новые вызовы и возможности.

Мы благодарны вам, нашим авторам и рецензентам, за бесценный вклад в формирование научного дискурса. Результаты ваших исследований, описания редких клинических наблюдений, современные аналитические обзоры, опубликованные в журнале, стали важной частью общего движения вперед. Эти достижения – ваша заслуга. Они рождаются на стыке ежедневной клинической практики и смелой научной мысли. Вы не просто делитесь знаниями, вы создаете общее интеллектуальное пространство, в котором опыт врача встречается с точностью исследователя.

В преддверии Нового года хочется пожелать вам, дорогие коллеги, прежде всего неумного профессионального любопытства, неуспокоенности – того драгоценного качества, что заставляет задавать новые вопросы и искать на них ответы. Пусть в новом году ваша клиническая работа будет интересной и нужной, а научные гипотезы – смелыми. Пусть ваши сердца будут здоровыми и добрыми, руки – твердыми, а ум – пытливым. Желаем вам крепкого здоровья, бодрости духа и тела, внутреннего равновесия, любви и поддержки близких.

С глубокой признательностью и теплом,
главный редактор в Беларуси
Юлия Николаевна Рушкевич



Оригинальные исследования

*Рушкевич Ю.Н., Андрианова К.Н.,
Мальгина Е.В., Гусина А.А.*

Бульбоспинальная
амиотрофия Кеннеди:
ключевая роль молекулярно-
генетического исследования 504

*Стома И.О., Галиновская Н.В.,
Воропаев Е.В., Барбарович А.А.,
Осипкина О.В., Назаренко И.В.*

Роль системного воспаления
в формировании
нейропсихологических
нарушений у пациентов
с состоянием после COVID-19 519

*Усова Н.Н., Стома И.О., Ковалев А.А.,
Осипкина О.В., Шафорост А.С.,
Зятков А.А.*

Динамика состава кишечного
микробиома у пациентов
с постинсультным
болевым синдромом 530

Козловский Д.А.

Нейротрофин-4
как диагностический маркер
неонатальной энцефалопатии 542

Василевич Э.Н., Сидорович Р.Р.

Хирургическое лечение
псевдоменингоцеле
при ревизионной хирургии
дегенеративных заболеваний
позвоночника 550

*Шакова Ф.М., Хаширов А.А.,
Виндижева А.С., Хаширова С.Ю.,
Гуляев М.В., Кишев М.А., Семенова Ж.Б.*

Замещение дефекта костей черепа
с использованием
суперконструкционных
полимеров (РЕЕК):
результаты экспериментального
моделирования 558

Обзоры и лекции

*Василевич Э.Н., Сидорович Р.Р.,
Короткевич Е.А.*

Современные возможности
предупреждения развития болевого
синдрома после нейрохирургического
лечения дорсопатий:
обзор литературы 573

*Мирзоян А.Р., Чернуха Т.Н.,
Миронова О.А.*

Тикозные расстройства у детей
и подростков: современные
подходы к поведенческой терапии
и перспективы развития 581

Ващилина Т.С., Астапенко А.В.

Роль саркопении в развитии
функциональных нарушений
при болезни Паркинсона:
современный взгляд на проблему 589

Мохорт Т.В.

Инциденталомия гипофиза:
что надо знать? 602

Клинический случай

*Довнар А.И., Довнар Р.И.,
Генечко В.И., Зубель Д.С.*

Абсцесс головного мозга у пациента
с болезнью Рандю – Ослера – Вебера:
клинический случай 612

*Яковлев А.Н., Шалькевич Л.В.,
Жевнеронюк И.В., Чернуха Т.Н.,
Сташков А.К., Хорликова О.А.*

Ботулинотерапия в паллиативной
абилитации в детской практике:
клинический случай 623

Липницкий А.Л.

Констатация смерти мозга
у пациента со злокачественным
инфарктом мозжечка
и продолговатого мозга:
клинический случай 636

элицея® эсциталопрам

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг №30



1x

Один раз в сутки



Таблетка может быть разделена на равные дозы



Независимо от приема пищи

1

Устойчивый эффект с 1 недели



Не менее 6 месяцев для закрепления ответа на лечение

№30

30 таблеток – на месяц лечения

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Данная информация носит рекламный характер.

Представитель держателя регистрационного удостоверения № 10904/21/24 от 01.02.2021:

Представительство АО «KRKA, d.d., Novo mesto» (Словения) в Беларуси

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 25Г, оф.315. Тел/факс: (375-740) 740-92-30

E-mail: info.by@krka.biz

Рекламодатель АО «KRKA, d.d., Novo mesto» (Словения)

Имеются медицинские противопоказания к применению и нежелательные реакции, особенности применения лекарственного препарата при беременности. Физическое лицо на фото не является реальным пациентом. Предназначено для медицинских или фармацевтических работников и размещения в специализированных печатных изданиях, сайтах.



[illegible]

Original Research

*Rushkevich Yu., Andrianova K.,
Malgina E., Gusina A.*
Spinal and Bulbar Muscular
Atrophy (Kennedy's Disease):
A Key Role of Molecular
Genetic Testing505

*Stoma I., Halinowskaya N.,
Voropaev E., Barbarovich A.,
Osipkina O., Nazarenko I.*
Role of Systemic Inflammation
in Neuropsychological
Disorders in Patients
with Post-COVID-19 Conditions520

*Usava N., Stoma I., Kovalev A.,
Osipkina O., Shaforost A., Zyat'kov A.*
Changes in the Intestinal
Microbiome Composition
in Patients with Post-stroke
Pain Syndrome531

Kozlovsky D.
Neurotrophin-4
as a Diagnostic Marker
of Neonatal Encephalopathy543

Vasilevich E., Sidorovich R.
Surgical Treatment of Pseudomeningocele
in Revision Surgery for Degenerative
Diseases of the Spine551

*Shakova F., Khashirov A.,
Vindizheva A., Khashirova S.,
Gulyaev M., Kishev M., Semenova Z.*
Reconstruction of Cranial
Defects using Superstructural
Polymers (PEEK):
Experimental Modeling Results560

Reviews and Lectures

Vasilevich E., Sidorovich R., Korotkevich E.
Modern Options for Preventing Lower
Back Pain Following Spine
Neurosurgeries: A Literature Review574

Mirzoyan A., Charnukha T., Mironova O.
Tic Disorders in Children and Adolescents:
Modern Approaches to Behavioral
Therapy and its Prospects582

Vashchylina T., Astapenko A.
Role of Sarcopenia in Functional
Impairments in Parkinson's Disease:
A Contemporary Perspective590

Mokhort T.
Pituitary Incidentaloma:
What Do We Need to Know?602

Case Report

*Dovnar A., Dovnar R.,
Genechko V., Zubel D.*
Brain Abscess in a Patient
with Rendu – Osler – Weber Disease:
A Case Report613

*Yakovlev A., Shalkevich L.,
Zhauniaronak I., Charnukha T.,
Stashkov A., Khorlikova O.*
Botulinum Therapy
in Palliative Habilitation
in Pediatric Practice:
A Case Report624

Lipnitski A.
Declaration of Brain Death
in a Patient with Malignant
Infarction of the Cerebellum
and Brainstem: A Case Report637



Рушкевич Ю.Н.¹, Андрианова К.Н.¹, Мальгина Е.В.¹✉, Гусина А.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди: ключевая роль молекулярно-генетического исследования

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Рушкевич Ю.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи; Гусина А.А. – разработка концепции и дизайна исследования; Андрианова К.Н., Мальгина Е.В. – сбор и анализ клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Подана: 17.08.2025

Принята: 10.12.2025

Контакты: malgina1908@gmail.com

Резюме

Введение. Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди – редкое наследственное нейродегенеративное мультисистемное заболевание, проявляющееся мышечной слабостью, фасцикуляциями, бульбарными нарушениями. Болезнь Кеннеди вызывается патологическим увеличением числа CAG-повторов в гене андрогенного рецептора и наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Является орфанным заболеванием с распространенностью 1–2 случая на 100 000. Нередко пациенты с бульбоспинальной амиотрофией Кеннеди долгое время наблюдаются под другими диагнозами. Поскольку клинико-инструментальные проявления бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди подобны болезни двигательного нейрона, возникают затруднения при проведении дифференциальной диагностики и увеличиваются сроки установления диагноза, что ухудшает качество жизни пациентов.

Цель. Оценить роль молекулярно-генетического исследования в диагностике орфанного заболевания – бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди.

Материалы и методы. Объектом исследования стали пациенты с бульбоспинальной амиотрофией Кеннеди, которые находились на стационарном лечении в неврологических отделениях Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии с 2019 по 2025 г. Четверо пациентов, представленных в данной работе, были мужского пола и трудоспособного возраста, не имели отягощенного наследственного анамнеза, жаловались на мышечную слабость в конечностях, мышечные подергивания, иногда затруднение глотания.

Результаты. Описано 4 случая бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди, подтвержденных молекулярно-генетическим исследованием. Заболевание дебютировало в период с 45 до 58 лет. Клиническая картина соответствовала классическому описанию бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди с характерными неврологическими проявлениями, заключающимися в наличии проксимальной мышечной слабости в ногах, фасцикуляций в области лица и жалоб на изменение голоса или глотания, значимого повышения уровня креатинфосфокиназы и переднерогового уровня поражения по данным электронейромиографии.



Заключение. Установление диагноза редкого нервно-мышечного заболевания стало возможным благодаря проведению молекулярно-генетического исследования. Выявление типичной клинической картины (бульбарные нарушения, вялые парезы, фасцикуляции, эндокринопатия) и электрофизиологических изменений в виде электромиографических признаков вовлечения переднероговых структур позволяет заподозрить, но не установить диагноз. Только выявление экспансии CAG-повторов в гене AR позволяет окончательно поставить диагноз, определить тактику ведения пациента, его маршрутизацию по врачам-специалистам, установить факт отягощения наследственного анамнеза (X-сцепленному рецессивному типу), дает возможность терапии при появлении патогенетического лечения.

Ключевые слова: наследственные нервно-мышечные заболевания, бульбоспинальная амиотрофия, болезнь Кеннеди, ген андрогенного рецептора, болезни экспансии тринуклеотидных повторов, креатинфосфокиназа

Rushkevich Yu.¹, Andrianova K.¹, Malgina E.¹✉, Gusina A.²

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (Kennedy's Disease): A Key Role of Molecular Genetic Testing

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Rushkevich Yu. – study concept and design, editing; Gusina A. – study concept and design; Andrianova K., Malgina E. – clinical data collection and analysis, review of publications on the topic of the article, text writing.

Submitted: 17.08.2025

Accepted: 10.12.2025

Contacts: malgina1908@gmail.com

Abstract

Introduction. Spinal and bulbar muscular atrophy is a rare, inherited, multisystem neurodegenerative disorder characterized by muscle weakness, fasciculations, and bulbar dysfunction. Spinal and bulbar muscular atrophy, also known as Kennedy's Disease, is caused by an abnormal expansion of the CAG repeats in the androgen receptor gene and is inherited in an X-linked recessive manner. It is an orphan disease with a prevalence of 1–2 cases per 100,000. Patients with spinal and bulbar muscular atrophy are often followed for long periods under other diagnoses. Since both clinical and instrumental manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy are similar to those of motor neuron disease, difficulties arise in conducting differential diagnostics and the time required for diagnosis establishing increases, thus worsening patients' quality of life.

Purpose. To evaluate the role of molecular genetic testing in the diagnosis of the orphan disease Kennedy's spinal and bulbar muscular atrophy.

Materials and methods. The study included patients with spinal and bulbar muscular atrophy who were inpatients in the neurology departments of the Republican Scientific and Practical Center for Neurology and Neurosurgery from 2019 to 2025. A literature review covering the past 10 years was performed. All patients (n=4) were males of working

age with no burdened family history of the disease. They complained of muscle weakness in the limbs, muscle twitching, and sometimes difficulty in swallowing.

Results. Four cases of spinal and bulbar muscular atrophy, confirmed by molecular genetic testing, were described. All patients were male and of working age. The disease onset occurred between the ages of 45 and 58. The clinical presentation was consistent with conventional description of spinal and bulbar muscular atrophy, with characteristic neurological manifestations, including proximal muscle weakness in the legs, facial fasciculations, and complaints of voice or swallowing changes, a significant increase in creatine phosphokinase levels, and anterior corneal involvement according to electroneuromyography.

Conclusion. The diagnosis of this rare neuromuscular disease became feasible due to molecular genetic testing. The identification of the typical clinical picture (bulbar dysfunction, flaccid paresis, fasciculations, and endocrinopathy) and electrophysiological changes in the form of electromyographic signs of anterior horn involvement allows suspecting, but not establishing, the diagnosis. Only the identification of the expansion of CAG repeats in the AR gene allows confirming a final diagnosis and determining patient management tactics, his referral to specialists, and establishing the fact of a burdened family history (X-linked recessive type), enabling therapy initiation when pathogenetic treatment becomes available.

Keywords: hereditary neuromuscular diseases, spinal and bulbar muscular atrophy, Kennedy's disease, androgen receptor gene, trinucleotide repeat expansion diseases, creatine phosphokinase

■ ВВЕДЕНИЕ

Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди (БСАК) – редкое нейродегенеративное мультисистемное заболевание, наследуемое по X-сцепленному рецессивному типу, связанное с повреждением гена андрогенного рецептора, характеризующее медленно прогрессирующим течением, комплексом неврологических (мышечная слабость и атрофия преимущественно проксимальных отделов конечностей, бульбарный синдром, фасцикуляции, сенсорная полинейропатия) и экстракраневральных (когнитивных, эндокринных, кардиологических и урологических) проявлений.

Точная оценка распространенности БСАК затруднена ввиду редкости заболевания, ограниченного числа эпидемиологических исследований в разных популяциях и проблемы своевременной диагностики. Распространенность оценивается в 1–2 случая на 100 000, хотя у некоторых пациентов могли быть ошибочно диагностированы другие нервно-мышечные заболевания [1]. В некоторых ранних исследованиях сообщается о распространенности 1 на 40 000 (Fischbeck et al., 1997), 1,6 на 100 000 в Реджо в Италии (Guidetti et al., 2001) и 13 на 85 000 жителей мужского пола в генетически изолированных районах, таких как регион Васа в Западной Финляндии (Udd B. et al., 1998). Болезнь Кеннеди встречается гораздо чаще среди японцев, чем среди представителей других этнических групп [2]. В Республике Беларусь исследования по распространенности БСАК не проводились.

Симптомы обычно появляются у мужчин в возрасте от 30 до 50 лет [3]. Реже описывают случаи начала болезни как в более раннем возрасте, так и после 70 лет [4].



Своевременная диагностика БСАК позволяет превентивно мониторировать и корректировать состояние пациентов с БСАК, профилактировать и лечить экстракраниальные осложнения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль молекулярно-генетического исследования в диагностике орфанного заболевания – бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали пациенты с БСАК, которые находились на стационарном лечении в неврологических отделениях Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии г. Минска (РНПЦ неврологии и нейрохирургии) или обращались за амбулаторной помощью в консультативно-поликлиническое отделение с 2019 по 2025 год. С 2024 г. на базе консультативно-поликлинического отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии функционирует Республиканский центр наследственных нервно-мышечных заболеваний, в котором динамически наблюдаются и получают консультативную помощь пациенты с наследственными нервно-мышечными заболеваниями, в том числе и БСАК. Все пациенты были мужского пола и трудоспособного возраста (от 45 до 58 лет), не имели отягощенного наследственного анамнеза, жаловались на мышечную слабость в конечностях, мышечные подергивания, иногда затруднение глотания.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический случай № 1

Пациент А., 1959 г. р., пенсионер. На момент осмотра жалобы на дрожание рук, слабость в конечностях, изменение голоса, поперхивание при употреблении твердой и жидкой пищи, повышенное слюноотделение в ночное время, общую слабость, возникающую при ходьбе.

С 58 лет отметил появление дрожания в правой руке, слабость в конечностях, дрожание мышц. В 62 года был направлен на консультацию в РНПЦ неврологии и нейрохирургии с диагнозом: подозрение на образование мостомозжечкового угла слева. С 2019 г. наблюдается в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Объективный статус без особенностей. ИМТ 28 кг/м². Неврологический статус: в сознании, ориентирован. Зрачки равновеликие, глазные щели S=D, движение глазных яблок в полном объеме, двоения нет. Сила круговых мышц глаз 4 балла, асимметрия носогубных складок слева, легкая слабость щечных мышц. Легкая дизартрия, дисфония, мягкое небо фонировано: легкая асимметрия, правая половина отстает при фонации. Глоточный рефлекс вызывается, островковая атрофия и фасцикуляции языка, легкое ограничение подвижности языка. Намечен хоботковый рефлекс. Легкая атрофия подбородочной мышцы. Намечена атрофия мышц плечевого пояса и надлопаточных мышц, симметрично с двух сторон. Фасцикуляции подбородка, плечевых, грудных мышц, живота, области левого бедра. Мышечный тонус не изменен. Тремор рук, больше правой. Сила в руках проксимально – 4 балла, дистально – 5 баллов, сила в ногах проксимально – 3 балла, дистально – 5 баллов. Глубокие рефлексы с верхних конечностей D=S, средней живости, с нижних конечностей D=S, снижены.

Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Нарушений чувствительности не выявлено. Встает из положения сидя с помощью рук. Походка в норме.

По результатам лабораторных исследований общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма без патологии. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) от 854 ед/л до 1738 ед/л, аламинотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 60 ед/л, глюкоза 5,99 ммоль/л, холестерин 5,9 ммоль/л. МРТ головного мозга: МР-картина церебральной микроангиопатии. УЗИ мышц: исследованы мышцы туловища, верхних и нижних конечностей – определяются фасцикуляции: редкие туловища и умеренной частоты верхних и нижних конечностей; экзогенность мышц плеч и голени с двух сторон повышена. УЗИ молочных желез: в проекции обеих грудных желез определяется жировая ткань толщиной 17 мм; железистая ткань, патологические включения и образования не визуализируются. Антитела к ацетилхолиновому рецептору – 0,1 (норма).

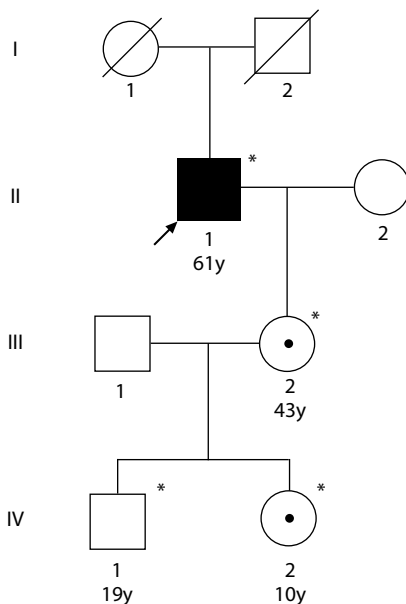


Рис. 1. Родословная пациента А.:

■ – обладатель изучаемого признака;

⊙ – носитель мутации;

* – исследование документально подтверждено;

II-1 – пациенты с мышечной слабостью;

33y – возраст пациента на момент молекулярно-генетического исследования

Fig. 1. Genealogy of patient A.:

■ – owner of the trait under study;

⊙ – mutation carrier;

* – research documented;

II-1 – patients with muscle weakness;

33y – patient's age at the time of molecular genetic testing



Игольчатая ЭНМГ: переднероговой уровень поражения. Офтальмолог: хронический мейбомиевый блефароконъюнктивит ОУ; гиперметропия слабой степени с двух сторон. Эндокринолог: на момент осмотра убедительных данных в пользу эндокринной патологии нет.

В 2023 г. перенес гнойный бронхит, после чего отметил изменение речи, стал хуже глотать, появилось поперхивание при употреблении пищи, усилилась слабость в конечностях. В Республиканском научно-практическом центре оториноларингологии был выставлен диагноз «образование левой голосовой складки. Состояние после хирургического вмешательства (прямая опорная микроларингоскопия с удалением образования левой голосовой складки)».

Молекулярно-генетическая диагностика спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди: выявлена экспансия CAG-повторов в гене AR (число CAG-повторов 40) (рис. 1, II-1). У дочери пациента (рис. 1, III-2) 1982 г. р. и внучки (рис. 1, IV-2) 2015 г. р. выявлено носительство экспансии CAG-повторов в гене AR (число CAG-повторов 22/38 и 18/38 соответственно). У внука (рис. 1, IV-1) 2006 г. р. увеличение числа CAG-повторов в гене AR не выявлено (число CAG-повторов 18).

Выставлен клинический диагноз «бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди с легким бульбарно-псевдобульбарным синдромом, проксимальным тетрапарезом: легким в руках, умеренным в ногах. Сопутствующий диагноз: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Недостаточность митрального клапана с регургитацией 1-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана с регургитацией 1-й степени. Атеросклероз аорты. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Н1. Стеатогепатоз. Хронический панкреатит вне обострения. Множественные дисковидные ателектазы в обоих легких ДН2 с исходом в ДН1-0».

Клинический случай № 2

Пациент М., 1965 г. р., фрезеровщик. Предъявлял жалобы на болезненные «спазмы» в мышцах бедер, чувство неловкости в левой стопе, изменение голоса (стал хриплым), подергивания мышц лица, верхних и нижних конечностей.

В 56 лет стал отмечать слабость в ногах при ускорении ходьбы, беге, боли в пояснице. МРТ пояснично-крестцового отдела: картина дегенеративных изменений в поясничном отделе позвоночника – распространенный остеохондроз, спондилоартроз; антелистез L2 до 0,2 см; относительный стеноз позвоночного канала на уровне L3–L5 (13 мм). Наблюдался с диагнозом «синдром каудогенной перемежающейся хромоты на фоне остеохондроза поясничного отдела позвоночника, относительно стеноза спинномозгового канала на уровне L3–5». Выполнялись паравертебральные блокады с дипроспаном, принимал витамины группы В, миорелаксанты – с положительным эффектом. Отмечает, что за 6 месяцев до появления слабости в ногах перенес коронавирусную инфекцию. С 57 лет указывает на постепенное появление онемения в ногах, крампи в мышцах бедер, появление неловкости в левой стопе, изменение голоса, периодическое нарушение глотания. Проходил курсы амбулаторного лечения – без эффекта. Проводилась дифференциальная диагностика между аутоиммунной полинейропатией и БДН. Направлен в РНПЦ неврологии и нейрохирургии для уточнения диагноза.

Догоспитальные обследования. Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ): общий белок 0,113 г/л, цитоз 1/3. МРТ головного мозга: без очагового поражения.

Игольчатая ЭНМГ: данные смешанного (первично-демиелинизирующего) поражения сенсорных волокон нервов нижних конечностей, имеются признаки снижения возбудимости сенсомоторных волокон.

Объективный статус без особенностей. ИМТ 30 кг/м². Неврологический статус: в сознании, ориентирован. Зрачки равновеликие, глазные щели S=D, движение глазных яблок в полном объеме, двоения нет. Сила мимических мышц – 5 баллов, носогубные складки симметричны, фасцикуляции мимических мышц слева. Глоточный рефлекс снижен. Язык по средней линии, фасцикуляции языка. Легкие дисфагия, дисфония. Определяются фасцикуляции мышц верхних и нижних конечностей. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сила в руках – 5 баллов, в ногах проксимально – 4 балла, дистально – 5 баллов. Глубокие рефлексы с рук: бицепс-рефлекс D=S, снижен, карпорадиальный рефлекс отсутствует, с ног коленные D=S, резко снижены, ахилловы, подошвенные рефлексы отсутствуют, брюшные рефлексы вызываются D=S, патологических рефлексов нет. Пальценосовую, коленопяточную пробу выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Болевая гипестезия в ногах по типу «носков». Походка в норме.

При лабораторных исследованиях выявлено повышение уровня КФК (от 681 до 1500 ед/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 248,4 Ед/л, АЛТ до 69,3 ед/л, АСТ до 55,2 ед/л, глюкозы до 7,43 ммоль/л, уровень холестерина 5,96 ммоль/л. Гликемический профиль 5,42–5,31–6,5–5,62 ммоль/л; гликированный Hb 5,8%. Анализ на лайм-боррелиоз (IgM, IgG) – отрицательный. Гормоны щитовидной железы: ТТГ 0,9 мкМЕ/мл, Т4 св. 8 пмоль/л, А-ТПО 23 Ед/мл. Инструментальные методы обследований: УЗИ щитовидной железы: патологических изменений не выявлено. КТ органов грудной клетки: данных в пользу объемного воспалительного процесса не выявлено; стеатогепатоз. МРТ шейного отдела позвоночника: МР-картина остеохондроза, спондилоартроза шейного отдела позвоночника; дегенеративный стеноз позвоночного канала и межпозвонковых отверстий; Modic 1 в сегменте С6–С7; грыжа межпозвонкового диска С2–С3; диффузные выпячивания межпозвонковых дисков С3–С4, С4–С5, С5–С6, С6–С7. ЭНМГ нижних конечностей: патология нервов нижних конечностей аксонального характера. ЭНМГ верхних конечностей: заинтересованность переднероговых структур спинного мозга, а также патология преимущественно сенсорных волокон. УЗИ мышц и нервных стволов: исследованы мышцы шеи, туловища, верхних и нижних конечностей; определяется генерализация фасцикуляций; нервы не утолщены, с четким ровным контуром, асимметрии сторон не выявлено; дополнительных образований по ходу исследованных нервных стволов нет. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени по типу стеатогепатоза с умеренной гепатомегалией; спленомегалия; диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы; ангиомиолипома правой почки. УЗИ предстательной железы: патологических изменений не выявлено. ФГДС: недостаточность кардии. Спирометрия в норме.

Выставлен клинический диагноз «бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди с легким бульбарным синдромом, легким проксимальным нижним парапарезом. Дифференциальный диагноз проводился с БДН, паранеопластическим поражением нервной системы. Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия 2-й ст., риск 3. Гиперхолестеринемия. Нарушение жирового обмена 1-й ст. Ангиомиолипома правой почки. Гиперметропия средней степени ОУ. Пресбиопия».



С учетом жалоб, анамнеза, клинической картины и результатов обследования направлен на консультацию генетика. Молекулярно-генетическая диагностика спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди: выявлено гемизиготное носительство экспансии CAG-повторов в гене AR (число CAG-повторов 41).

Клинический случай № 3

Пациент Г., 1963 г. р., водитель. Жалобы на слабость в ногах, затруднение при подъеме по лестнице, периодически поперхивание при употреблении пищи. В 54 года после физической нагрузки упал из-за слабости в ногах. Отмечает постепенное ухудшение состояния. Обследовался в неврологическом отделении по месту жительства с диагнозом «прогрессирующая мышечная дистрофия». МРТ шейного отдела позвоночника: МР-признаки протрузий межпозвонковых дисков в сегментах C5–C6 и C6–C7; дискоостеофитного комплекса в сегменте C2–C3; дегенеративных изменений в шейном отделе позвоночника. МРТ головного мозга: без патологии. ЭНМГ: патологических изменений не выявлено. Анализ СМЖ: белок 0,36 г/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, цитоз 3×10^6 /л. УЗИ щитовидной железы: изменения диффузного характера. УЗИ ОБП: диффузные изменения печени, поджелудочной железы неспецифического характера, атеросклероз брюшного отдела аорты, нефроптоз правой почки.

Молекулярно-генетическая диагностика: мутаций в генах DMD (мышечная дистрофия Дюшена – Беккера), SMN1 (спинальная мышечная атрофия), PMP22, COX10, ТЕКТ3 (Шарко – Мари – Тута тип 1А) не выявлено.

Для уточнения диагноза направлен в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Объективный статус без особенностей. ИМТ 32,5 кг/м². Неврологический статус: в сознании, ориентирован. Зрачки равновеликие, глазные щели S=D, движение глазных яблок в полном объеме, двоения нет. Глоточный рефлекс вызывается, легкая дисфагия. Фасцикуляции, гипотрофия подбородка. Легкая островковая атрофия и фасцикуляции языка, подвижность сохранена. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сила в мимических мышцах – 4 балла. Сила жевательной мускулатуры – 5 баллов. Сила в руках – 5 баллов, в ногах проксимально – 4 балла, дистально – 5 баллов, слабость мышц тазового пояса – 4 балла. Гипотрофия 1 межпальцевого промежутка левой кисти, уплощен тенар слева. Фасцикуляции в области плеч, бедер. Глубокие рефлексы с верхних конечностей D=S, средней живости, с нижних конечностей – не вызываются. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Нарушений чувствительности не выявлено. Встает из положения сидя с помощью рук. Походка в норме.

Консультация эндокринолога: ожирение 1-й ст. (ИМТ 32,5 кг/м²). Дислипидемия. Анамнестически субклинический гипотиреоз.

По результатам лабораторных исследований КФК 1505,6 ед/л, ЛДГ 241 ед/л, АСТ 46,9 ед/л, АЛТ 63 ед/л, холестерин 6,04 ммоль/л; профиль глюкозы 5,02–6,64–6,48–7,41 ммоль/л; гликированный Hb 5,86%.

УЗИ мягких тканей: исследованы мышцы шеи, туловища, верхних и нижних конечностей; определяются фасцикуляции умеренной частоты в мышцах обеих верхних конечностей, обеих бедер, спины; мышцы обеих голеней нижних конечностей неравномерно повышенной эхогенности; асимметрии мышц по толщине не выявлено. КТ органов грудной клетки, МРТ головного мозга, УЗИ нервных стволов патологии

не выявили. ЭНМГ: имеется патология преимущественно сенсорных волокон нервов конечностей аксонального характера, а также изменения п. Medianus dex. на уровне запястного канала. Данных в пользу нарушения нервно-мышечной передачи не получено. По результатам игольчатой ЭМГ в обследованных мышцах наблюдается нейрогенный характер изменений.

Молекулярно-генетическая диагностика спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди: выявлено гомизиготное носительство экспансии CAG-повторов в гене AR (число CAG-повторов 44).

Клинический диагноз – бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди с легким бульбарным синдромом, легким проксимальным нижним парапарезом.

Клинический случай № 4

Пациент С., 1975 г. р., электромонтер. Жалобы на слабость в ногах, затруднение ходьбы, затруднение при подъеме по лестнице, утомляемость в руках. Данные жалобы беспокоят с 45 лет после перенесенной вирусной инфекции. В 47 лет проходил лечение в неврологическом отделении, выставлен диагноз «хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП)», лечился метилпреднизолоном. Амбулаторно проходил лечение креатинфосфатом, милдронатом – со слов, с положительной динамикой. В течение последнего года ухудшилась утомляемость в ногах, трудно подниматься по лестнице. В январе 2025 г. перелом мало- и большеберцовой костей справа, оперативное лечение в больнице скорой медицинской помощи. После травмы сохраняются слабость разгибателей большого пальца правой стопы, жжение и боли в пятке. Проходил лечение в неврологическом отделении по месту жительства с диагнозом «ХВДП с умеренным нижним проксимальным, легким дистальным парапарезом, легкими сенсорными и вегетативными нарушениями». ЭНМГ: признаки выраженного полиневритического поражения моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей смешанного характера, отрицательная динамика по сравнению с 2022 г. МРТ шейного отдела позвоночника: левосторонняя сколиотическая деформация позвоночного столба на шейном уровне; МР-картина дегенеративных изменений шейного отдела позвоночника, осложненных экструзией межпозвонковых дисков C5–C6 до 5,5 мм; умеренный дегенеративный стеноз ПК в сегментах C5–C6, C6–C7.

Для уточнения диагноза госпитализирован в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Объективный статус без особенностей. ИМТ 31,5 кг/м². Неврологический статус: в сознании, ориентирован. Зрачки равновеликие, глазные щели S=D, движение глазных яблок в полном объеме, носогубные складки симметричны. Сила мимических мышц – 5 баллов. Глоточный рефлекс вызывается. Язык по средней линии с легкими фасцикуляциями. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Тремор рук, больше правой. Фасцикуляции в области конечностей, живота. Сила в руках проксимально справа – 5 баллов, слева – 4,5 балла (последствия перелома), дистально – 4 балла, сила в нижних конечностях – 5 баллов. Умеренная слабость мышц тазового пояса. Глубокие рефлексы с рук: локтевой D=S, низкий, карпорадиальный слева низкий, справа отсутствует, с ног D=S, снижены. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Нарушений чувствительности не выявлено. Встает из положения сидя с помощью рук. Походка в норме.



По результатам лабораторных исследований: КФК 1680,7 ед/л, 879 ед/л, АЛТ 61,7 ед/л, АСТ 62,1 ед/л, холестерин 5,88 ммоль/л, анализ глюкозы 6,41 ммоль/л, 6,38 ммоль/л. Анализ спинномозговой жидкости: общ. белок – 0,63, глюкоза – 3,25, цитоз – 2/3, лимфоциты – 2.

Инструментальные методы обследований: ЭНМГ: патология периферических нервов конечностей преимущественно аксонального характера. Игольчатая ЭНМГ: переднероговой уровень поражения. УЗИ мышц: эхоструктура мышц конечностей изменена, преимущественно в проксимальных отделах; единичные крупные фасцикуляции в мышцах конечностей, умеренные в мышцах кистей, в мышцах дна рта; редкие фасцикуляции мышц живота; единичные фасцикуляции в паравертебральных мышцах. КТ ОГК: КТ-признаки лимфаденопатии средостения. КТ ОБП: КТ-картина увеличенных лимфоузлов в области ворот печени и паракавально; КТ-признаки стеатоза печени, липоматоза поджелудочной железы. УЗИ ОБП: лимфаденопатия, увеличение линейных размеров печени, диффузные изменения паренхимы печени по типу жировой инфильтрации, минимальные диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. МРТ головного мозга: без патологии.

Клинический диагноз – бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди с умеренной слабостью мышц тазового пояса, легким верхним дистальным парепарезом. Сопутствующий диагноз – артрит левого голеностопного сустава. Лимфаденопатия средостения, бронхопульмональных узлов. Поствоспалительный фиброз легких. ДН0. Пре-сбиопия. Ожирение 1-й ст. (ИМТ 31,5 кг/м²). Дислипидемия.

Пациент С. был направлен на молекулярно-генетическое исследование, в результате которого было выявлено гемизиготное носительство экспансии CAG-повторов в гене AR (число CAG-повторов 39).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые БСАК была описана в 1897 г. японским неврологом Hiroshi Kawahara, а в 1968 г. получила название «болезнь Кеннеди», после того как W.R. Kennedy и соавт. обследовали 11 больных из 2 неродственных семей и отметили рецессивный тип наследования этого заболевания [5, 6]. В 1982 г. A.E. Harding et al. классифицировали БСАК как X-сцепленную бульбоспинальную невропатию, для которой кроме дисфункции двигательных нейронов характерна также сенсорная невропатия. В 1991 г. La Spada et al. определили причинный генетический дефект – экспансия CAG-тринуклеотидных повторов (цитозин-аденин-гуанин) в первом экзоне гена андрогенного рецептора (androgen receptor gene, AR), локализующегося на длинном плече X-хромосомы (Xq11-q12) [6, 7]. В норме этот участок гена содержит 8–35 CAG-повторов, кодирующих полиглутаминовый участок (CAG-повторы кодируют аминокислоту глутамин) белка AR. Белок AR представляет собой рецептор стероидных гормонов.

Андрогенный рецептор является внутриклеточным и выполняет функцию фактора транскрипции, активируемого лигандом (тестостерон или дигидротестостерон), в отсутствие которого он находится в цитоплазме клетки в связанном состоянии с белками теплового шока. При наличии лиганда рецептор распадается и перемещается в ядро, где связывается с определенными последовательностями ДНК и взаимодействует с ядерными белками, регулируя экспрессию генов-мишеней [7].

При БСАК количество САГ-повторов увеличивается до 38 и более, что изменяет и дестабилизирует конформацию белка и снижает функциональную способность рецептора (рис. 2) [7]. В патогенезе БСАК играет роль как потеря физиологической функции андрогенного рецептора, что может проявляться часто встречающимися у пациентов с БСАК признаками снижения чувствительности к андрогенам в виде гинекомастии, снижения либидо и импотенции [8], так и приобретение белком токсических свойств, вследствие чего происходит гибель двигательных ядер черепных нервов ствола и мотонейронов спинного мозга [7, 9].

Частыми симптомами в дебюте заболевания могут быть тремор, мышечная слабость, дизартрия, дисфагия, фасцикуляции, крампи, гинекомастия [7, 10]. В литературе описаны случаи, когда гетеро- или гомозиготная экспансия CAG-повторов в гене AR приводила у женщин к появлению легкой симптоматики этого заболевания – крампи, тремору рук и редким периоральным фасцикуляциям [11].

Среди клинических проявлений БСАК выделяют неврологические и экстра-невральные нарушения. Двигательные проявления связаны с поражением мотонейронов спинного мозга и моторных ядер ствола головного мозга (кроме ядер III, IV и VI пар черепных нервов) и включают бульбарные нарушения, прогрессирующую слабость, более выраженную проксимально, мышечную атрофию, фасцикуляции и снижение глубоких рефлексов. Мышечная слабость чаще дебютирует с ног, что затрудняет ходьбу и подъем по лестнице, реже слабость может начинаться с рук [7].

Мышечная слабость прогрессирует медленно, в результате чего инвалидизация из-за нарушения функции ходьбы развивается поздно. В среднем в возрасте около 60 лет пациенты начинают нуждаться в опоре при ходьбе [7].

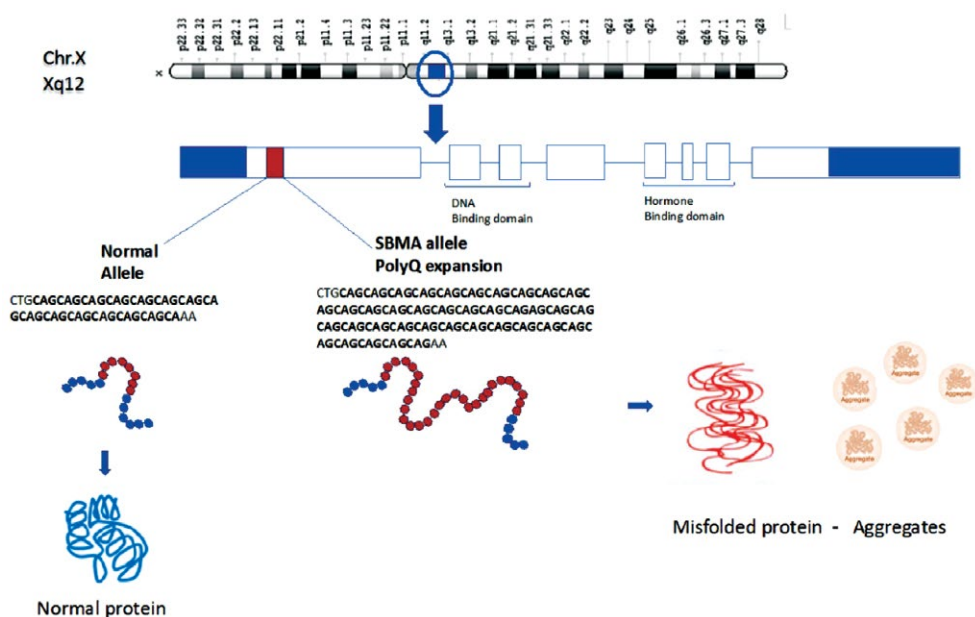


Рис. 2. Схематическая диаграмма, показывающая патомеханизм БСАК [2]

Fig. 2. Schematic diagram showing spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) pathomechanism [2]



Бульбарные нарушения в виде дисфагии, дисфонии и дизартрии появляются позднее и, как правило, медленно прогрессируют по сравнению с болезнью двигательного нейрона (БДН) [12]. У некоторых пациентов описано наличие ларингоспазма [2]. Фасцикуляции и атрофия языка, а также периоральные фасцикуляции являются важным клиническим признаком для диагностики болезни Кеннеди, особенно в сочетании с другими характеристиками заболевания [2].

Первыми симптомами заболевания, часто предшествующими возникновению слабости, могут быть крампи и постурально-кинетический тремор, который чаще развивается в руках и имеет низкую амплитуду и высокую частоту (рис. 3) [2, 7, 12].

Кроме моторных проявлений у некоторых пациентов имеются признаки дистальной сенсорной полиневропатии (чаще субклинической), которая выявляется при ЭНМГ в виде снижения скорости или блока проведения по чувствительным волокнам. В некоторых случаях отмечается нарушение вибрационной, болевой чувствительности и невралгическая боль [9].



Рис. 3. Клинические проявления БСАК (адаптировано из: [7, 13])
Fig. 3. Clinical manifestations of SBMA (adapted from: [7, 13])

Немоторные проявления со стороны центральной нервной системы могут выражаться легкими или умеренными когнитивными расстройствами, а также патологией белого вещества в виде атрофии серого и белого вещества головного мозга в лобной доле, стволе и мозжечке по данным диффузионно-тензорной МРТ и воксель-ориентированной МР-морфометрии [7, 12].

Кроме того, у пациентов с БСАК часто встречается нарушение сна в виде обструктивного апноэ сна, наличия REM-фазы без атонии и ухудшения качества сна. Эти изменения являются результатом нейродегенеративного поражения структур ствола головного мозга, ответственных за сон и бульбарные нарушения [12].

К экстраневральным проявлениям БСАК относятся эндокринные, метаболические, кардиологические и урологические нарушения.

Среди соматических проявлений чаще всего обнаруживаются признаки снижения чувствительности к андрогенам (гинекомастия, импотенция, снижение либидо, тестикулярная атрофия, нарушение сперматогенеза и бесплодие), которые могут возникать еще до появления двигательных симптомов болезни [7, 9].

При БСАК также отмечаются метаболический синдром (абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность) и неалкогольный стеатогепатоз.

На ЭКГ в редких случаях могут обнаруживаться бругадоподобные изменения (клинико-электрокардиографический симптомокомплекс, включающий форму блокады правой ножки пучка Гиса с подъемом сегмента ST в одном или нескольких правых грудных отведениях, различные жизнеугрожающие желудочковые аритмии, приводящие к резкому повышению риска развития внезапной сердечной смерти при отсутствии структурной патологии сердца), причиной которых является подавление активности гена SCN5A, приводящее к снижению содержания натрия в миокарде [2].

Развитие патологии мочевыделительной системы умеренной или выраженной степени (обструкция выходного отверстия мочевого пузыря, не связанная с увеличением простаты) может выявляться у некоторых пациентов, и в редких случаях потребуются установка мочевого катетера. Точный механизм, ответственный за обструкцию мочевого пузыря, пока неизвестен. К возможным причинам относятся нечувствительность к андрогенам, первичное поражение мышц тазового дна либо, менее вероятно, вегетативные нарушения [2, 7].

В диагностике БСАК используются лабораторные и инструментальные методы исследования. У большинства пациентов уровень КФК повышен в 2–4 раза (до 900–1400 ед/л), но у некоторых пациентов может отмечаться повышение КФК до 4000 ед/л, в связи с чем пациентам ошибочно может быть выставлен диагноз «прогрессирующая мышечная дистрофия». Также может обнаруживаться небольшое повышение печеночных трансаминаз [7].

На ЭНМГ при БСАК преобладают проявления хронических нейрогенных изменений (гигантские потенциалы двигательных единиц), в то время как признаки активной денервации (потенциалы фибрилляций, положительные острые волны) выражены слабо, что отличает данный ЭМГ-паттерн от такового при БДН, демонстрирующего более частые потенциалы фасцикуляций и фибрилляций и относительно меньшие по величине потенциалы двигательных единиц [7]. Также на ЭНМГ можно выявить признаки сенсорной полиневропатии в виде снижения скорости или блока проведения по чувствительным волокнам.



Диагноз подтверждается ДНК-диагностикой, которая выявляет CAG-экспансию (38 и более повторов) в гене AR. Считается, что при БСАК количество CAG-повторов влияет на возраст дебюта заболевания, но не влияет на скорость прогрессирования симптомов [7].

В связи с различной степенью выраженности симптомов и сходством с другими заболеваниями дифференциальная диагностика данного заболевания часто вызывает затруднения и проводится между БДН, прогрессирующими мышечными дистрофиями, болезнью Хираямы, постполиомиелитическим синдромом, полиневропатиями, множественной моторной нейропатией с блоками проведения и др. [9].

Пациентам требуется наблюдение кардиолога, эндокринолога, уролога. Рекомендуются выполнять ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, исследования внешнего дыхания днем и во время ночного сна, УЗИ ОБП, определение уровня глюкозы крови, липидограммы. В основе лечения лежит применение симптоматической терапии и физической реабилитации. В настоящее время патогенетического лечения БСАК не существует, однако ведутся клинические испытания лекарственных средств из группы антиандрогенов и препаратов, регулирующих транскрипцию генов на разных участках белка (лейпрорелин, дутастерид, флутамид, рапамицин) [6].

В описанных нами случаях все пациенты были мужского пола, что соответствует X-сцепленному рецессивному типу наследования, когда преимущественно болеют мужчины. Возраст начала заболевания регистрировался от 45 до 58 лет, что является типичным для БСАК. Длительность БСАК варьировала от 4 до 10 лет, что значительно превышает среднюю длительность БДН.

Клиническая картина БСАК наших пациентов включала в себя бульбарные нарушения в виде: дисфагии (3/4 пациентов), фасцикуляций и/или гипотрофии языка (3/4 пациентов), дизартрии (1/4 пациентов), дисфонии (2/4 пациентов). Обращает на себя внимание редкость дизартрии при БСАК, которая практически всегда развивается у пациентов с БДН при наличии бульбарных нарушений, а также медленное прогрессирование гипотрофии языка и подбородочных мышц по сравнению с БДН.

Мышечная слабость в описанных наблюдениях носила преимущественно проксимальный характер (3/4 пациентов), дебютировала чаще с ног (4/4 пациентов), слабость в руках установлена у 2 пациентов при прогрессировании болезни. В то время как при БДН мышечная слабость развивается чаще с дистальных отделов (кисти, стопы) и почти всегда асимметрично. У всех пациентов выявлены фасцикуляции в мимической мускулатуре и/или в языке, а также в мышцах конечностей и туловища. Однако их интенсивность и распространенность была ниже, чем при БДН, четкой генерализации фасцикуляций по длиннику цереброспинальной оси (3–4 региона из 4) не выявлялось. Легкий тремор в руках постурально-кинетического характера выявлен у 2/4 пациентов, что нередко отмечается при другой хронической дегенеративной патологии нижнего мотонейрона – спинальной мышечной атрофии.

У всех пациентов наблюдалось значимое повышение уровня КФК (680–1800 ед/л), дислипидемия, у 3 из них выявлен стеатогепатоз. В 3 случаях наблюдалось нарушение жирового обмена 1-й степени.

Сенсорные нарушения по данным ЭНМГ были выявлены у 2 пациентов из 4.

В клиническом наблюдении № 1 при молекулярно-генетическом исследовании родственников пациента установлено носительство мутаций в гене AR у 2 лиц женского пола (19 л и 43 л), у внука мутации не выявлено, что связано с X-сцепленным рецессивным наследованием.

В 3 описанных случаях отмечалась обратная корреляция возраста начала заболевания с количеством повторов (у пациента с 40 повторами CAG симптоматика проявилась в 58 лет, с 41 повтором – в 56 лет, с 44 повторами – в 54 года), и только у пациента с наименьшим количеством повторов CAG (39) отмечен более ранний дебют заболевания в 45 лет, что, вероятно, может быть обусловлено воздействием эпигенетических факторов (внешней среды, образа жизни и перенесенной вирусной инфекции).

В описанных нами случаях пациенты первично наблюдались с диагнозами «прогрессирующая мышечная дистрофия», «ХВДП», «БДН», «стеноз спинномозгового канала», «объемное образование мостомозжечкового угла», что указывает на сложности дифференциальной диагностики и редкость патологии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БСАК является редким, медленно прогрессирующим мультисистемным заболеванием, инвалидизирующим пациентов, симптоматически напоминающим БДН. Подтверждение клинического диагноза у наших пациентов стало возможным благодаря проведению молекулярно-генетического исследования. Выявление типичной клинической картины (бульбарные нарушения, вялые парезы, фасцикуляции, эндокринопатия) и электрофизиологических изменений в виде ЭМГ-признаков вовлечения переднероговых структур позволяет заподозрить, но не установить диагноз. Только выявление экспансии CAG-повторов в гене AR позволяет окончательно поставить диагноз, определить тактику ведения пациента, его маршрутизацию по врачам-специалистам, установить факт отягощения наследственного анамнеза (по X-сцепленному рецессивному типу), дает возможность терапии при появлении патогенетического лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hashizume A, Fischbeck KH, Pennuto M, et al. Disease mechanism, biomarker and therapeutics for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:1085–1091.
2. Breza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease. *J Neurol*. 2019;266:565–573. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8968-7>
3. Arnold FJ, Merry DE. Molecular Mechanisms and Therapeutics for SBMA/Kennedy's Disease. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):928–947. DOI: 10.1007/s13311-019-00790-9
4. Maksimova NR, Nikolaeva IA, Stepanova SK, et al. Clinical and molecular-genetic characteristics of X-linked spinal-bulbar amyotrophy (Kennedy's disease) in the Sakha Republic (Yakutia). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(2):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911902155>
5. Melikyan LP, Chernykh VB. CAG repeats polymorphism of androgen receptor gene, Kennedy's disease and male infertility. *Andrology and Genital Surgery*. 2019;20(2):35–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-35-39 (In Russ.)
6. Gavrichenko AV, Kulyakhtin AI, Yakovlev AA, et al. Spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): case description. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):86–93. (In Russ.) DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-86-93
7. Ivanova EO, Fedotova EY, Illarionovskiy SN. Spinal and bulbar muscular atrophy as a multisystem disease with motor neuron and muscle involvement: Literature review and a case report. *Neuromuscular Diseases*. 2020;10(1):81–7. (In Russ.)
8. Querin G, Bertolin C, Da Re E, et al. Non-neural phenotype of spinal and bulbar muscular atrophy: results from a large cohort of Italian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(8):810–6. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311305
9. Vasilenko AF, Karpova MI, Shestakova MV, et al. The case of Kennedy's bulbospinal amyotrophy: modern diagnostic opportunities. *Clinical review for general practice*. 2023;4(10):76–82. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00345 (In Russ.)
10. Finsterer G, Soraru G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's Disease). *J Mol Neurosci*. 2016;58(3):321–9. DOI: 10.1007/s12031-015-0663-x
11. Isaykin AI, Chernenko OA, Samkhaeva ND, et al. Bulbospinal muscular atrophy Kennedy with the syndrome of pathological muscle fatigue. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2015;20(2):32–37. (In Russ.)
12. Malek EG, Salameh JS, Makki A. Kennedy's disease: an under-recognized motor neuron disorder. *Acta Neurol Belg*. 2020 Dec;120(6):1289–1295. DOI: 10.1007/s13760-020-01472-6
13. https://en.wikipedia.org/wiki/Spinal_and_bulbar_muscular_atrophy#



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.4.043>
УДК 616-002-07-052:[616.98:578.834.1]-06



Стома И.О., Галиновская Н.В., Воропаев Е.В., Барбарович А.А.✉, Осипкина О.В., Назаренко И.В.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Роль системного воспаления в формировании нейropsychологических нарушений у пациентов с состоянием после COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Стома И.О., Галиновская Н.В.; сбор материала – Барбарович А.А.; статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Барбарович А.А., Галиновская Н.В., Воропаев Е.В., Осипкина О.В., Назаренко И.В.; редактирование – Галиновская Н.В., Назаренко И.В.

Этическое заявление: протокол исследования одобрен этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 03.01.2023).

Информированное согласие: все пациенты подписали информированное согласие на анонимное использование персональных данных.

Финансирование: исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Метаболические, структурные и молекулярно-генетические факторы развития когнитивных и психоневрологических нарушений у людей в постковидном периоде болезни. Обоснование и разработка диагностических и корригирующих технологий» и поддержано Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларуси (договор с БРФФИ № M23РНФ-134 от 02.01.2023).

Подана: 04.09.2025

Принята: 12.12.2025

Контакты: feniks-1342@mail.ru

Резюме

Введение. В структуре симптомов состояния после COVID-19 преобладают неспецифические проявления неврологического спектра. Учитывая вклад системного воспаления в патогенез полиорганных проявлений инфекции COVID-19 и отсутствие значимых морфологических изменений головного мозга в группе лиц с последствиями COVID-19, изучение дополнительных аспектов патогенеза этого состояния остается актуальным.

Цель. Изучение роли системного воспаления в формировании нейropsychологических нарушений у пациентов с состоянием после COVID-19.

Материалы и методы. Дизайн исследования: единовременное, наблюдательное, поперечное. За 2023–2025 гг. были обследованы 145 пациентов (48 мужчин и 97 женщин) в возрасте 47 [40; 54,5] лет, имевших проявления состояния после COVID-19. Всем пациентам выполнены оценка неврологического статуса, нейropsychологическое (Mini Mental State Examination (MMSE), проба Бурдона) и лабораторное обследование. Методом иммуноферментного анализа определены интерлейкины (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли α (TNF- α), С-реактивный белок (СРБ). Для оценки связи системного воспаления и иммунного статуса определяли C-X-C motif chemokine 14 (CXCL14), CC – chemokine receptor 5 (CCR5), CXC – chemokine ligand 2 (CXCL2), CXC – chemokine ligand 10 (CXCL10), stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12), C-C chemokine receptor type 8 (CCR8), macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α /CCL20), macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) (MIP-1 β /CCL4), C-C motif chemokine 3-like 1 (CCL3L1), macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 α)

(MIP-1 α /CCL3). Определение концентраций всех маркеров проводили с применением микропланшетного фотометра Sunrise Tecan (Австрия) согласно инструкциям производителя. Данные обработаны с помощью программного комплекса Statistica 10.0.

Результаты. Распределение группы пациентов с последствиями COVID-19 по подгруппам по степени выраженности жалоб выявило нарастание когнитивного дефицита по MMSE (28 [27; 29] баллов – в 1-й подгруппе ($p_{MW}=0,02$); 28 [27; 29] баллов – во 2-й ($p_{MW}=0,016$); 27 [26; 29] баллов – в 3-й ($p_{MW}=0,002$); ($p_{KW}=0,0044$)), однако не сопровождалось изменением уровня ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α , СРБ ($p>0,05$). Связи с параметрами когнитивного статуса и баллом чек-листа показатели системного воспаления не имели. В группе лиц с выраженными симптомами состояния после COVID-19 наблюдалось снижение уровня хемокинов CXCL2 ($p=0,0043$), MIP-3 α /CCL20 ($p=0,037$), MIP-1 α /CCL3 ($p=0,027$), ответственных за первичное звено бактериального иммунитета. Уровни хемокинов CCR5 ($r=0,56$, $p=0,003$), CXCL10 ($r=0,46$, $p=0,022$), MIP-1 β /CCL4 ($r=0,52$, $p=0,007$), SDF-1/CXCL12 ($r=0,45$, $p=0,002$) выявили прямую корреляционную связь среднего уровня с коэффициентом утомляемости корректурной пробы Бурдона.

Заключение. Системное воспаление не оказывает существенного влияния на когнитивный статус пациентов с состоянием после COVID-19. Выявлена связь иммунного статуса и динамической составляющей когнитивных функций.

Ключевые слова: состояние после COVID-19, нейропсихологические нарушения, когнитивные нарушения, системное воспаление, MMSE

Stoma I., Halinouskaya N., Voropaev E., Barbarovich A.✉, Osipkina O., Nazarenko I.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Role of Systemic Inflammation in Neuropsychological Disorders in Patients with Post-COVID-19 Conditions

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research work concept and design – Stoma I., Halinouskaya N.; data collection – Barbarovich A.; statistical data processing, results analysis and interpretation, text writing – Barbarovich A., Halinouskaya N., Voropaev E., Osipkina O., Nazarenko I.; editing – Halinouskaya N., Nazarenko I.

Ethics statement: the research protocol was approved by the Ethics Committee of the Gomel State Medical University (Protocol No. 1 dated January 3, 2023).

Informed consent: all patients signed informed consent for anonymous use of their personal data.

Funding: the study was carried out as part of the research project "Metabolic, structural, and molecular genetic factors of cognitive and psychoneurological disorders among individuals in the post-COVID period. Justification and elaboration of diagnostic and corrective technologies", and was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research of the National Academy of Sciences of Belarus (agreement with BRFFR No. M23RNF-134 dated 02.01.2023).

Submitted: 04.09.2025

Accepted: 12.12.2025

Contacts: feniks-1342@mail.ru

Abstract

Introduction. Nonspecific neurological manifestations predominate in the symptom structure of post-COVID-19 conditions. Given the contribution of systemic inflammation to the pathogenesis of multiorgan manifestations of COVID-19 infection and the absence of significant morphological changes in the brain in subjects with COVID-19 sequelae, studying additional aspects of the pathogenesis of this condition remains relevant.



Purpose. To study the role of systemic inflammation in neuropsychological disorders in patients with post-COVID-19 conditions.

Materials and methods. A one-time, observational, cross-sectional study was carried out. In 2023–2025, a total of 145 patients (48 men and 97 women) aged 47 [40; 54.5] years with manifestations of post-COVID-19 conditions were examined. All patients underwent an assessment of the neurological status, neuropsychological (Mini Mental State Examination (MMSE), Bourdon test) and laboratory testing. Interleukins (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) were determined using the enzyme immunoassay method. To evaluate the correlation between systemic inflammation and the immune status, C-X-C motif chemokine 14 (CXCL14), CC – chemokine receptor 5 (CCR5) were determined; CXC – chemokine ligand 2 (CXCL2), CXC – chemokine ligand 10 (CXCL10), stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12), C-C chemokine receptor type 8 (CCR8), macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α /CCL20), macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β /CCL4), C-C motif chemokine 3-like 1 (CCL3L1), and macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 α /CCL3). The concentrations of all markers were determined using a Sunrise Tecan microplate photometer (Austria) according to the manufacturer's instructions. The data were processed using Statistica 10.0 software package.

Results. Distributing the group of patients with COVID-19 consequences into subgroups according to the severity of complaints revealed an increase in cognitive deficit according to the MMSE (28 [27; 29] points in subgroup 1 ($p_{\text{MW}}=0.02$); 28 [27; 29] points in subgroup 2 ($p_{\text{MW}}=0.016$); and 27 [26; 29] points in subgroup 3 ($p_{\text{MW}}=0.002$); ($p_{\text{KW}}=0.0044$)), but was not associated with changes in IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , and CRP levels ($p>0.05$). Systemic inflammation indicators had no relationship with cognitive status indicators and the checklist score. In the group of subjects with severe symptoms of post-COVID-19 conditions, a decrease in CXCL2 chemokines ($p=0.0043$), MIP-3 α /CCL20 ($p=0.037$), and MIP-1 α /CCL3 ($p=0.027$) levels, which are responsible for the primary link of bacterial immunity, was observed. Chemokines CCR5 ($r=0.56$, $p=0.003$), CXCL10 ($r=0.46$, $p=0.022$), MIP-1 β /CCL4 ($r=0.52$, $p=0.007$), and SDF-1/CXCL12 ($r=0.45$, $p=0.002$) levels revealed a direct mean correlation with the fatigue coefficient of the Bourdon Recruitment Test.

Conclusion. The systemic inflammation does not significantly impact cognitive status in patients with post-COVID-19 conditions. A correlation between immune status and the dynamic component of cognitive functions was revealed.

Keywords: post-COVID-19 status, neuropsychological impairment, cognitive impairment, systemic inflammation, MMSE

■ ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия нового вирусного заболевания, получившего название «инфекция COVID-19» [1]. У большинства заболевших на ранних этапах преобладали симптомы острого респираторного синдрома [2], однако также имели место поражения иных органов и систем [1], в том числе и нервной [3]. В качестве патогенетической основы мультисистемного поражения рассматривали системное воспаление, изменение функционирования иммунной системы, нарушение свертываемости крови [4].

У значительной части переболевших инфекцией COVID-19, независимо от тяжести основного заболевания, выявлено длительное персистирование симптомов без тенденции к существенному улучшению [5]. На сегодняшний день накоплены данные о зависимости возникновения состояния после COVID-19 от тяжести течения основного заболевания и госпитализации во время острого периода, пола, возраста пациента, сопутствующего сахарного диабета, вакцинального статуса и образа жизни [5, 6]. Согласно возникшей спустя 5 лет после пандемии инфекции COVID-19 точке зрения, состояние после инфекции COVID-19 может рассматриваться как частный случай постинфекционного синдрома различной этиологии ввиду схожести клинических проявлений [7].

Основными клиническими признаками состояния после инфекции COVID-19, длительность которого может составлять от 2–3 до 10–24 недель без значимой разницы между позитивными (с наличием антител) и негативными по SARS-CoV-2 пациентами, а встречаемость – от 20 до 60% переболевших, являются: усталость, беспокойство, депрессия, нарушения памяти, головные, мышечные и суставные боли, онемение конечностей, одышка, сбой сердечного ритма, ухудшение качества жизни [5, 6]. Наиболее частыми симптомами становятся: утомляемость, беспокойство, депрессия, нарушения памяти, головные, мышечные и суставные боли, онемение конечностей, одышка, сбой сердечного ритма [8].

Ядром клинической картины состояния после COVID-19 является нарушение исполнительских функций и когнитивный дефицит [9, 10]. Согласно полученным нами ранее данным [11, 12], у пациентов с состоянием после инфекции COVID-19 спектр предъявляемых субъективных жалоб указывал на преобладание неспецифических астенических симптомов: нарушения памяти, внимания и мышления, расстройства сна, быстрой утомляемости [11]. Нейропсихологический статус выявил когнитивное снижение легкой степени в виде нарушения гнозиса всех модальностей [11], что в умеренной степени, в зависимости от возраста, ухудшало качество жизни [12]. Среди симптомов преобладали проявления неврологического характера [13]: утомляемость – 43,3%, нарушения памяти – 27,8%, когнитивные нарушения – 27,1%, нарушения сна – 24,4%, нарушение концентрации внимания – 23,8%, головная боль – 20,3%, головокружение – 16%, тревога – 15,9%, депрессия – 14,0% [14]. Исследованиями W. Szewczyk и соавт. (2024) было выявлено, что когнитивные нарушения в структуре последствий инфекции COVID-19 чаще наблюдаются у пациентов старшей возрастной категории и у лиц, имеющих более 3 сопутствующих неинфекционных заболеваний [15, 16]. При этом не обнаруживалось значительных изменений в лабораторных и функциональных методах исследования, персистенции вируса SARS-CoV-2 или реактивации латентных вирусов, изменения уровня гормонов коры надпочечников, повышения белков системы комплемента [16].

Патофизиологическая основа формирования состояния после COVID-19 на сегодняшний день остается неясной [5, 17, 18]. Предполагаемыми механизмами состояния после COVID-19 считают длительное системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию (ЭД), аутоиммунные процессы, суперинфекцию, митохондриальную дисфункцию [5, 17, 19, 20]. Однако убедительных доказательств персистирования вялотекущих процессов при дальнейших исследованиях у лиц с состоянием после COVID-19 получено не было [5, 17].



Аномальный иммунный ответ и системное воспаление, по мнению многих авторов, принимают участие в развитии состояния после COVID-19. Описаны специфические популяции иммунных клеток, длительное время персистирующие после перенесенной острой инфекции. Активация врожденного адаптивного иммунитета приводит к увеличению Т-лимфоцитов с маркерами CD4+, CD8+, натуральных киллеров, что, в свою очередь, сопровождается ростом в крови концентрации интерлейкинов (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-17, интерферонов β , $\lambda 1$, хемокинов [21, 22]. Длительный воспалительный процесс способствует потере олигодендроцитов, бедной психомоторной координации, когнитивному снижению, субкортикальной демиелинизации, влияя на длительные нарушения оперативной памяти [23]. В то же время нейровизуализационные исследования не позволили выявить макроструктурных поражений головного мозга, приводящих к когнитивному дефициту при инфекции COVID-19, включая случаи инсульта или венозного тромбоза [24].

Нашими исследованиями также не было выявлено значимых изменений по данным структурной магнитно-резонансной томографии [25].

Таким образом, патогенетическая основа состояния после COVID-19 в настоящее время недостаточна понятна, что препятствует разработке методов патогенетически обоснованного лечения. Несомненная роль системного воспаления в патогенезе инфекции COVID-19 определила цель настоящего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение роли системного воспаления в формировании нейропсихологических нарушений у пациентов с состоянием после COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: единовременное, обсервационное, поперечное, период проведения – 2023–2025 гг.

Исследование выполнено в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет» на клинической базе кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации факультета повышения квалификации и переподготовки.

Критерии включения: возраст 18–65 лет, диагноз состояния после COVID-19.

Критерии исключения: возраст до 18 и более 65 лет; соматические заболевания в стадии декомпенсации; инфаркт миокарда или инсульт с неврологическим дефицитом, недостаточность кровообращения выше IIIA, угрожающие жизни аритмии; тромбоэмболия легочных артерий; демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы; заболевания, сопровождающиеся выраженным когнитивным дефицитом, деменцией, диагностированные до перенесенной инфекции COVID-19; детский церебральный паралич; тяжелая депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, диссоциативно-конверсионное расстройство, иные расстройства поведения; шизофрения, биполярное расстройство, наличие выраженных морфологических изменений при проведении бесконтрастного нейровизуализационного обследования.

Основная группа состояла из 145 пациентов, среди них 48 мужчин и 97 женщин; медиана возраста – 47 [40; 54,5] лет. 28% (29 чел.) перенесли инфекцию COVID-19

более 1 раза. Пневмония наблюдалась у 26 человек в период острой инфекции. Период от перенесенной инфекции COVID-19 до включения в исследование составил 6–12 месяцев. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия – 68% (51 чел.), ишемическая болезнь сердца – 4% (3 чел.), сахарный диабет 2-го типа, заболевания легких – у 4 исследуемых. Неврологические проявления повреждения межпозвоночных дисков имели место у 15 обследуемых (10%).

Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц (43 [36; 48] года, 7 женщин и 5 мужчин), у которых не было в анамнезе явного заболевания инфекцией COVID-19 и признаков состояния после COVID-19 по данным чек-листа. В этой группе также не было отмечено сопутствующих сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний.

При включении в группу все пациенты заполняли короткий чек-лист из 17 вопросов, согласно сумме баллов которого они были стратифицированы по 3 группам в соответствии с источником [26]. Для оценки когнитивных функций заполнялась краткая шкала оценки когнитивного статуса Mini Mental State Examination (MMSE) и проводилась цифровая проба Бурдона. Для определения уровня системного воспаления кровь из периферической (локтевой) вены забирали утром до приема пищи, использовали пластиковые пробирки, обработанные раствором этилендиамина. Образцы крови центрифугировали в течение 10 минут. В полученных образцах плазмы крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию следующих показателей: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α и высокочувствительный СРБ [27, 28]. Анализ концентрации цитокинов и СРБ проводился с помощью наборов «Вектор-Бест» (Российская Федерация). Значение набора для ИЛ-6 составляло в медиане 2,0 пг/мл (0–10 пг/мл); для ИЛ-8 значение набора 2,0 пг/мл (0–10,0 пг/мл); для ИЛ-10 значение набора 5,0 пг/мл (0–31,0 пг/мл); для уровня TNF- α значение набора 0,5 пг/мл (0–6,0 пг/мл). Уровень СРБ составил 8 мг/л. Расчет интегрального показателя СВР – коэффициента реактивности (Kr) – был основан на определении индексов реактивности (IP) с использованием 5 показателей СВР: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α и СРБ согласно источнику [27]. Характеристика уровня реактивности (УР) СВР определялась в соответствии с рекомендациями из источников [27, 28].

С помощью метода ИФА в плазме крови пациентов далее определялись концентрации: C-X-C motif chemokine 14 (CXCL14) с использованием набора реагентов Human C-X-C motif chemokine 14 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения 0,05–30 ng/ml, чувствительность 0,024 ng/ml; CC – chemokine receptor 5 (CCR5) с использованием набора реагентов Human CC – chemokine receptor 5 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения 5–2000 ng/L, чувствительность 2,61 ng/L; CXC – chemokine ligand 2 (CXCL2) с использованием набора реагентов Human CXC – chemokine ligand 2 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения 7–1500 ng/L, чувствительность 3,63 ng/L; CXC – chemokine ligand 10 (CXCL10) с использованием набора реагентов Human CXC – chemokine ligand 10 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения 2–600 ng/L, чувствительность 1,22 ng/L; stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) с использованием набора реагентов Human stromal cell-derived factor 1 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения 0,05–20 ng/ml, чувствительность 0,027 ng/ml; C-C chemokine receptor type 8 (CCR8) с использованием набора реагентов Human C-C chemokine receptor type 8 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения



0,5–32 ng/ml, чувствительность 0,23 ng/ml; macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α) (MIP-3 α /CCL20) с использованием набора реагентов Human macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α) ELISA Kit (производства SunRed, Китай), диапазон обнаружения 0,5–150 pg/ml, чувствительность 0,418 pg/ml; macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) (MIP-1 β /CCL4) с использованием набора реагентов Human macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) ELISA Kit (производства SunRed, Китай), диапазон обнаружения 0,5–150 pg/ml, чувствительность 0,432 pg/ml; C-C motif chemokine 3-like 1 (CCL3L1) с использованием набора реагентов Human C-C motif chemokine 3-like 1 (CCL3L1) ELISA Kit (производства SunRed, Китай), диапазон обнаружения 8–2200 ng/l, чувствительность 7,663 ng/l; macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 α) (MIP-1 α /CCL3) с использованием набора реагентов Human MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 alpha) ELISA Kit (производства Elabscience, Китай), диапазон обнаружения 3,13–200 pg/ml, чувствительность 1,62 pg/ml. Определение концентраций всех маркеров проводили с применением микропланшетного фотометра Sunrise Tecan (Австрия) согласно инструкциям производителя.

Результаты исследований вносились в обезличенную таблицу. Математический анализ выполнялся с помощью программного комплекса Statistica 10.0. Распределение данных оценивали с применением теста Шапиро – Уилка. При распределении, отличном от нормального, результаты представлялись в виде медианы (Med), верхнего и нижнего 75% процентилей (LQ–UQ). Использовали пакет программ базисной статистики. Анализ количественных данных между двумя независимыми группами выполняли с применением U-критерия Манна – Уитни (MW), при сравнении нескольких групп использовали тест Краскела – Уоллиса (KW). Различия выборок по качественным признакам были определены с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Наличие корреляционной связи между показателями уточняли с помощью коэффициента Спирмена. Достоверными различиями считали значение $p < 0,05$, тенденцией к отличию – $p < 0,1$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр жалоб в образованных подгруппах представлен в табл. 1.

По мере увеличения балла чек-листа в подгруппах наблюдалось ухудшение субъективного восприятия своего состояния в виде большего процента сенестопатий, головокружения, усугубления тиннитуса, прогрессирования снижения слуха, онемения в лице, депрессии. Возраст пациентов также незначительно увеличивался в третьей подгруппе ($p_{MW}=0,039$; $p_{KW}=0,02$ при сравнении с контрольной группой). Наиболее частым сопутствующим заболеванием в подгруппах являлась артериальная гипертензия: 46% в первой подгруппе, 60% – во второй и 50% – в третьей; атеросклероз сосудов брахиоцефальных артерий выявлен у 4% первой подгруппы, 16% – второй и 21% – третьей. Балл MMSE в подгруппах уменьшался с 30 в контрольной группе до 28 [27; 29] в 1-й подгруппе ($p_{MW}=0,02$); 28 [27; 29] во 2-й ($p_{MW}=0,016$); 27 [26; 29] в 3-й ($p_{MW}=0,002$); ($p_{KW}=0,0044$). Различий в параметрах корректурной пробы, значении коэффициента утомляемости, коэффициента асимметрии, общего времени выполнения и времени до и после черты в образованных подгруппах нами выявлено не было.

Распределение пациентов с состоянием после COVID-19 не выявило повышения уровня изучаемых ИЛ выше пороговых значений (табл. 2).

Таблица 1
Распределение спектра жалоб у пациентов с постковидным синдромом
Table 1
Complaints spectrum in patients with post-COVID syndrome

Симптом	Подгруппа, %			χ ² ; p
	1-я (50 человек)	2-я (43 человека)	3-я (52 человека)	
Нарушение памяти	47	77	93	17,9; p<0,01
Нарушение сна	53	83	98	21,2; p<0,01
Шум в ушах	15	17	51	7,13; p=0,06
Быстрая мышечная утомляемость	21	39	85	28,8; p<0,01
Нарушение внимания	21	70	93	40,1; p<0,01
Снижение концентрации	30	77	78	22,2; p<0,01
Головокружение	13	20	68	28,3; p<0,01
Дрожь в руках	15	17	46	4,8; p=0,18
Тревога	21	63	85	33,5; p<0,01
Покалывание в кистях и стопах	23	29	61	12,2; p=0,006
Апатия	13	14	68	30,1; p<0,01
Лабильность настроения	19	53	63	18,8; p<0,01
Туман в голове	11	43	76	32,6; p<0,01
Снижение слуха	11	20	59	18,4; p<0,01
Страх	7	3	34	13,3; p<0,01
Онемение и боль в лице	2	0	17	2,27; p=0,52
Депрессия	0	7	46	24,7; p<0,01
Возраст, годы	46 [37; 51]	48,5 [40; 54]	50 [46; 56]	p>0,05
Пол (жен/муж)	50/50	67/33	60/40	p>0,05

Таблица 2
Уровни параметров СРВ плазмы крови у пациентов с состоянием после COVID-19
Table 2
Blood plasma levels of systemic inflammation markers in patients with post-COVID-19 syndrome

Показатель	Контроль	Подгруппа / Med (LQ; UQ)			Р _{кв}
		1-я	2-я	3-я	
ИЛ-1β, пг/мл	0 [0; 0,17]	0 [0; 0]	0,086 [0; 0,37]	0 [0; 0,22]	0,82
ИЛ-4, пг/мл	0,31 [0,14; 0,77]	0,39 [0,1; 1]	0,24 [0,17; 0,37]	0,45 [0,24; 1]	0,62
ИЛ-6, пг/мл	1,7 [1,04; 2,89]	2,26 [0,83; 3,45]	2,67 [1,92; 3,43]	1,66 [1,12; 3,4]	0,097
ИЛ-8, пг/мл	3,17 [1,86; 3,3]	3,05 [1,96; 4,97]	2,29 [0,18; 4,41]	2,04 [1,28; 3,17]	0,42
ИЛ-10, г/мл	2,5 [1,77; 3,23]	4,11 [3,23; 6,19]	2,66 [1,77; 3,14]	1,92 [1,45; 3,9]	0,26
TNF-α, г/мл	0 [0; 0,4]	0,02 [0; 0,9]	0,13 [0,02; 0,34]	0 [0; 0]	0,02
СРБ, г/дл	0,64 [0,37; 3,96]	2,15* [0,62; 4,71]	3,5 [1,72; 6]	0,78 [0,55; 1,95]	0,033
Kr	0–2	0–2	0–1	0–2	0,28
УР	0–1	0–1	0–1	0–1	0,36

Примечание: * p<0,05 при сравнении подгруппы с контрольной.



Как следует из приведенной табл. 2, определенных изменений показателей СВР, указывающих на патогенетические процессы и их основу у пациентов с состоянием после COVID-19, нами выявлено не было. Кг и УР были низкими. Методом корреляционного анализа не было установлено значимой связи между уровнем интерлейкинов, TNF- α , СРБ и показателями корректурной пробы, а также баллом чек-листа, значением MMSE.

Далее нами были проанализированы показатели воспалительных маркеров, принимающих участие в иммунном ответе (табл. 3).

Как следует из представленных в табл. 3 данных, в третьей подгруппе пациентов наблюдалось снижение уровней CXCL2, MIP-3 α /CCL20, MIP-1 α /CCL3. Известно, что CXCL2 непосредственно участвует в хемотаксисе нейтрофилов в очаге воспаления, MIP-3 α /CCL20 стимулирует антибактериальную активность дендритных клеток, MIP-1 α /CCL3 активирует гранулоциты и усиливает хемотаксис иммунных клеток. Все 3 параметра снижались в третьей группе, указывая на иммуносупрессию за счет угнетения палеоиммунитета. Остальные параметры в изучаемых подгруппах не изменялись.

Посредством корреляционного анализа нами была выявлена средней степени связь воспалительных параметров с показателями корректурной пробы. Наибольшую значимость при этом имел коэффициент утомляемости, который повышался с ростом концентрации: CCR5 ($r=0,56$, $p=0,003$), CXCL10 ($r=0,46$, $p=0,022$), MIP-1 β /CCL4 ($r=0,52$, $p=0,007$), SDF-1/CXCL12 ($r=0,45$, $p=0,002$). Полученная связь может указывать

Таблица 3
Уровни хемокинов плазмы крови у пациентов с состоянием после COVID-19
Table 3
Blood plasma chemokine concentrations in patients with post-COVID-19 syndrome

Показатель	Подгруппа, Med [LQ; UQ]			P _{кв}
	1-я	2-я	3-я	
CXCL14, pg/ml	3,04 [2,7; 3,6]	2,8 [2,4; 3,1]	2,7 [2,4; 3,6]	$p=0,3458$
CCR5, pg/ml	326,4 [278,3; 370,6]	316,5 [277,8; 349,6]	291,6 [266,2; 330,9]	$p=0,2268$
CXCL2, pg/ml	188,3 [153,3; 201,4]	152,2 [130; 190,5]	163,5* [127,7; 174,5]	$p=0,0427$
CCR8, pg/ml	5,27 [4,3; 6,3]	5 [4,2; 6,3]	5,3 [4,7; 5,8]	$p=0,8390$
CXCL10, pg/ml	66,7 [48,8; 73,2]	65 [50; 69,2]	60,7 [46,8; 65,8]	$p=0,5349$
SDF-1/CXCL12, pg/ml	2,75 [1,9; 3,68]	2,6 [2,5; 3]	2,3 [2; 2,4]	$p=0,1262$
MIP-3 α /CCL20, pg/ml	16,6 [15; 17,7]	15,7 [12,8; 16,6]	14,4* [13,1; 16,2]	$p=0,0368$
MIP-1 β /CCL4, pg/ml	18,7 [17; 24,5]	21,7 [19; 25,4]	19 [16,8; 22,8]	$p=0,3618$
MIP-1 α /CCL3, pg/ml	394,5 [337,4; 732,5]	388,1 [356,8; 428,3]	346,8* [203,2; 379,6]	$p=0,0269$
MIP-1 α /CCL3, pg/ml	6,8 [5,1; 11,4]	9,1 [4,9; 12,2]	5,7 [4,5; 7,7]	$p=0,4081$

Примечание: * $p_{\text{кв}} < 0,05$ при сравнении подгруппы с контрольной.

на влияние CCR5-рецептора для хемокинов CCL3, CCL4, CCL5 на уровень динамической составляющей когнитивных функций. Белок является ключевым рецептором для миграции Т-клеток и макрофагов. CXCL10 представляет собой хемокин, индуцируемый интерфероном, и принимает участие в хемотаксисе активированных Т-клеток, реализации противовирусного иммунитета. MIP-1 β /CCL4 – провоспалительный хемокин. SDF-1/CXCL12 является ключевым хемокином для гемопоэтических клеток, активирует миграцию стволовых клеток, созревание лимфоцитов.

Коэффициент асимметрии увеличивался при увеличении концентрации CCR8 ($r=0,44$, $p=0,003$), SDF-1/CXCL12 ($r=0,47$, $p=0,019$), MIP-3 α /CCL20 ($r=0,52$, $p=0,009$), MIP-1 α /CCL3 ($r= -0,47$, $p=0,019$). Кроме указанных выше хемокинов, на увеличение асимметрии при выполнении корректурной пробы влиял CCR8, связанный с реализацией аллергических реакций. Время после черты отрицательно зависело от SDF-1/CXCL12 ($r= -0,57$, $p=0,004$).

Таким образом, исходя из проведенного анализа состояния параметров СБР, мы показали, что уровень системного воспаления у пациентов с состоянием после COVID-19 сохраняется низким, независимо от степени выраженности жалоб и сопутствующего когнитивного снижения. Отсутствие связи параметров динамической составляющей когнитивных функций и MMSE с показателями СБР предполагает незначительный вклад СБР в патогенез последствий COVID-19. В то же время в группе с наиболее выраженными симптомами состояния после COVID-19 отмечено снижение уровня хемокинов, ответственных за реализацию первого уровня иммунного ответа, а связь этих параметров с результатами корректурной пробы указывает на влияние постковидных нарушений иммунного ответа на когнитивный дефицит и определяет направления дальнейших исследований.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с последствиями COVID-19 определена низкая степень выраженности системного воспаления. Уровень провоспалительных цитокинов не превышает верхней границы референтных значений и не отличается между подгруппами, образованными на основании степени выраженности жалоб. Учитывая отсутствие связи параметров системной воспалительной реакции и показателей когнитивного статуса, можно предположить незначительное участие системного воспаления в патогенезе состояния после COVID-19.

Среди маркеров хронического воспалительного процесса наибольшую значимость имеют хемокины, ответственные за палеоиммунитет, на уровне дендритных клеток, стимулирующих адгезию и хемотаксис иммунных клеток. Снижение их уровня в подгруппе пациентов с последствиями COVID-19 с выраженными функциональными нарушениями может свидетельствовать об их существенном вкладе в патологический процесс постковидных нарушений, что подтверждается связью с параметрами динамической составляющей когнитивных функций.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. COVID-19: overview and recommendations. Available at: <https://www.dynamed.com/condition/covid-19> (accessed: 24.05.2025).
2. Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(16):1564–1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973
3. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
4. Zhu Y., Sharma L., Chang D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Front. Immunol.* 2023;14:1116131. doi: 10.3389/fimmu.2023.1116131
5. Scharf R.E. Post-COVID-19 Syndrome. *Viruses.* 2024;16(12):1901. doi: 10.3390/v16121901
6. Gheorghita R., Soldanescu I., Lobiuc Sturza A., et al. The knowns and unknowns of long COVID-19: from mechanisms to therapeutical approaches. *Front. Immunol.* 2024;4(15):1344086. doi: 10.3389/fimmu.2024.1344086
7. Moen J.K., Baker C.A., Iwasaki A. Neuroimmune pathophysiology of long COVID. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2025;79(9):514–530. doi: 10.1111/pcn.13855
8. Peter R.S., Nieters A., Göpel S., et al. Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. *PLoS Med.* 2025;22(1):e1004511. doi: 10.1371/journal.pmed.1004511
9. Hampshire A., Azor A., Atchison C., et al. Cognition and Memory after COVID-19 in a Large Community Sample. *N. Engl. J. Med.* 2024;390(9):806–818. doi: 10.1056/NEJMoa2311330
10. Julide T., Cigdem T., Baris T. Cognitive impairment in long-COVID. *Idęgygy Sz.* 2024;77(5–6):151–159. doi: 10.18071/isz.77.0151
11. Halinowskaya N.V., Stoma I.O., Voropaev E.V., et al. Spectrum of neuropsychological abnormalities in patients with post-COVID. *Neurology and Neurosurgery Eastern Europe.* 2024;14(3):323–334. (in Russian)
12. Nikiforova O.L., Galinowskaya N.V., Voropaev E.V. Assessment of the quality of life of patients who have had COVID-19 infection, in mild and moderate forms. *Medical and Biological Problems of Life Activity.* 2023;1(1):75–81. (in Russian). doi: 10.58708/2074-2088.2023-1(29)-75-81
13. Elboraay T., Ebada M.A., Elsayed M., et al. Long-term neurological and cognitive impact of COVID-19: a systematic review and meta-analysis in over 4 million patients. *BMC Neurol.* 2025;25:250. doi: 10.1186/s12883-025-04174-9
14. Panagea J., Messinis L., Petri M.C., et al. Neurocognitive Impairment in Long COVID: a systematic review. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2025;40(1):125–149. doi: 10.1093/arclin/acle042
15. Szweczyk W., Fitzpatrick A.L., Fossou H., et al. Long COVID and recovery from Long COVID: quality of life impairments and subjective cognitive decline at a median of 2 years after initial infection. *BMC Infect. Dis.* 2024;24(1):1241. doi: 10.1186/s12879-024-10158-w
16. Schild A.K., Scharfenberg D., Regorius A., et al. Six-month follow-up of multidomain cognitive impairment in non-hospitalized individuals with post-COVID-19 syndrome. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2024;274(8):1945–1957. doi: 10.1007/s00406-024-01863-3
17. Peluso M.J., Deeks S.G. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. *Cell.* 2024;187(20):5500–5529. doi: 10.1016/j.cell.2024.07.054
18. Lammi V., Nakanishi T., Jones S.E., et al. Genome-wide association study of long COVID. *Nat. Genet.* 2025;57(6):1402–1417. doi: 10.1038/s41588-025-02100-w
19. Molnar T., Lehoczi A., Fekete M., et al. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches. *Geroscience.* 2024;46(5):5267–5286. doi: 10.1007/s11357-024-01165-5
20. Reisinger E.C., Geerdes-Fenge H., Wossidlo C., et al. Long/Post-Covid – An Interdisciplinary Challenge. *Rofo.* 2025;197(12):1388–1394. doi: 10.1055/a-2578-1363
21. Holland J., Sheehan D., Brown S., et al. Immune response and cognitive impairment in post-covid syndrome: a systematic review. *Am. J. Med.* 2025;138(4):698–711.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.09.022
22. Queiroz M.A.F., Neves P.F.M.D., Lima S.S., et al. Cytokine profiles associated with acute COVID-19 and long COVID-19 syndrome. *Fron. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:922422. doi: 10.3389/fcimb.2022.922422
23. Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C., et al. Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain. *BioRxiv [Preprint].* 2022:2022.01.07.475453. doi: 10.1101/2022.01.07.475453
24. Kremer S., Gerevini S., Ramos A., et al. Neuroimaging in patients with COVID-19: a neuroradiology expert group consensus. *Eur. Radiol.* 2022;32(6):3716–3725. doi: 10.1007/s00330-021-08499-0
25. Stoma I.O., Baranov O.Yu., Belyakov N.A., et al. Changes in morphometric and neurochemical parameters of brain structure in patients with post-COVID syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2025;22(2):102–118. (in Russian) doi: 10.29235/1814-6023-2025-22-2-102-118
26. Halinowskaya N.V., Voropaev E.V., Barbarovich A.A., et al. Stratification of clinical groups in patients with post-COVID syndrome. *Health and Ecology Issues.* 2025;22(2):7–17. (in Russian) doi: 10.51523/2708-6011.2025-22-2-01
27. Gusev E.Y., Chereshev V.A., Yurchenko L.N. Systemic inflammation as a typical pathological process. *Cytokines & Inflammation.* 2007;6(4):9–21. (in Russian)
28. Chereshev V.A., Gusev E.Yu., Yurchenko L.N. Systemic inflammation: a myth or reality? *Herald of the Russian Academy of Sciences.* 2004;74(3):219–225. (in Russian)



Усова Н.Н.✉, Стома И.О., Ковалев А.А., Осипкина О.В., Шафорост А.С., Зятьков А.А.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Динамика состава кишечного микробиома у пациентов с постинсультным болевым синдромом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Усова Н.Н. – концепция, дизайн исследования, набор пациентов, анализ данных пациентов, обзор литературы, написание текста статьи; Стома И.О. – концепция исследования, анализ результатов; Ковалев А.А. – выполнение биоинформационных вычислений; Осипкина О.В., Шафорост А.С., Зятьков А.А. – выполнение лабораторных анализов.

Подана: 20.08.2025

Принята: 03.12.2025

Контакты: nata_usova@mail.ru

Резюме

Цель. Уточнить особенности динамики состава кишечного микробиома у пациентов с постинсультным болевым синдромом.

Материалы и методы. Обследованы 73 пациента (основная группа с постинсультным болевым синдромом (ПИБС) – 47 пациентов, группа сравнения без ПИБС – 26 пациентов), средний возраст $60,41 \pm 9,8$ года, из них 38 мужчин (52,1%) и 35 женщин (47,9%). В динамике через год обследованы 11 пациентов основной группы и 5 пациентов группы сравнения. Анализ состава кишечной микробиоты проводился с помощью высокопроизводительного секвенирования по протоколу 16S с использованием платформы MiSeq (Illumina, США).

Результаты. У лиц с ПИБС в динамике через год показано значимое отличие в микробном составе групп, начиная от уровня типов. У пациентов с ПИБС при первоначальном анализе выявлено преобладание типов *Spirochaetota* ($p=0,037$), *Pseudomonadota* ($p=0,013$), *Bacteroidota* ($p=0,003$), а анализ микробиоты в динамике показал значимо большее представительство типов *Actinomycetota* ($p=0,001$), *Verrucomicrobiota* ($p=0,021$), *Bacillota* ($p=0,031$), *Rhodothermota* ($p=0,046$). При ПИБС наблюдалось снижение представленности микроорганизмов класса *Bacteroidia* ($p=0,001$) и увеличение класса *Clostridia* ($p=0,0029$). Установлены отличия основной группы в динамике по бета-разнообразию микроорганизмов. У лиц группы сравнения в динамике не показано различия в микробном составе групп, начиная от уровня типов, а при рассмотрении микробного представительства в динамике не показано различий в альфа- и бета-разнообразии микроорганизмов.

Закключение. Выявленные изменения могут свидетельствовать об участии микробиоты в патогенезе формирования и поддержания хронического постинсультного болевого синдрома и служить отправной точкой для разработки различных методов лечения данного резистентного вида боли.

Ключевые слова: инсульт, постинсультный болевой синдром, микробиом, 16S секвенирование, хроническая боль, патогенез боли



Usava N.✉, Stoma I., Kovalev A., Osipkina O., Shaforost A., Zyat'kov A.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Changes in the Intestinal Microbiome Composition in Patients with Post-stroke Pain Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Usava N. – study concept, design, patient recruitment, patient data analysis, literature review, text writing; Stoma I. – study concept, results analysis; Kovalev A. – bioinformatics calculations; Osipkina O., Shaforost A., Zyat'kov A. – laboratory tests.

Submitted: 20.08.2025

Accepted: 03.12.2025

Contacts: nata_usova@mail.ru

Abstract

Purpose. To clarify trends of changes in the intestinal microbiome composition in patients with post-stroke pain syndrome.

Materials and methods. A total of 73 patients were examined (47 patients of the main group with post-stroke pain syndrome (PSPS), and 26 patients of the comparison group without PSPS), with an average age of 60.41 ± 9.8 years. Of them, 38 were men (52.1%) and 35 were women (47.9%). Eleven patients of the main group and five patients of the comparison group were examined at one-year case follow-up. The intestinal microbiota composition was analyzed using high-throughput sequencing according to the 16S protocol using the MiSeq platform (Illumina, USA).

Results. In subjects with PSPS, a significant difference in the microbial composition of groups, starting from the phylum level, was observed in one-year case follow-up. In patients with PSPS, the initial analysis revealed a predominance of the phyla Spirochaetota ($p=0.037$), Pseudomonadota ($p=0.013$), and Bacteroidota ($p=0.003$), while the analysis of changes in the microbiota over time showed a significantly higher representation of the phyla Actinomycetota ($p=0.001$), Verrucomicrobiota ($p=0.021$), Bacillota ($p=0.031$), and Rhodothermota ($p=0.046$). In PSPS, a decrease in the representation of microorganisms of the Bacteroidia class ($p=0.001$) and an increase in the Clostridia class ($p=0.0029$) were revealed. Differences in trends of beta diversity of microorganisms were established in the main groups. In subjects of the comparison group, no trends showing differences in the microbial composition of the groups over time were observed, starting from the type level; and when considering trends in the microbial representation over time, no differences in alpha and beta diversity of microorganisms were found.

Conclusion. The changes revealed may indicate the involvement of microbiota in the pathogenesis of the onset and maintenance of chronic post-stroke pain syndrome and serve as a starting point for working out various treatment methods for this resistant type of pain.

Keywords: stroke, post-stroke pain syndrome, microbiome, 16s sequencing, chronic pain, pain pathogenesis

■ ВВЕДЕНИЕ

Методологические возможности современной биологии и медицины открыли широкие перспективы изучения не только строения и функций изолированного человеческого организма, но и его взаимодействия с микроорганизмами, находящимися с нами в симбиотических отношениях.

Число совокупных генов микробиома человека превосходит человеческий геном и составляет около 3 млрд генов [1]. Микробиота выполняет ряд важнейших для организма хозяина функций, например, синтез незаменимых аминокислот и витаминов, детоксикация ксенобиотиков, переваривание полисахаридов и другие [2, 3].

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), их последствия и осложнения являются одной из наиболее важных проблем современного здравоохранения. Согласно исследованию Global Burden of Disease Study 2019, инсульт остается второй по частоте причиной смерти (11,6%). Важно, что число пациентов с ОНМК увеличивается во времени, так, за 30 лет с 1990 по 2019 год абсолютное число случаев инсультов возросло на 70,0%, а смертность – на 43,0% [4]. Тяжелые последствия ОНМК, в частности постинсультный болевой синдром (ПИБС), вызывают значительное ухудшение качества жизни пациентов, плохо поддаются лечению и реабилитации и поэтому нуждаются в глубоких патофизиологических исследованиях механизмов их развития.

Одним из механизмов ПИБС является центральная сенситизация, которая возникает при патологической перестройке восходящих и нисходящих соматосенсорных путей, а также из-за функционального дисбаланса ноцицептивной и антиноцицептивной систем центральной нервной системы. При этом влияние по оси «микробиота – кишечник – мозг» может вызывать стимуляцию нейровоспаления и провоспалительную активацию глиальных клеток с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и глутамата, а также угнетением влияния гамма-аминомасляной кислоты [5]. Описано влияние кишечной микробиоты на созревание, морфологию и иммунные функции микроглии головного мозга [5]. Установлены особенности микробного состава у лиц с фибромиалгией, которые позволили создать диагностическую модель по составу кишечной микробиоты с чувствительностью 87% [6].

Выявлено возрастание числа условно-патогенных микроорганизмов кишечного происхождения, таких как *Enterobacter*, *Megasphaera*, *Oscillibacter* и *Desulfovibrio*, и снижение родов *Bacteroides*, *Prevotella* и *Faecalibacterium* у пациентов, перенесших инфаркт мозга или транзиторную ишемическую атаку. Описано системное воздействие *Porphyromonas gingivalis* на увеличение риска развития инфаркта мозга [7].

Таким образом, установление влияния микробиоты на патогенез возникновения постинсультной боли представляет фундаментальный интерес для разработки современных способов лечения указанного состояния в виде модуляции микробного состава кишечника.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить особенности динамики состава кишечного микробиома у пациентов с постинсультным болевым синдромом.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось проспективно на базе УЗ «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов ВОВ» и научной исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» с 2022 по 2024 год.

Критериями включения в обследование являлись: возраст старше 18 лет; установленный диагноз ОНМК (внутричерепное кровоизлияние (I61), инфаркт мозга (I63)); согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были установлены: наличие нарушений сознания (оценка по шкале комы Глазго 14 баллов и менее); травмы, дегенеративные и воспалительные заболевания центральной нервной системы в анамнезе; терминальная стадия соматических заболеваний; отказ от участия. Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 12.05.2020); у пациентов или их законных представителей получено добровольное письменное информированное согласие.

Обследованы 73 пациента, средний возраст – $60,41 \pm 9,8$ года, из них 38 мужчин (52,1%) и 35 женщин (47,9%). Инфаркт головного мозга (ИГМ) был установлен в 67 случаях (91,8%), 6 пациентов (8,2%) перенесли внутричерепное кровоизлияние (ВМК). Повреждение левого каротидного бассейна (ЛКБ) наблюдалось у 30 (41,1%) пациентов, правого (ПКБ) – в 27 (37,0%) случаях, вертебробазилярного (ВББ) – в 16 (21,9%) случаях.

В основную группу с ПИБС вошли 47 пациентов (средний возраст – $60,8 \pm 10,1$ года), из них 25 мужчин (53,2%) и 22 женщины (46,8%). Группу сравнения без постинсультной боли составили 26 пациентов (средний возраст – $59,8 \pm 9,4$ года), из них 13 мужчин (50,0%) и 13 женщин (50,0%).

Среди пациентов с ПИБС наблюдались следующие фенотипы боли: центральная боль – 24 пациента (51,1%), скелетно-мышечная боль – 9 случаев (19,1%), боль в плече – 8 случаев (17,0%) и головная боль – 6 случаев (12,8%).

В динамике через год после первого анализа были обследованы 16 пациентов: 11 пациентов основной группы (средний возраст – $57,4 \pm 11,6$ года), 9 мужчин (81,8%) и 2 женщины (18,2%), и 5 пациентов группы сравнения (средний возраст – $57,2 \pm 17,4$ года), 2 мужчин (40,0%) и 3 женщины (60,0%). Повреждение ЛКБ наблюдалось у 8 (53,3%) пациентов, ПКБ – в 6 (40,0%) случаях, ВББ – в 1 (6,7%) случае. Обследованные пациенты не придерживались специфической диеты и не получали при лечении опиоидных анальгетиков.

У лиц выделенных групп осуществлен забор биологического материала для исследования микробиома кишечника одноразовыми стерильными лопатками в сухие стерильные пробирки. Анализ состава кишечной микробиоты проводился с помощью высокопроизводительного секвенирования по протоколу 16S с использованием платформы MiSeq (Illumina, США), которое включало несколько этапов: экстракция и очистка нуклеиновых кислот, спектрофотометрия (флуорометрия), таргетная полимеразная цепная реакция (ПЦР), очистка продуктов таргетной ПЦР, измерение и выравнивание концентрации ампликонов, проведение индексной ПЦР с целью получения библиотек, очистка ее продуктов, проверка качества, измерение и выравнивание полученных библиотек, формирование общей библиотеки 4 нМ и ее денатурация, запуск протокола секвенирования.

Результаты 16S секвенирования в виде файлов с набором фрагментов последовательностей ДНК и показателей качества каждого элемента последовательности подвергались последующей программной обработке для получения таблицы таксономических уровней и данных о количественном таксономическом составе для каждого образца. Проверка качества прочтений осуществлялась с помощью программного обеспечения FastQC [8]. Удаление последовательностей праймеров осуществлялось с помощью программного обеспечения preprocess 16S. Удаление низкокачественных фрагментов прочтений выполнялось с помощью программного обеспечения Trimmomatic [9]. Назначение таксономических уровней и количественная оценка состава микробиома выполнялись с помощью программы Kraken2 [10, 11] (база 6/5/2024). Статистическая обработка данных проводилась в среде программирования R (version 4.3.1) [12], программа RStudio (2023.09.1+494) [13] с применением библиотеки tidyverse (version 2.0.0) [14] и пакетов phyloseq (version 1.45.0), ggstatsplot (version 0.12.1), rstatix (version 0.7.0), microbiome (version 1.19.0), DESeq2 (version 1.37.4), ANCOMBC (version 2.4.0), vegan (version 2.6-4), mia (version 1.10.0), miaViz (version 1.9.3), scater 1.30.0, MicrobiomeStat (version 1.1), Maaslin2 (version 1.16.0), GUniFrac (version 1.8), ALDEx2 (version 1.33.4).

В качестве описательных статистик, характеризующих центральные тенденции и разброс значений количественных показателей, выбраны медиана (Me) и 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). В качестве метода преобразования количества прочтений таксонов выбраны метод расчета относительной представленности таксона в образце и модель DESeq2 на основе отрицательного биномиального распределения. В качестве индексов биологического разнообразия выбраны следующие показатели: количество обнаруженных таксонов, индексы Шеннона, Симпсона и Chao1. Для устранения различий в общем количестве прочтений на образец (размере библиотек) выполнялась нормализация полученных данных. Сравнение связанных групп по значениям индексов разнообразия осуществлялось с применением теста Вилкоксона. Для анализа бета-разнообразия применялись методы ординации (метод главных координат PCoA и метод непараметрического многомерного шкалирования NMDS). В качестве меры расстояния выбран индекс Брея – Кертиса. Уровень значимости принят равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке состава микробиоты групп с ПИБС и без боли наиболее распространенными таксонами на уровне типов явились Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia без значимых различий между группами ($p > 0,05$). Отличия между группами были зарегистрированы начиная с таксономического уровня порядков, семейств и родов. При этом установлено значимое отличие в количестве микроорганизмов рода *Blautia*, с увеличением его при ПИБС ($p = 0,038$) (рис. 1).

При сравнении в динамике через 1 год у пациентов основной группы с ПИБС наиболее распространенными таксонами на уровне типов явились Actinomycetota, Bacillota, Bacteroidota, Pseudomonadota. Представленность указанных таксонов в выделенных группах приведена в табл. 1.

У пациентов основной группы с ПИБС установлена значимая разница в динамике с увеличением представленности типов Bacillota, Rhodothermota и уменьшением типов Bacteroidota, Aquificota, Campylobacterota.

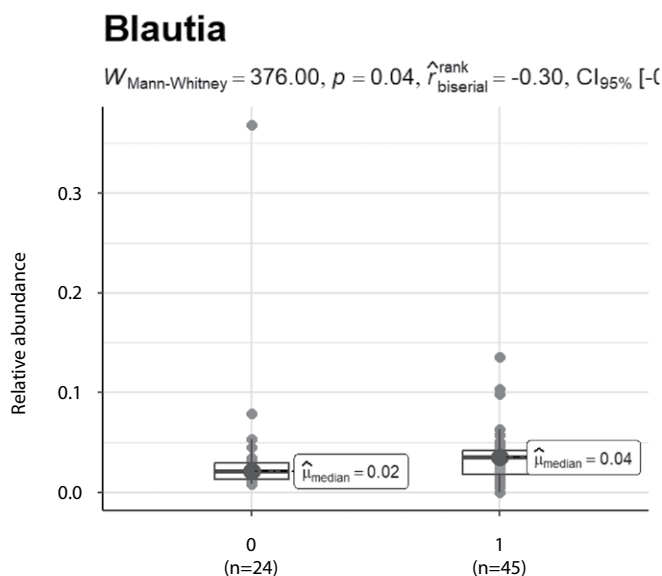


Рис. 1. График сравнения относительной представленности рода *Blautia* в группах
Fig. 1. Graph comparing the relative representation of the genus *Blautia* in the groups

Примечания: 0 – группа сравнения, 1 – основная группа.

Таблица 1

Доля наиболее распространенных таксонов на уровне типов в основной группе

Table 1

Share of the most common taxa at the phylum level in the main group

Тип	Образец 1 Med (LQ; UQ), %	Образец 2 через год Med (LQ; UQ), %	p при сравнении групп тестом Вилкоксона
Actinomycetota	0,98 [0,35; 1,47]	1,39 [0,96; 2,9]	0,1750
Bacillota	46,89 [41,06; 61,39]	78,61 [71,76; 88,55]	0,0049
Bacteroidota	35,33 [30,25; 50,98]	13,56 [5,69; 21,29]	0,0010
Pseudomonadota	1,18 [0,7; 3,99]	0,37 [0,29; 1,63]	0,0830
Aquificota	0,002 [0; 0,005]	0 [0; 0]	0,0225
Campylobacterota	0,008 [0,005; 0,01]	0,003 [0,002; 0,005]	0,0137
Rhodothermota	0,002 [0,001; 0,007]	0,012 [0,008; 0,014]	0,0420

Анализ DESeq2 на уровне типов показал значимые отличия в динамике у пациентов основной группы (рис. 2).

Как видно на рисунке, у лиц с ПИБС при первоначальном анализе было выявлено преобладание типов Spirochaetota ($p=0,037$), Pseudomonadota ($p=0,013$), Bacteroidota ($p=0,003$), а через год наблюдалось значимо большее представительство типов Actinomycetota ($p=0,001$), Verrucomicrobiota ($p=0,021$), Bacillota ($p=0,031$), Rhodothermota ($p=0,046$).

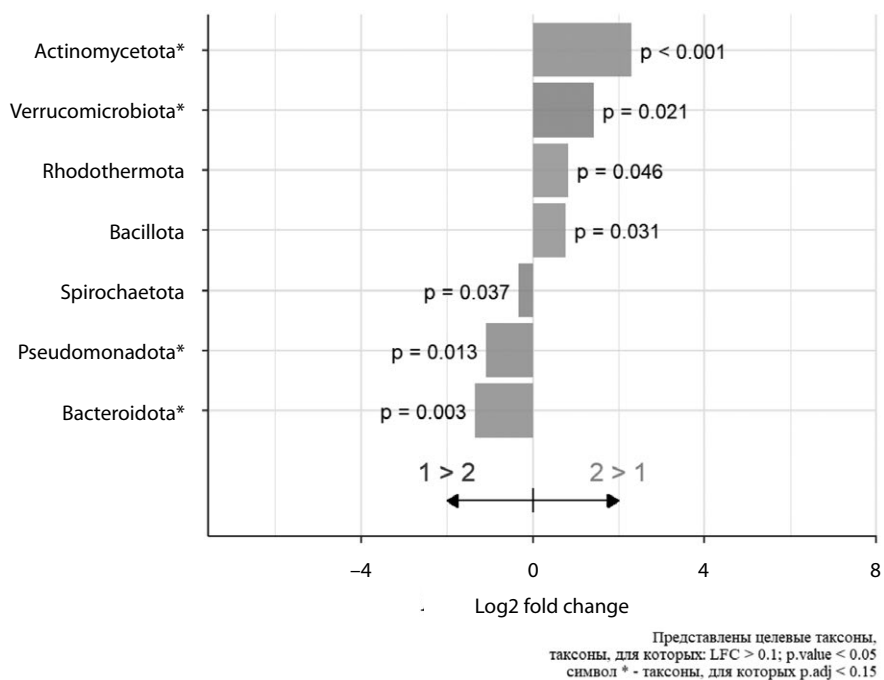


Рис. 2. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне типов в динамике у лиц основной группы
Fig. 2. Analysis of differential representation of taxa at the type level over time in subjects of the main group

Примечания: 1 – образец 1; 2 – образец 2 через 1 год.

Проанализирован состав микробиома на уровне классов в группе ПИБС (табл. 2). Таким образом, в динамике установлено снижение представленности микроорганизмов класса Bacteroidia и увеличение класса Clostridia (рис. 3).

Как видно на графике, имеются разнонаправленные изменения в динамике с увеличением представленности класса Clostridia, с уменьшением числа микроорганизмов класса Bacteroidia.

При анализе альфа-разнообразия микробного представительства между обследованными группами у лиц с ПИБС значимой разницы получено не было (рис. 4).

Таблица 2
Доля наиболее распространенных таксонов на уровне классов в основной группе
Table 2
Share of the most common taxa at the class level in the main group

Класс	Образец 1 Med (LQ; UQ), %	Образец 2 через год Med (LQ; UQ),%	p при сравнении групп тестом Вилкоксона
Bacteroidia	35,22 [29,5; 47,04]	13,55 [5,23; 21,23]	0,0010
Clostridia	42,53 [32,72; 52,84]	68,07 [54,08; 74,93]	0,0029
Coriobacteriia	0,41 [0,08; 0,91]	1,19 [0,74; 1,58]	0,0537
Erysipelotrichia	1,37 [0,59; 1,48]	1,57 [0,57; 1,99]	0,9660
Negativicutes	2,89 [2,48; 5,93]	1,54 [0,53; 6,99]	0,8980

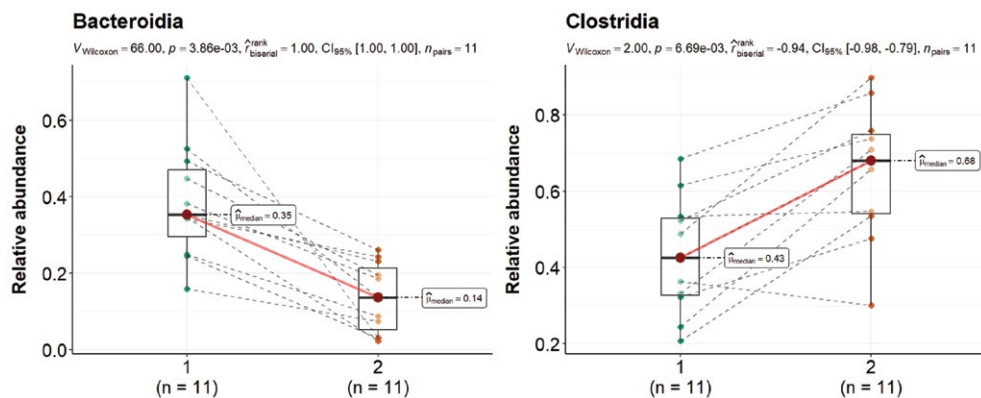


Рис. 3. Графики сравнения относительной представленности наиболее многочисленных таксонов в динамике в основной группе

Fig. 3. Graphs comparing the relative representation of the most numerous taxa over time in the main group

Примечания: 1 – образец 1; 2 – образец 2 через 1 год.

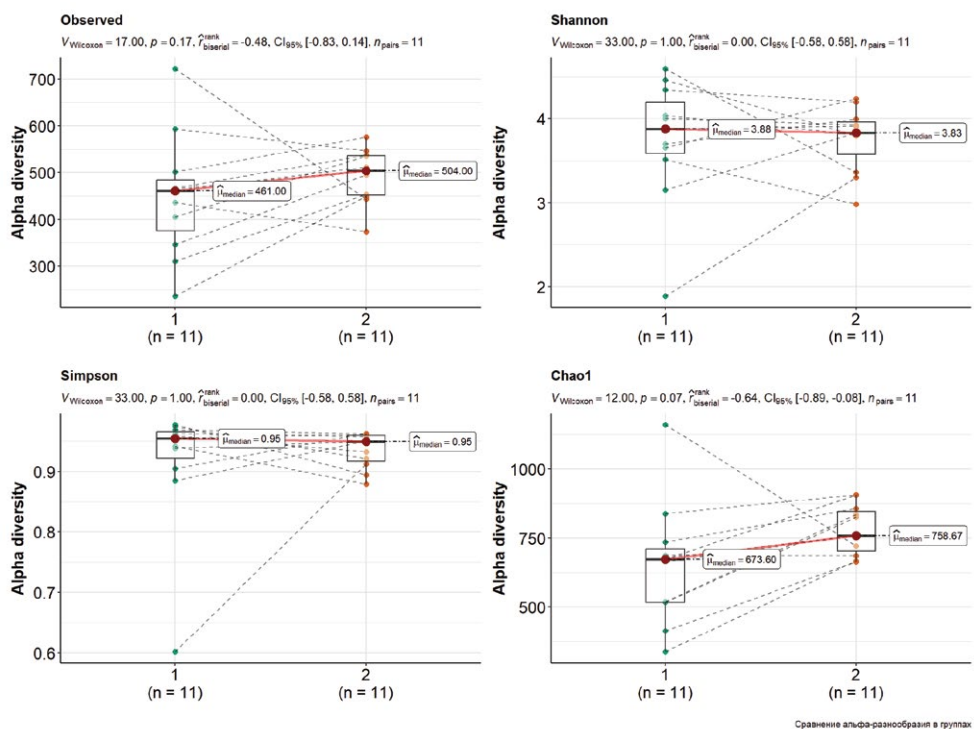


Рис. 4. Оценка альфа-разнообразия основной группы

Fig. 4. Estimate of alpha diversity of the main group

Примечания: 1 – образец 1; 2 – образец 2 через 1 год.

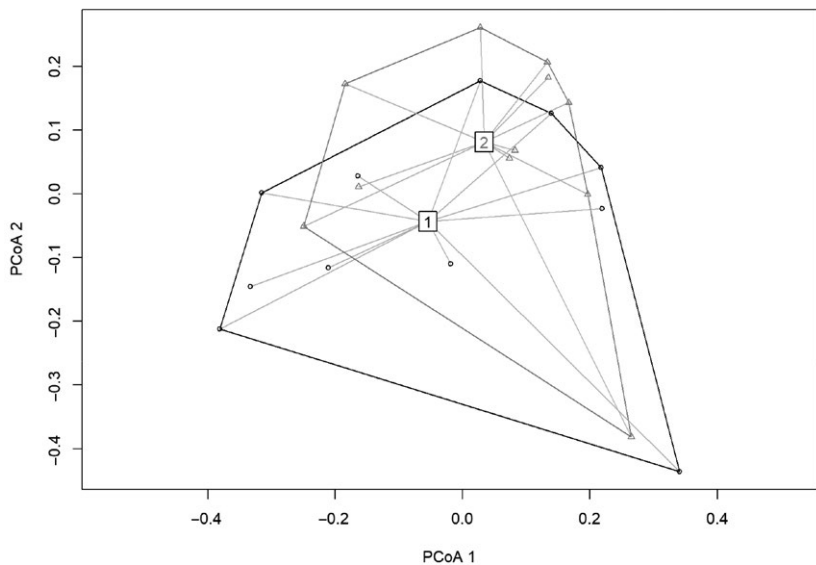


Рис. 5. График сходства таксономического состава (бета-разнообразие) на основании метода PCoA (метрика Брея – Кертиса)
Fig. 5. The similarity plot of taxonomic composition (beta diversity) based on the PCoA method (Bray – Curtis metric)

Примечания: 1 – образец 1; 2 – образец 2 через 1 год.

При оценке бета-разнообразия между микробными сообществами основной группы в динамике было установлено различие (Permutational Multivariate Analysis of Variance Using Distance Matrices, $p=0,013$) (рис. 5).

Таким образом, у лиц с ПИБС в динамике через год показано значимое отличие в микробном составе групп, начиная от уровня типов. При рассмотрении микробного представительства у пациентов основной группы в динамике показаны их особенности с отличиями групп по бета-разнообразию микроорганизмов.

У пациентов группы без ПИБС при сравнении в динамике наиболее распространенными таксонами на уровне типов явились Actinomycetota, Bacillota, Bacteroidota, Pseudomonadota, Thermodesulfobacteriota. Представленность указанных таксонов в выделенных группах приведена в табл. 3.

Таблица 3
Доля наиболее распространенных таксонов на уровне типов в группе сравнения
Table 3
Share of the most common taxa at the phylum level in the comparison group

Тип	1-й образец Med (LQ; UQ), %	2-й образец Med (LQ; UQ), %	p при сравнении групп тестом Вилкоксона
Actinomycetota	0,99 [0,47; 6,9]	3,55 [2,48; 3,77]	1,0000
Bacillota	49,64 [47,46; 50,4]	79,95 [74,69; 83,29]	0,1250
Bacteroidota	44,8 [44,31; 47,55]	12,29 [8,74; 20,13]	0,1250
Pseudomonadota	1,67 [0,55; 2,44]	0,49 [0,36; 1,16]	0,3120
Thermodesulfobacteriota	0,5 [0,09; 0,74]	0,05 [0,04; 0,12]	0,0625



Таблица 4

Доля наиболее распространенных таксонов на уровне классов в группе сравнения

Table 4

Share of the most common taxa at the class level in the comparison group

Класс	1-й образец Med (LQ; UQ), %	2-й образец Med (LQ; UQ), %	p при сравнении групп тестом Вилкоксона
Actinomycetes	0,43 [0,09; 4,03]	1,99 [1,88; 2,25]	1,000
Bacilli	0,96 [0,42; 1,02]	1,24 [0,8; 1,55]	1,000
Bacteroidia	44,78 [44,22; 47,54]	12,25 [8,73; 20,04]	0,125
Clostridia	39,61 [38,34; 45,67]	69,74 [64,65; 76,17]	0,125
Coriobacteriia	0,87 [0,03; 2,87]	1,29 [0,8; 1,78]	0,812
Negativicutes	6,51 [2,9; 7,33]	3,62 [3,57; 5,66]	1,000

Значимой разницы у пациентов группы сравнения в динамике не получено.

Проведен анализ состава микробиома на уровне классов группы сравнения в динамике (табл. 4).

Таким образом, значимой разницы на уровне классов также не выявлено.

При анализе альфа- и бета-разнообразия микробного представительства в динамике группы сравнения без ПИБС значимой разницы не установлено.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение ряда лет исследуются основные пути реализации и функционирования оси «микробиота – кишечник – мозг» [15]. Кишечная микробиота связана с головным мозгом прямо и опосредованно через вегетативную, энтеральную нервную и иммунную системы [16].

Установлено, что около 90% всего серотонина синтезируется в кишечнике энтеральной нервной системой и микроорганизмами, при этом модуляция состава микробиоты может улучшать течение таких заболеваний, как депрессия, которая является значимым предиктором возникновения хронических болевых синдромов [17, 18]. Микроорганизмы продуцируют ряд системных и локальных нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляная кислота, мелатонин, гистамин, ацетилхолин) [19]. Кроме этого, бактериальные метаболиты, такие как бутират, пропионовая кислота, ацетат, могут активировать выработку нейромедиаторов клетками вегетативной и энтеральной нервной системы, что оказывает влияние на память и другие когнитивные функции [20]. Было показано, что у детей с аутизмом по сравнению со здоровыми лицами происходит увеличение числа Bacteroidetes и изменение уровня Bifidobacterium и Lactobacillus и повышение в стуле уровня пропионовой кислоты [21]. Пропионовая кислота, которая является метаболитом Clostridia, Bacteroidetes, может вызывать изменение поведения, характерное для аутизма, из-за увеличения выброса дофамина и норадреналина, стимуляции и экспрессии глутаматных рецепторов и увеличения уровня синтеза катехоламинов. Также данный метаболит напрямую вызывает гиперактивность нейронов из-за закрытия внутриклеточных каналов [22]. Результаты указанных исследований перекликаются с нашими данными, которые показали значимое увеличение популяции Clostridia у пациентов с ПИБС при повторном анализе микробиома через год существования хронического болевого синдрома.

Изменения микробного представительства, сходные с полученными нами результатами, были показаны у пациентов с колоректальным раком после химиотерапии: снижение уровней филума Firmicutes и увеличение Bacteroidetes, Proteobacteria и Verrucomicrobia, при этом несколько родов бактерий, таких как Akkermansia и Clostridium, были значительно увеличены, в то время как Prevotella, Lactobacillus и Roseburia были снижены ($p < 0,05$). Использование пробиотиков привело к уменьшению болевого синдрома и диспепсических явлений у данной группы пациентов [23]. Тип Verrucomicrobia играет роль при развитии болевого синдрома у лиц с фибромиалгией, в том числе через продукцию короткоцепочечных жирных кислот [24].

Интересным был факт увеличения представительства микроорганизмов рода Blautia у пациентов с ПИБС при первоначальном обследовании, хотя данный род обычно относят к группе протективных микроорганизмов, представленность которых уменьшается при ожирении и метаболическом синдроме [25]. Однако необходимо отметить гетерогенность возникновения постинсультного болевого синдрома, вовлечение в патогенез центральных и периферических механизмов, что вызывает разнонаправленные изменения микробиоты и выявляется при анализе микробной представленности при различных фенотипах ПИБС.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц с ПИБС в динамике через год показано значимое отличие в микробном составе групп, начиная от уровня типов. У пациентов с ПИБС при первоначальном анализе было выявлено преобладание типов Spirochaetota ($p = 0,037$), Pseudomonadota ($p = 0,013$), Bacteroidota ($p = 0,003$), а анализ микробиоты в динамике показал значимо большее представительство типов Actinomycetota ($p = 0,001$), Verrucomicrobiota ($p = 0,021$), Bacillota ($p = 0,031$), Rhodothermota ($p = 0,046$). При ПИБС выявлено снижение представленности микроорганизмов класса Bacteroidia ($p = 0,001$) и увеличение класса Clostridia ($p = 0,0029$). Установлены отличия основной группы в динамике по бета-разнообразию микроорганизмов. У лиц группы сравнения в динамике не показано различия в микробном составе групп, начиная от уровня типов, а при рассмотрении микробного представительства в динамике не показано различий в альфа- и бета-разнообразии микроорганизмов.

Выявленные изменения могут свидетельствовать об участии микробиоты в патогенезе формирования и поддержания хронического постинсультного болевого синдрома и служить отправной точкой для разработки различных методов лечения данного резистентного вида боли.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821
2. Stoma I. *Microbiome in medicine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 319 p. (in Russian)
3. Stoma I., Yushchuk N. Human microbiome at the junction of Infectology and other branches of medicine: the current state of the problem and reassessment of views on the pathogenesis of diseases. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2019;8(3):78–84. doi: 10.24411/2305-3496-2019-13012 (in Russian)
4. GBD 2019 Stroke Collaborators (2021) Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
5. Ji R.R., Xu Z.Z., Gao Y.J. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(7):533–548. doi: 10.1038/nrd4334



6. Erdrich S., Hawrelak J.A., Myers S.P. et al. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):181. doi: 10.1186/s12891-020-03201-9
7. Yin J., Liao S.X., He Y. et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):381–398. doi: 10.1161/JAHA.115.002699
8. Andrews S. *FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data.* 2010. Available at: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
9. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 2014;30(15):2114–20. doi: 10.1093/bioinformatics/btu170
10. Wood D.E., Lu J., Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol.* 2019;20:257. doi: 10.1186/s13059-019-1891-0
11. Wood D.E., Salzberg S.L. Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments. *Genome Biol.* 2014;15:R46. doi: 10.1186/gb-2014-15-3-r46
12. RStudio Team. *RStudio: Integrated Development for R.* RStudio, PBC, Boston, MA. 2020. Available at: <http://www.rstudio.com/>
13. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Available at: <https://www.R-project.org/>
14. Wickham H., Averick M., Bryan J. et al. Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software.* 2019;4(43):1686. doi: 10.21105/joss.01686
15. Montiel-Castro A., Gonzales-Servantes R., Bravo-Ruiseco G. et al. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates health and sociality. *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 2013;7(70). doi: 10.3389/fnint.2013.00070
16. Netrebrenko O. Kishhechnaya mikrobiota i mozg: oboyudnoe vliyaniye i vzaimodeystvie. *Pediatrics.* 2015;6(94):134–140. (in Russian)
17. Yano J., Yu K., Donaldson G. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264–276. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047
18. Capuco A., Urits I., Hasoon J. et al. Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. *Adv Ther.* 2020;37(4):1328–1346. doi: 10.1007/s12325-020-01272-7
19. Asano Y., Hiramoto T., Nishimo R., et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012;303(11):G1288–95. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012
20. Yang N.J., Chiu I.M. Bacterial Signaling to the Nervous System via Toxins and Metabolites. *J Mol Biol.* 2017;429(5):587–605. doi: 10.1016/j.jmb.2016.12.023
21. Wang Y., Kasper L. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav. Immunol.* 2014;38:1–12. doi: 10.1016/j.bbi.2013.12.015
22. MacFabe D. Autism, mitochondria and the microbiome. *Clob. Adv. Health Med.* 2013;2(6):52–66. doi: 10.7453/gahmj.2013.089
23. Huang F., Li Sh., Chen W. et al. Postoperative Probiotics Administration Attenuates Gastrointestinal Complications and Gut Microbiota Dysbiosis Caused by Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients. *Nutrients.* 2023;15(2):356. doi: 10.3390/nu15020356
24. Baldi S., Pagliai G., Dinu M. et al. Effect of ancient Khorasan wheat on gut microbiota, inflammation, and short-chain fatty acid production in patients with fibromyalgia. *World J Gastroenterol.* 2022;28(18):1965–1980. doi: 10.3748/wjg.v28.i18.1965
25. Chanda W., Jiang H., Liu Sh.-J. The Ambiguous Correlation of Blautia with Obesity: A Systematic Review. *Microorganisms.* 2024;12(9):1768. doi: 10.3390/microorganisms12091768



Козловский Д.А.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Нейротрофин-4 как диагностический маркер неонатальной энцефалопатии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 26.08.2025

Принята: 08.12.2025

Контакты: deniskozlovsky@tut.by

Резюме

Введение. Диагностика неонатальной энцефалопатии является темой дискуссий. В большинстве случаев используется только клиническая оценка состояния нервной системы. Перспективным направлением является определение концентрации нейротрофических факторов в сыворотке крови, в частности нейротрофина-4.

Цель. Определить уровень нейротрофина-4 в сыворотке крови новорожденных детей с диагнозом «неонатальная энцефалопатия» и оценить потенциал использования метода в диагностике, прогнозировании исходов и оценке эффективности проведенной терапии при данной нейропатологии.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 120 новорожденных детей, находившихся на стационарном лечении в педиатрических отделениях РНПЦ «Мать и дитя», которые были разделены на 2 группы. Основная группа – 85 детей с неонатальной энцефалопатией. Группа сравнения – 35 детей, не имевших неврологической патологии. Оценка психоневрологического состояния проведена с использованием инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения. Нейросонография выполнялась с помощью цифровой цветной ультразвуковой системы SonoScap S40Pro. Определение концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови осуществлено методом иммуноферментного анализа на анализаторе Tekan.

Результаты. Определение концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови выявило достоверные различия между основной группой и группой сравнения ($p < 0,05$) на разных возрастных этапах. Выявлена сильная обратная корреляционная связь между концентрацией нейротрофина-4 в сыворотке крови и психоневрологическим развитием на разных возрастных этапах.

Заключение. Метод определения нейротрофина-4 в сыворотке крови может быть использован в качестве лабораторного компонента диагностики повреждений нервной системы, для оценки эффективности проведенной терапии, для прогнозирования исходов перенесенной перинатальной патологии нервной системы.

Ключевые слова: новорожденные дети, неонатальная энцефалопатия, психоневрологическое развитие, диагностика, нейротрофин-4



Kozlovsky D.

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Neurotrophin-4 as a Diagnostic Marker of Neonatal Encephalopathy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 26.08.2025

Accepted: 08.12.2025

Contacts: deniskozlovsky@tut.by

Abstract

Introduction. The diagnosis of neonatal encephalopathy is a topic of discussion. In most cases, only a clinical assessment of the nervous system state is performed. A promising approach is to determine neurotrophic factors blood serum level, in particular, that of neurotrophin-4.

Purpose. To determine the level of neurotrophin-4 in the blood serum of newborns diagnosed with neonatal encephalopathy and evaluate the potential of using the method in diagnosis, prediction of outcomes and evaluation of the effectiveness of therapy in this neuropathology.

Materials and methods. The object of the study was 120 newborn children who were undergoing inpatient treatment in the pediatric departments of the Russian National Research Center "Mother and Child", which were divided into 2 groups. The main group consisted of 85 children with neonatal encephalopathy. The comparison group consisted of 35 children who had no neurological pathology. The assessment of the neuropsychiatric condition was carried out using instructions for use approved by the Ministry of Health. Neurosonography was performed using the SonoScap S40Pro digital color ultrasound system. The determination of neurotrophin-4 blood serum levels in was carried out by enzyme immunoassay on a Tekan analyzer.

Results. The determination of neurotrophin-4 blood serum levels revealed significant differences between the main group and the comparison group ($p < 0.05$) at different age stages. A strong inverse correlation was found between neurotrophin-4 blood serum levels and neuropsychiatric development at different age stages.

Conclusion. The method for determining neurotrophin-4 in blood serum can be used as a laboratory component for diagnosing damage to the nervous system, for evaluating the effectiveness of the applied therapy, and for predicting outcomes of perinatal pathology of the nervous system.

Keywords: newborn children, neonatal encephalopathy, neuropsychiatric development, diagnosis, neurotrophin-4

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений в современном здравоохранении является перинатология. Интерес к патологиям перинатального периода обусловлен их существенным влиянием на последующее развитие организма в детском и зрелом

возрасте. Особое место в структуре перинатальных заболеваний занимает перинатальное поражение центральной нервной системы.

Неонатальная энцефалопатия – это неврологическое расстройство, которое может развиваться у доношенных новорожденных. Оно проявляется нарушениями сознания, дыхания, судорогами, сниженным мышечным тонусом и ослабленными рефлексам [1].

Существующие данные о распространенности неонатальной энцефалопатии демонстрируют значительные различия между странами и исследованиями. В США частота встречаемости находится в диапазоне от 2,0 до 9,0 на 1000 новорожденных, в то время как в Уганде этот показатель достигает 30,6 на 1000 [2]. Ожидается, что внедрение уникального статистического кода для неонатальной энцефалопатии в Международной классификации болезней XI пересмотра улучшит точность статистических сведений. Точная оценка реальной частоты встречаемости патологии в Республике Беларусь пока невозможна из-за отсутствия унифицированного подхода к статистической классификации и широкого спектра формулировок диагноза.

Патогенез повреждения центральной нервной системы при неонатальной энцефалопатии должен анализироваться с учетом его причины. Наиболее разрушительным фактором для нервной ткани является дефицит кислорода. Согласно зарубежным данным, интранатальная гипоксия-ишемия является сопутствующей причиной неонатальной энцефалопатии примерно в 60% случаев [3]. Согласно концепции R.J. Marro, получившей широкое признание, повреждение центральной нервной системы при гипоксии-ишемии развивается через шесть основных механизмов. К ним относятся кислородное голодание, активация глутамат-кальциевого каскада, образование свободных радикалов, запуск воспалительных реакций, действие оксида азота и индукция апоптоза. Эти факторы могут действовать независимо или усиливать друг друга, приводя к негативным последствиям для нервной системы [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить уровень нейротрофина-4 в сыворотке крови новорожденных детей с диагнозом «неонатальная энцефалопатия» и оценить потенциал использования метода в диагностике, прогнозировании исходов и оценке эффективности проведенной терапии при данной нейропатологии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились новорожденные дети, находившиеся на стационарном лечении в педиатрических отделениях РНПЦ «Мать и дитя». В исследование включены 120 детей, которые были разделены на 2 группы. Первая группа (основная) – 85 младенцев с неонатальной энцефалопатией. Вторую группу (группу сравнения) составили 35 детей, не имевших неврологической патологии. Дети, перенесшие неонатальную энцефалопатию, разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня психоневрологического развития на третьем месяце жизни. Подгруппа IA – 54 пациента с нормальным уровнем психоневрологического развития и подгруппа IB – 31 пациент с нарушением психоневрологического развития. Оценка психоневрологического состояния проведена с использованием инструкции по применению 096-1006 «Алгоритм балльной оценки и программа комплексной коррекции психоневрологических нарушений у новорожденных детей», утвержденной



Министерством здравоохранения 27.04.2007 и инструкции по применению 109-0812 «Комплексный метод диагностики детского церебрального паралича у детей раннего возраста», утвержденной Министерством здравоохранения 28.11.2012 [5]. Нейросонография выполнялась с помощью цифровой цветной ультразвуковой системы SonoScape S40Pro. Определение концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови осуществлено методом иммуноферментного анализа на анализаторе Tekan. Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы Statistica 8.0 (лицензия № STA 862D175437Q).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичное определение концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови у исследуемых детей на первом месяце жизни выявило достоверные различия между основной группой и группой сравнения ($p < 0,05$). У новорожденных с неонатальной энцефалопатией средняя концентрация составила 201,39 (159,45–274,19) пг/мл. У младенцев без неврологической патологии среднее содержание нейротрофина-4 в сыворотке крови было на уровне 7,02 (0,10–14,57) пг/мл. Для того чтобы оценить потенциал использования нейротрофина-4 в качестве одного из диагностических маркеров для выявления неонатальной энцефалопатии было проведено неврологическое обследование исследуемых детей с балльной оценкой различных психоневрологических функций и ультразвуковое исследование головного мозга.

Согласно результатам неврологического осмотра на первом месяце жизни, дети основной группы имели умеренное нарушение психоневрологического развития, что обуславливало наличие диагноза. Средний уровень общего психоневрологического развития составлял 53,85 (53,85–61,54) % от возрастной нормы. Наиболее выраженные нарушения отмечались в развитии грубой и тонкой моторики. Средние значения этих показателей у детей основной группы были на уровне 35,71 (35,71–42,86) % и 25,00 (25,00–50,00) % от возрастной нормы соответственно. Иные психоневрологические функции, такие как перцепция, довербальное и социальное развитие, нарушены не были. Новорожденные дети группы сравнения имели нормальный уровень психоневрологического развития. Результаты проведенного корреляционного анализа между концентрацией нейротрофина-4 и психоневрологическим развитием у детей на первом месяце жизни представлены в табл. 1.

В результате корреляционного анализа установлена сильная обратная корреляционная связь между уровнем нейротрофина-4 в сыворотке крови и развитием грубой моторики, общим уровнем психоневрологического развития. Обратная корреляционная связь средней силы определялась между развитием тонкой моторики и концентрацией нейротрофина-4.

В ходе проведения ультразвукового исследования головного мозга различные нарушения были выявлены у 100% младенцев основной группы, в то время как у детей группы сравнения не наблюдалось отклонений от нормы. Корреляционный анализ между концентрацией нейротрофина-4 в сыворотке крови и нарушениями по данным нейросонографии у детей на первом месяце жизни выявил сильную прямую корреляционную связь, однако данный результат не может быть применен на практике ввиду частой встречаемости легких транзиторных нарушений по результатам ультразвукового исследования головного мозга у здоровых новорожденных.

Таблица 1
Результаты корреляционного анализа между концентрацией нейротрофина-4 и психоневрологическим развитием у детей на первом месяце жизни
Table 1
Results of the correlation analysis between neurotrophin-4 level and neuropsychiatric development in children in the first month of life

Психоневрологическая функция	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень статистической значимости
Грубая моторика	-0,749916	p<0,05
Тонкая моторика	-0,572242	p<0,05
Перцепция	-0,161219	p>0,05
Социальное развитие	0,107219	p>0,05
Довербальное развитие	-0,16219	p>0,05
Общий уровень психоневрологического развития	-0,720610	p<0,05

Повторное исследование концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови исследуемых детей на третьем месяце жизни относительно уровня на первом месяце жизни показало достоверное снижение данного показателя (p<0,05). Средняя концентрация у детей основной группы была на уровне 45,05 (33,06–98,33) пг/мл, а у детей группы сравнения – 1,77 (0,10–4,73) пг/мл.

В психоневрологическом развитии детей, перенесших неонатальную энцефалопатию, на третьем месяце жизни наблюдалась положительная динамика. Показатель общего психоневрологического развития в среднем вырос до 84,62 (76,92–92,31) % от возрастной нормы. Однако 36,5% детей нуждались в дополнительных терапевтических курсах по причине нарушения в психоневрологическом развитии. Дети группы сравнения на третьем месяце жизни имели нормальный уровень психоневрологического развития.

Результаты проведенного корреляционного анализа между концентрацией нейротрофина-4 и психоневрологическим развитием у детей на третьем месяце жизни представлены в табл. 2.

Таблица 2
Результаты корреляционного анализа между концентрацией нейротрофина-4 и психоневрологическим развитием у детей на третьем месяце жизни
Table 2
Results of the correlation analysis between neurotrophin-4 level and neuropsychiatric development in children in the third month of life

Психоневрологическая функция	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень статистической значимости
Грубая моторика	-0,777244	p<0,05
Тонкая моторика	0,0020022	p>0,05
Перцепция	–	–
Социальное развитие	-0,096641	p>0,05
Довербальное развитие	-0,113441	p>0,05
Общий уровень психоневрологического развития	-0,758576	p<0,05



Согласно результатам корреляционного анализа имеется сильная обратная корреляционная связь между уровнем нейротрофина-4 в сыворотке крови и развитием грубой моторики, общим уровнем психоневрологического развития.

С целью изучения возможности использования определения нейротрофина-4 в сыворотке крови для оценки эффективности проведенного лечения дети основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня психоневрологического развития на третьем месяце жизни. Следует отметить, что психоневрологическое развитие исследуемых детей обеих подгрупп на первом месяце жизни расценивалось как умеренное отставание в психоневрологическом развитии, достоверных различий между подгруппами не было ($p>0,05$). Контрольная оценка психоневрологических функций на третьем месяце жизни выявила достоверные различия ($p<0,05$). Так, у пациентов подгруппы IA показатель общего психоневрологического развития составлял 88,00 (85,00–92,00) % от возрастной нормы, у детей подгруппы IB этот показатель находился в пределах 73,00 (73,00–77,00) % от возрастной нормы. По концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови между детьми подгруппы IA и подгруппы IB выявлены достоверные различия как на первом месяце жизни ($p<0,05$), так и на третьем месяце жизни ($p<0,05$). На первом месяце жизни среднее содержание нейротрофина-4 в сыворотке крови находилось на уровне 174,11 (134,25–204,77) пг/мл и 294,52 (259,94–360,12) пг/мл у детей подгруппы IA и подгруппы IB соответственно. Результаты повторного определения данного показателя на третьем месяце жизни составили 36,41 (25,15–44,11) пг/мл и 122,91 (96,12–170,24) пг/мл у детей подгруппы IA и подгруппы IB соответственно.

С целью изучения возможности использования определения нейротрофина-4 в сыворотке крови как прогностического маркера нарушений психоневрологического развития у детей, перенесших неонатальную энцефалопатию, был проведен корреляционный анализ. Результаты проведенного корреляционного анализа между концентрацией нейротрофина-4 на первом месяце жизни и психоневрологическим развитием на третьем месяце жизни представлены в табл. 3.

По результатам корреляционного анализа отмечена сильная обратная корреляционная связь между уровнем нейротрофина-4 в сыворотке крови на первом месяце жизни и развитием грубой моторики, общим уровнем психоневрологического развития на третьем месяце жизни.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа между концентрацией нейротрофина-4 на первом месяце жизни и психоневрологическим развитием на третьем месяце жизни

Table 3

Results of the correlation analysis between neurotrophin-4 level in the first month of life and neuropsychiatric development in the third month of life

Психоневрологическая функция	Коэффициент корреляции Спирмена	Уровень статистической значимости
Грубая моторика	-0,737578	$p<0,05$
Тонкая моторика	-0,029656	$p>0,05$
Перцепция	–	–
Социальное развитие	-0,059566	$p>0,05$
Довербальное развитие	-0,127189	$p>0,05$
Общий уровень психоневрологического развития	-0,727789	$p<0,05$

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика неонатальной энцефалопатии является темой дискуссий среди специалистов, работающих с новорожденными детьми. В большинстве случаев используется только клиническая оценка состояния нервной системы новорожденных детей, что является субъективным методом оценки и не обеспечивает оптимальный уровень достоверности. В последнее время в Республике Беларусь активно внедряется ультразвуковое исследование головного мозга, что улучшает эффективность и скорость диагностики неонатальной энцефалопатии. Однако из-за необходимости в дорогостоящем оборудовании и квалифицированном медицинском персонале данный вид диагностики по-прежнему остается недоступным во многих отделениях для новорожденных детей. Перспективным направлением, которое сможет дополнить комплекс диагностических манипуляций для выявления неонатальной энцефалопатии, является лабораторная диагностика, не применяемая в нашей стране в настоящее время. Один из актуальных подходов в этой сфере – определение концентрации нейротрофических факторов в сыворотке крови, в частности нейротрофина-4.

Нейротрофины, представляющие собой группу полипептидов, входят в семейство факторов роста, оказывающих влияние на развитие, регенерацию нейронов и нейроглии. Они играют ключевую роль в организации функций мозга, нейромышечной интеграции и периферических тканей. Ученые все больше внимания уделяют изучению нейротрофинов, поскольку открытие новых данных об их структуре, рецепторах, молекулярных механизмах плеiotропной активности может привести к революционным прорывам в клинической и профилактической медицине. Главное значение этих исследований заключается в прогностическом потенциале нейротрофинов, определяемых в сыворотке крови и ликворе, которые могут служить маркерами патологических и регенеративных состояний [6].

Нейротрофин-4 представляет собой димерный полипептид, включающий 119 аминокислотных остатков. Его структура на 50% гомологична структуре других нейротрофических факторов, а действие осуществляется в основном через рецептор Trk-B [7]. Нейротрофин-4 проявляет свою активность во многих областях мозга и способен защищать двигательные нейроны от гибели как в перинатальном, так и в постнатальном возрасте [8].

Наше исследование показало, что повреждение центральной нервной системы у детей сопровождалось повышенной концентрацией нейротрофина-4 в сыворотке крови как на первом, так и на третьем месяце жизни [9].

На фоне проведенной терапии нами установлено снижение содержания нейротрофина-4 в сыворотке крови у детей, перенесших неонатальную энцефалопатию, на третьем месяце жизни относительно результатов анализа, проведенного на первом месяце жизни [10].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что метод определения нейротрофина-4 в сыворотке крови новорожденных детей может быть использован в качестве лабораторного компонента диагностики повреждений нервной системы, так как значения этого показателя у новорожденных с неонатальной энцефалопатией значительно превышали результаты у здоровых новорожденных детей. Скрининговое назначение данного лабораторного исследования на уровне отделений



для новорожденных детей в родильных домах позволит повысить эффективность и скорость диагностики перинатальной неврологической патологии, что в свою очередь приведет к более раннему началу терапевтических и реабилитационных мероприятий.

Данный метод исследования применим для оценки эффективности проведенной терапии, так как результаты исследования выявили значительное снижение концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови детей, перенесших неонатальную энцефалопатию, на третьем месяце жизни на фоне нормализации психоневрологического развития.

На основании полученных результатов проведенного исследования определение уровня нейротрофина-4 в сыворотке крови возможно использовать с целью прогнозирования исходов перенесенной перинатальной патологии нервной системы.

Введение данного лабораторного метода в клиническую практику позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с неонатальной энцефалопатией, обеспечить контроль качества проводимых терапевтических мероприятий и спрогнозировать необходимость повторных терапевтических и реабилитационных курсов для указанной категории пациентов. Все вышеперечисленное будет способствовать оптимизации экономических затрат государства на оказание медицинской помощи пациентам с неонатальной энцефалопатией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shalkevich L.V., et al. *Neonatal encephalopathy*. Minsk: BeLMAPO; 2023. (In Russ.)
2. Palchik A.B., Shabalov N.P. *Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns*. Moscow: MEDpress-inform; 2021. (In Russ.)
3. Aslam S., Strickland T., Molloy E.J. Neonatal encephalopathy: need for recognition of multiple etiologies for optimal management. *Front Pediatr*. 2019;7:142. doi: 10.3389/fped.2019.00142
4. Delivoria-Papadopoulos M., Marro P.J. Biochemical basis of hypoxic-ischemic encephalopathy. *NeoReviews*. 2010;11(4):184–193. doi: 10.1542/neo.11-4-e184
5. Devyaltovskaya M.G. *Consequences of pre- and perinatal brain injury in children: diagnostics, early prognosis, rehabilitation*. Minsk, 2017; 376 p. (In Russ.)
6. Kryzhanovskaya S.Yu., Zapara M.A., Glazachev O.S. Neurotrophins and Adaptation to Environmental Stimuli: Opportunities for Expanding "Therapeutic Capacity" (Mini-Review). *Herald of the International Academy of Science. Russian Section*. 2020;1:36–43. (In Russ.)
7. Sokolova M.G., Alekseeva T.M., Lobzin S.V., et al. Prospects of application of neurotrophic factors in clinical neurology. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2014;3:75–81. (In Russ.)
8. Kozlovsky D.A., Devyaltovskaya M.G. New approaches to the diagnosis and treatment of neonatal encephalopathy. *Modern Perinatal Medical Technologies in Solving the Problem of Demographic Security*. 2024;17:269–273. (In Russ.)
9. Abdorreza E.M., Mohtaram Y., Sajad R., et al. Neuroprotective effects of pre-ischemic exercise are linked to expression of NT-3/NT-4 and TrkB/TrkC in rats. *Brain Research Bulletin*. 2023;194:54–63. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.01.004
10. Ageeva E.S., Korsunskaya L.L., Larina N.V., et al. Features of Metabolism and the Potential Role of Neurotrophic Factors of the Brain in the Rehabilitation Process. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023;15(4):370–394. (In Russ.)



Василевич Э.Н.✉, Сидорович Р.Р.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Хирургическое лечение псевдоменингоцеле при ревизионной хирургии дегенеративных заболеваний позвоночника

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Василевич Э.Н. – концепция и дизайн, подборка и обработка литературных данных, предоставление собственных клинических наблюдений, редактирование текста, предоставление собственных клинических наблюдений; Сидорович Р.Р. – концепция и дизайн, подборка и обработка литературных данных, редактирование текста.

Информированное согласие: пациентка подписала согласие на анонимное опубликование своих данных в медицинском издании.

Подана: 02.09.2025

Принята: 09.12.2025

Контакты: ed-was@tut.by

Резюме

Введение. Рост хирургической активности в лечении дегенеративных заболеваний позвоночника обозначил весьма важную проблему – увеличение пула пациентов, оперативное вмешательство у которых не привело к улучшению состояния.

Цель. Изучение частоты повреждений твердой мозговой оболочки и развития псевдоменингоцеле и методов лечения при ревизионной хирургии позвоночника.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов (n=350), которым выполнялись ревизионные вмешательства в РНПЦ неврологии и нейрохирургии по поводу рецидива болевого синдрома после хирургического лечения компрессионных форм дегенеративных заболеваний позвоночника в различные промежутки времени после первичной операции в период с 2016 по 2024 г.

Результаты. Осложнения раннего и позднего послеоперационного периода в виде формирования псевдоменингоцеле наблюдались у 18 пациентов, что составило 5,14% от всех оперированных и коррелирует с данными других авторов. Для закрытия дефекта твердой мозговой оболочки применялись различные хирургические методы закрытия дефекта с помощью местных тканей и гидрогелевого клея.

Заключение. Хирургическое лечение является единственным окончательным методом устранения псевдоменингоцеле. При своевременной коррекции дефекта твердой мозговой оболочки и закрытия псевдоменингоцеле удается добиться хороших результатов ревизионной хирургии у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника в отношении боли в спине и нижних конечностях, а также индекса Освестри.

Ключевые слова: дегенеративные заболевания позвоночника, рецидив болевого синдрома, ревизионная хирургия, твердая мозговая оболочка, псевдоменингоцеле



Vasilevich E.✉, Sidorovich R.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Surgical Treatment of Pseudomeningocele in Revision Surgery for Degenerative Diseases of the Spine

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vasilevich E. – concept and design, literary data selecting and processing, text editing, own clinical observations providing; Sidorovich R. – concept and design, literary data selecting and processing, text editing.

Informed consent: the patient signed a consent form for the anonymous publication of her data in a medical journal.

Submitted: 02.09.2025

Accepted: 09.12.2025

Contacts: ed-was@tut.by

Abstract

Introduction. Growing surgical activity in the treatment of degenerative diseases of the spine has highlighted a very important issue: an increasing pool of patients in whom surgical intervention has not led to an improvement of their condition.

Purpose. To evaluate the frequency of damage to the dura mater and the onset of pseudomeningocele, as well as treatment methods in revision spinal surgery.

Materials and methods. A retrospective data analysis was performed for patients (n=350) who underwent revision surgeries at the Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery for recurrent pain syndrome after surgical treatment of compression forms of degenerative diseases of the spine at various time intervals after the primary intervention between 2016 and 2024.

Results. Early and late postoperative complications in the form of pseudomeningocele were observed in 18 patients, which constituted 5.14% of all operated patients, and they correlated with data reported by other authors. Various surgical methods were used to close the dural defect using local tissues and hydrogel glue.

Conclusion. Surgical treatment is the only definitive method for pseudomeningocele repair. With timely correction of the dura mater defect and pseudomeningocele closure, good results can be achieved with revision surgery in patients with degenerative spinal disorders in terms of back and lower extremity pain, as well as the Oswestry index.

Keywords: degenerative diseases of the spine, relapse of pain syndrome, revision surgery, dura mater, pseudomeningocele

■ ВВЕДЕНИЕ

Ревизионная хирургия позвоночника – это специализированное медицинское вмешательство, проводимое для устранения постоянных или рецидивирующих клинических проявлений заболеваний позвоночника после предыдущих хирургических вмешательств. Ее основная цель – устранение осложнений, восстановление стабильности позвоночника и облегчение симптомов, которые могли возникнуть или сохраняться после первоначальной операции на позвоночнике [17]. Рост хирургической

активности в лечении дегенеративных заболеваний позвоночника (ДЗП) обозначил весьма важную проблему – увеличение пула пациентов, оперативное вмешательство у которых не привело к улучшению состояния. Ревизионные операции на позвоночнике проводятся все чаще и представляют собой уникальный набор проблем для врача-нейрохирурга [9].

Несмотря на обилие научных исследований хирургического лечения ДЗП различных отделов, внедрение новых технических средств, исходы операций не всегда остаются удовлетворительными, что требует дальнейших исследований и поиска научно-обоснованного консенсуса в решении данной проблемы [1, 15].

Одной из причин повторного хирургического вмешательства при ДЗП является формирование псевдоменингоцеле – это патологическое экстрадуральное скопление ликвора в мягких тканях, сообщающееся через дефект твердой мозговой оболочки (ТМО) с арахноидальным пространством. Частота его развития при хирургическом лечении ДЗП составляет, по литературным данным, 0,3–13% и достигает 18% при повторных операциях – формирование ликворной фистулы (наружная ликворея) составляет 10 на 10 000 случаев, псевдоменингоцеле – 0,7–2% [6, 11]. Истинную заболеваемость ятрогенным поясничным псевдоменингоцеле установить сложно, поскольку многие случаи протекают бессимптомно [6]. Частота непреднамеренной дуротомии (dural tears) при операциях по поводу дегенеративных заболеваний позвоночника составляет, по разным данным, от 0,3 до 13% [5, 6]. Впервые оно было описано как экстрадуральная киста Хайндманом и Гербером в 1946 году. Однако они классифицировали спинальное псевдоменингоцеле как ятрогенное и травматическое по 2 группам [9]. Миллер и Элдер разделили эту патологию на 3 группы в 1968 году, и окончательно она была классифицирована как врожденное, ятрогенное и травматическое [10]. Врожденное псевдоменингоцеле обычно выявляется у пациентов с нейрофиброматозом и синдромом Марфана. Обычно они располагаются в грудном отделе и грудопоясничном переходе [7, 10]. Травматические псевдоменингоцеле являются самыми редкими формами и обычно располагаются в шейном и грудном отделах из-за дистракционных повреждений. Наиболее распространены ятрогенные формы, которые определяются как послеоперационные осложнения после операций на позвоночнике [7, 10, 14]. Ятрогенные псевдоменингоцеле чаще всего обнаруживаются в поясничной области. Ятрогенные псевдоменингоцеле классифицируются как большие (более 5 см) и гигантские (более 8 см) псевдоменингоцеле из-за их размера [7, 14].

Интраоперационные повреждения ТМО несомненно увеличивают продолжительность операции и кровопотерю, средний срок нахождения пациента в стационаре, что влечет за собой дополнительные финансовые затраты. По данным ряда зарубежных авторов исследований, предрасполагающими факторами повреждения ТМО являются: возраст пациента, ожирение, наличие стеноза позвоночного канала (чем больше сегментов поражено, тем выше частота повреждений ТМО), ревизионные вмешательства, синовиальные кисты дугоотростчатых суставов, оссификация желтой связки и задней продольной связки [12, 14]. Повреждения ТМО могут приводить к постоянной ликворее, арахноидиту, псевдоменингоцеле, возникновению хронического вертебрального болевого синдрома, компрессии корешка с развитием неврологического дефицита, воспалительным процессам в послеоперационной ране, формированию псевдоменингоцеле [16].



Псевдоменингоцеле часто протекают бессимптомно, но у пациентов могут наблюдаться рецидивы боли в пояснице, радикулопатии, подкожные отеки или симптомы внутричерепной гипотензии. Очень редко они проявляются отсроченной миелопатией. Хотя магнитно-резонансная томография является предпочтительным методом нейровизуализации, в некоторых случаях могут быть полезны компьютерная томография и радионуклидная миелография. Анализ подозрительной жидкости на бета-2-трансферрин может быть полезным дополнительным исследованием. Варианты лечения включают тщательное наблюдение до спонтанного разрешения, консервативные меры, такие как постельный режим и эпидуральная кровяная пломба, люмбальный дренаж и радикальное хирургическое вмешательство.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты повреждений твердой мозговой оболочки и развития псевдоменингоцеле и методов лечения при ревизионной хирургии позвоночника.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе с целью объективизации и корректного отбора пациентов для ревизионной хирургии поясничного отдела позвоночника мы отдельно оценивали интенсивность болевых ощущений в поясничном отделе и в нижней конечности (M. Wewers, 1990) и использовали десятибалльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ, Visual Analog Scale). Оценку выраженности болевого синдрома проводили путем анкетирования по ВАШ до оперативного вмешательства, через 1 и 6 мес.

Для оценки мышечной силы отдельных мышц и групп мышц нами использовалась шестибалльная шкала – от 0 до 5 с обязательной сравнительной оценкой больной и здоровой сторон, соотношением силы мышц здоровой и пораженной сторон в процентах (М. Вейсс, 1986, L. McPeak, 1996). Такая обобщенная характеристика, как качество жизни пациента, особенно важна для группы пациентов с болевым синдромом различной этиологии, так как позволяет оценить эффективность проводимого лечения [3]. Для оценки данного критерия мы применяли индекс Освестри – широко применяемая шкала для оценки степени нарушения жизнедеятельности, обусловленного патологией позвоночника.

Анализ полученных данных выполняли методами описательной статистики. Данные были представлены в виде $x = \pm 1,96 \times SD$. При несоответствии распределений распределению Гаусса данные обрабатывали с помощью непараметрических методов.

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов ($n=350$), которым выполнялись ревизионные вмешательства в РНПЦ неврологии и нейрохирургии по поводу рецидива болевого синдрома после хирургического лечения компрессионных форм ДЗП в различные промежутки времени после первичной операции в период с 2016 по 2024 г. (табл. 1).

Средний возраст реоперированных пациентов составил $45,7 \pm 12,8$ года, из них 281 (80,3%) был трудоспособного возраста, что подтверждает большую социально-экономическую значимость данной проблемы. Группа инвалидности до проведения повторной операции была установлена у 66 (18,9%) человек (II – 24, III – 42). Все пациенты были оперированы 2 раза и более в иных организациях здравоохранения и направлены в РНПЦ неврологии и нейрохирургии для решения вопроса о применении

Таблица 1
Предоперационная характеристика подвергнутых ревизионной хирургии пациентов
Table 1
Preoperative characteristics of patients undergoing revision surgery

Характеристики	Рецидив гры- жи диска (n=153)	Рецидив стеноза позвоночного канала (n=76)	Эпидуральный фиброз (n=84)	Синдром смежного уровня (n=37)	Итого
Пол:					
Мужчины	78 (50,9%)	47 (61,9%)	40 (47,8%)	21 (56,2%)	186 (53,1%)
Женщины	75 (49,1%)	29 (38,1%)	44 (52,2%)	16 (43,8%)	164 (46,9%)
Возраст M±SD, диапазон (лет)	59,8±14,0 31,0–84,0	49,9±12,3 37,6–62,2	52,8±13,0 39,8–65,8	48,6±11,9 36,7–60,5	45,7±12,8 32,9–58,5
ODI до операции, M±SD	56,2±10,2	50,4±9,5	48,2±9,2	52,4±10,0	51,8±9,7
ВАШ (спина) до операции, M±SD	5,8±0,6	6,3±0,9	6,2±0,5	7,4±0,7	6,4±0,6
ВАШ (нога) до опе- рации, M±SD	7,8±0,8	7,3±0,9	8,2±0,6	7,4±0,7	7,6±0,7

методов нейромодуляции (имплантация противоболевого стимулятора, помпы для интратекального введения морфина).

Доминирующим клинико-неврологическим синдромом в 94,1% случаев являлся вертебральный болевой синдром с иррадиацией в нижнюю конечность. Радикулопатия одного корешка выявлена у 274 (78,4%) пациентов, двух и более – у 56 (16,0%). При этом наиболее часто наблюдалось поражение корешка L5 и S1 (90,8%). Синдром нейрогенной перемежающейся хромоты выявлен у 23,4% (n=44) пациентов.

Осложнения раннего и позднего послеоперационного периода в виде формирования псевдоменингоцеле наблюдались у 18 пациентов, что составило 5,14% от всех оперированных и коррелирует с данными других авторов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Консервативные методы лечения псевдоменингоцеле включают постельный режим, предотвращение наружной ликвореи, повторные чрескожные пункции псевдоменингоцеле. Показаниями к хирургическому лечению являлись:

- неэффективность консервативных мероприятий;
- прогрессирование или появление неврологической симптоматики (возникновение или усиление нарушений, связанных со сдавлением нервных структур (например, спинного мозга или нервных корешков);
- значительный размер или быстрый рост.

В табл. 2 представлена частота повреждения ТМО и развития в последующем псевдоменингоцеле в зоне оперативного вмешательства при различных видах повторных операций при компрессионных формах ДЗП.

Для закрытия дефекта ТМО применялись различные хирургические методы закрытия дефекта с помощью местных тканей и гидрогелевого клея. В случае обнаружения продольного дефекта предпочтение отдавалось шву ТМО, методом выбора явился вариант герметизации при помощи мышечного лоскута и гидрогелевого клея

**Таблица 2****Частота повреждений ТМО в зависимости от вида оперативного вмешательства на позвоночнике**
Table 2**Frequency of dura mater damage depending on the type of spinal surgery**

Вид операции	Кол-во пациентов с повреждением ТМО (всего пациентов)	Частота, %
Микродискэктомия	2 (190)	1
Задняя декомпрессия позвоночного канала	5 (76)	6,6
Менингоградикулолиз	11 (84)	13

Дурасель (DuraSeal). В 11 случаях проводилось ушивание дефекта ТМО, в 7 – ушивание дефекта с применением гидрогелевого клея в виду неполной герметичности. Раны ушивались послойно с оставлением пассивного раневого дренажа, который после контроля отсутствия отделяемого в 1-е сутки после операции удаляли.

Все пациенты после устранения дефекта ТМО, а также во время проведения ликворного дренирования находились на постельном режиме не более 24 часов.

Клинический случай

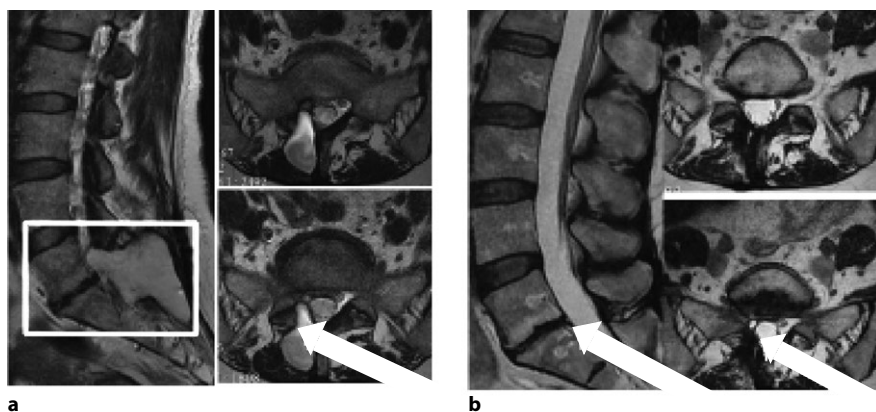
Пациентка Л., 49 лет, находилась на лечении в РНПЦ неврологии и нейрохирургии с диагнозом: вертеброгенная (грыжа межпозвонкового диска L5-S1 справа на фоне дегенеративного бокового стеноза позвоночного канала, псевдоменингоцеле) радикулопатия S1, с легким парезом сгибателей правой стопы, умеренным болевым синдромом.

Из анамнеза известно, что в 2013, 2014 гг. пациентка перенесла операцию по поводу грыжи межпозвонкового диска. В 2016 г. пациентка стала отмечать нарастание болевого синдрома в поясничной области, особенно при вертикальном положении. С целью уточнения диагноза выполнена магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника, в ходе которой визуализирована неправильной формы послеоперационная киста, расположенная в мягких тканях паравертебрально, – образование с четкими ровными контурами, однородным содержимым, размерами 35×22×39 мм на уровне тела позвонка L5-S1 справа, с краниальным распространением. Дуральный мешок на этом уровне деформирован, смещен влево. Локально: напряжение паравертебральных мышц поясничного отдела позвоночника не выявлено, послеоперационный рубец без признаков воспаления.

Вследствие отсутствия эффекта от консервативного лечения в плановом порядке проведена операция – разобщение полости псевдоменингоцеле и дурального мешка, пластика ликворного свища местными аутоотканями.

В качестве профилактики гнойно-воспалительных осложнений применялись (согласно протоколам учреждения) антибактериальные препараты широкого спектра действия (в частности, цефалоспорины).

Ни у одного из пациентов в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось дополнительных осложнений или рецидива псевдоменингоцеле после коррекции дефекта твердой мозговой оболочки. Жалобы всех пациентов регрессировали, и они были выписаны из стационара и направлены на амбулаторный этап лечения в удовлетворительном состоянии.



МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (стрелкой указано псевдоменингоцеле на уровне позвоночно-двигательного сегмента L5-S1): а – до операции, б – после оперативного лечения

MRI of the lumbosacral spine (the arrow indicates pseudomeningocele at the level of the spinal motor segment L5-S1): а – before surgery, б – after surgery

Хотя в литературе описаны случаи спонтанного выздоровления при ятрогенных псевдоменингоцеле, в большинстве случаев требуется хирургическое вмешательство и первичная коррекция. Повторные операции на позвоночнике обычно занимают больше времени, чем первичные операции, и это напрямую связано с риском развития различных осложнений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторная хирургия является сложной в практике нейрохирурга, так как рубцы, возникшие после предыдущей операции, значительно мешают хирургу различать анатомические плоскости и невральные структуры. В связи с этим повышается на порядок риск возникновения инфекции и повреждения твердой мозговой оболочки, нервов или сосудов.

Случайные повреждения твердой мозговой оболочки являются частым осложнением в хирургии позвоночника. При планировании ревизионного вмешательства врачу-специалисту следует учитывать риск повреждения твердой мозговой оболочки в зависимости от вида операции (наряду с другими факторами). Хирургическое лечение является единственным окончательным методом устранения псевдоменингоцеле. При своевременной коррекции дефекта твердой мозговой оболочки и закрытия псевдоменингоцеле удастся добиться хороших результатов ревизионной хирургии у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника в отношении боли в спине и нижних конечностях, а также индекса Освестри.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caruso R., Pesce A., Martines V., Wierzbicki V., Piccione E., Paolini S., Lanciano T. Assessing the real benefits of surgery for degenerative lumbar spinal stenosis without instability and spondylolisthesis: a single surgeon experience with a mean 8-year follow-up. *J Orthop Traumatol.* 2018;19(1):6.



2. Evzikov G., Bashlachev M., Belozerskih K., Aakef Kh. Ossified pseudomeningocele after the removal of an intradural neurinoma in the lumbar spine. A case report and literature review. *Russian journal of neurosurgery*. 2018;20(3):67–73. Available at: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2018-20-3-67-73> (in Russian)
3. Fairbank J.C., Davies J.B. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy*. 1980;66:271–273.
4. Fomichev N., Sadovoy M. Vertebrology in Russian Federation: Problems and Ways of Specialized Service Improvement. *Russian Journal of Spine Surgery*. 2004;1:25–32. (in Russian)
5. Fransen P. Safety of carboxymethylcellulose/polyethylene oxide for the prevention of adhesions in lumbar disc herniation–consecutive case series review. *Ann Surg Innov Res*. 2008;2:2. doi: 10.1186/1750-1164-2-2
6. Hawk M.W., Kim K.D. Review of spinal pseudomeningoceles and cerebrospinal fluid fistulas. *Neurosurg Focus*. 2000;9(1):e5. doi: 10.3171/foc.2000.9.1.5
7. Hyndman O.R., Gerber W.F. Spinal extradural cysts, congenital and acquired; report of cases. *J Neurosurg*. 1946;3:474–86.
8. MacNab I. Negative disc exploration: an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty-eight patients. *J. Bone Joint Surg*. 1971;53:891–903.
9. Melloh M., Staub L., Aghayev E., Zweig T., Barz T., Theis J.C., Chavanne A., Grob D., Aebi M., Roeder C. The international spine registry SPINE TANGO: status quo and first results. *Eur Spine J*. 2008;17(9):1201–9. doi: 10.1007/s00586-008-0665-2. Epub 2008 Apr 30. Erratum in: *Eur Spine J*. 2008;17(9):1210.
10. Miller P.R., Elder F.W. Jr. Meningeal pseudocysts (meningocele spurius) following laminectomy. Report of ten cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1968;50:268–76.
11. Narverud S.F., Ramli N.B., Chandran H., Ganesan D. Calcified pseudomeningocele of the lumbar spine: a review. *Eur Spine J*. 2013;22 (Suppl 3):443–9. doi: 10.1007/s00586-012-2610-7. Epub 2012 Dec 12.
12. Nielsen T.H., Rasmussen M.M., Thygesen M.M. Incidence and risk factors for incidental durotomy in spine surgery for lumbar stenosis and herniated disc. *Acta Neurochir. (Wien). Springer Vienna*. 2022;164(7):1883–1888.
13. Turo D. Novel use of ultrasound elastography to quantify muscle tissue changes after dry needling of myofascial trigger points in patients with chronic myofascial pain. *J. of Ultrasound Med*. 2015;34(12):2149–2161.
14. Raudenbush B.L., Molinari A., Molinari R.W. Large Compressive Pseudomeningocele Causing Early Major Neurologic Deficit After Spinal Surgery. *Global Spine J*. 2017;7:206–12.
15. Sivasubramaniam V., Patel H., Ozdemir B. Trends in hospital admissions and surgical procedures for degenerative lumbar spine disease in England: a 15-year time series study. *BMJ*. 2015;5. Article ID e009011.
16. Takenaka S., et al. Dural tear is associated with an increased rate of other perioperative complications in primary lumbar spine surgery for degenerative diseases. *Med. (United States)*. 2019;98(1):E13970.
17. Treede R.D., Rief W., Barke A., Aziz Q., Bennett M.J., Benoliel R. et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19–27.



Шакова Ф.М.¹✉, Хаширов А.А.², Виндижева А.С.², Хаширова С.Ю.²,
Гуляев М.В.³, Кишев М.А.⁴, Семенова Ж.Б.⁵

¹ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии,
Москва, Россия

² Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова,
Нальчик, Россия

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Россия

⁴ Республиканская клиническая больница, Нальчик, Россия

⁵ Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии
и травматологии, Москва, Россия

Замещение дефекта костей черепа с использованием суперконструкционных полимеров (РЕЕК): результаты экспериментального моделирования

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: разработка дизайна исследования, моделирование травмы черепа и выполнение поведенческих тестов, интерпретация результатов, статистическая обработка и написание текста статьи – Шакова Ф.М.; дизайн исследования, экспериментальная часть (синтез РЕЕК) – Хаширов А.А.; анализ данных и редактирование – Виндижева А.С.; экспериментальная часть (МРТ-исследование), статистическая обработка – Гуляев М.В.; концепция исследования, дизайн (РЕЕК), редактирование – Хаширова С.Ю.; литературный обзор, редактирование – Кишев М.А.; идея исследования, разработка дизайна исследования и редактирование – Семенова Ж.Б.

Финансирование. Исследование проведено при участии Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова и поддержке государственного задания FZZR-2023-005. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Подана: 29.07.2025

Принята: 12.11.2025

Контакты: shakova.fatima@yandex.ru

Резюме

Введение. Повреждения костей черепа могут быть вызваны различными факторами, такими как травмы, резекция при новообразованиях и иных поражениях, инфекционно-воспалительные процессы или врожденные аномалии развития. Эти дефекты создают серьезные проблемы как для пациентов, так и для специалистов и системы здравоохранения в целом, требуя сложных и дорогостоящих вмешательств по восстановлению черепа и защите ткани головного мозга. Выбор материала для реконструкции при этом имеет решающее значение, поскольку он должен обеспечивать безопасность, прочность, биосовместимость и хорошую интеграцию с окружающей костной тканью. Среди материалов, используемых для этих целей, полиэфирэфиркетон (ПЭЭК, РЕЕК), который успешно применяется последние 2 десятилетия, привлекает внимание специалистов благодаря своим оптимальным физико-химическим свойствам, отвечающим предъявляемым требованиям.

Цель. На экспериментальной модели травмы черепа у крыс оценить неврологический статус и структурные изменения при реконструкции дефекта с использованием



ПЭЭК-имплантатов отечественного производства (образцы 352Х и 450Р), изготовленных методом 3D-печати, в отдаленные сроки (12 месяцев).

Материалы и методы. Проведена оценка функциональных нарушений – двигательной активности и воспроизведения памятного следа на модели резекционной трепанации с последующим замещением дефекта ПЭЭК-имплантатами в тестах «открытое поле» и УРПИ. Для прижизненного исследования состояния головного мозга выполнялась МРТ на томографе BioSpec 70/30 USR (Bruker) на 30-е и 365-е сутки после реконструкции. В эти же сроки для оценки структурных изменений проводилось патогистологическое исследование костной и мозговой ткани, окружающей имплантат.

Результаты. При реконструкции дефекта черепа ПЭЭК-имплантатами образцов 352Х и 450Р показатели воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания и двигательной активности животных в отдаленные сроки наблюдения (12 мес.) были сопоставимы с показателями интактного контроля. МРТ-исследование головного мозга не выявило значимых изменений к концу 12-го месяца у животных с реконструкцией дефекта. При гистологическом исследовании костной и мозговой тканей в эти же сроки не выявлено признаков нетипичной или патологической реакции на имплантат.

Заключение. Реконструкция дефекта черепа исследуемыми образцами суперконструкционных ПЭЭК-полимеров 352Х и 450Р характеризовалась 100% выживаемостью животных к концу 12-го месяца наблюдения, не сопровождалась неврологическими нарушениями и патологическими изменениями окружающей ткани на имплантат. Полученные данные свидетельствуют о перспективности ПЭЭК-полимеров 352Х и 450Р в качестве материалов для восстановления костной ткани и позволяют рекомендовать для проведения дальнейших исследований их эффективности и безопасности.

Ключевые слова: модель, ЧМТ, имплантат, PEEK, реконструкция, 3D-печать

Shakova F.¹✉, Khashirov A.², Vindizheva A.², Khashirova S.², Gulyaev M.³, Kishev M.⁴,
Semenova Z.⁵

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

² Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ Republican Clinical Hospital, Nalchik, Russia

⁵ Research Institute for Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia

Reconstruction of Cranial Defects using Superstructural Polymers (PEEK): Experimental Modeling Results

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design, modeling of cranial injury, behavioral tests, results interpretation, statistical processing and text writing – Shakova F.; study design, experimental part (PEEK synthesis) – Khashirov A.; data analysis and editing – Vindizheva A.; experimental part (MRI study), statistical processing – Gulyaev M.; study concept, design (PEEK), editing – Khashirova S.; literature review, editing – Kishev M.; study concept and design, editing – Semenova Z.

Funding. The study was conducted with the participation of the Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov and with the support of State Assignment FZZR-2023-005. The authors did not receive financial support from companies manufacturing drugs and medical equipment.

Submitted: 29.07.2025

Accepted: 12.11.2025

Contacts: shakova.fatima@yandex.ru

Abstract

Introduction. Cranial bone injuries can be caused by various factors, including trauma, resection for neoplasms and other lesions, infectious and inflammatory processes, or congenital malformations. These defects pose serious challenges for patients, specialists, and the healthcare system as a whole, requiring sophisticated and costly interventions to restore the cranium and protect brain tissue. The choice of reconstruction material is crucial, as it must ensure safety, strength, biocompatibility, and good integration with the surrounding bone tissue. Among the materials used for these purposes, polyetheretherketone (PEEK) is currently attracting the attention of specialists due to its optimal physical and chemical properties meeting the stated requirements.

Purpose. To evaluate neurological status and structural changes in rats after reconstruction of a cranial trauma defect using 3D-printed Russian-made PEEK implants (samples 352X and 450P) in the late period (12 months).

Materials and methods. Functional impairments (motor activity and memory trace recall) were assessed using a model of resection trepanation followed by defect replacement with PEEK implants in the open-field and CPAR tests. For in vivo assessment of the brain, MRI was performed on a BioSpec 70/30 USR tomograph (Bruker) on days 30 and 365 after reconstruction. At the same time, pathohistological examination of the bone and brain tissue surrounding the implant was performed to assess structural changes.

Results. During cranial defect reconstruction using PEEK implants of the 352X and 450P samples, the animals' conditioned reflex reproduction and motor activity indicators at the long-term follow-up period (12 months) were comparable to those of intact controls. MRI examination revealed no significant changes in the size of the brain tissue damage surrounding the implant over time by the 12-month post-traumatic period. Histological examination of bone and brain tissue at the same time points revealed no signs of an atypical or pathological reaction to the implant.



Conclusion. The cranial defect reconstruction using the studied PEEK superstructural polymer samples 352X and 450P was characterized by 100% animal survival by the end of the 12-month follow-up period, with no neurological impairment or pathological changes in the tissue surrounding the implant. The obtained data indicate the potential of PEEK polymers 352X and 450P as materials for bone tissue replacement and allow recommending further studies of their efficacy and safety.

Keywords: PEEK, implant, TBI, model, reconstruction, 3D-printing

■ ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ), сопровождающаяся тяжелыми клиническими последствиями, является одной из самых распространенных причин инвалидизации и смерти лиц трудоспособного возраста, а лечение и реабилитация таких пациентов наносит огромный социально-экономический ущерб и остается серьезной проблемой системы здравоохранения. Повреждения костей черепа могут быть вызваны различными факторами, такими как травмы, декомпрессивная и резекционная краниотомия при новообразованиях и иных поражениях, инфекционно-воспалительные процессы или врожденные аномалии. ЧМТ, как правило, требует сложных и дорогостоящих вмешательств по восстановлению черепа и защите ткани головного мозга. Выбор материала для реконструкции при этом имеет решающее значение. К современным материалам предъявляется широкий спектр требований, среди которых высокая остеоинтеграция, биосовместимость, низкий риск инфекционных осложнений, устойчивость к механическим нагрузкам, возможность стерилизации, совместимость с технологией нейровизуализации, низкая тепло- и электропроводность, а также приемлемая стоимость. Используемые в нейрохирургической практике материалы, например аутогенные костные трансплантаты или металлические имплантаты, имеют, помимо несомненных преимуществ, и свои ограничения и потенциальные осложнения, в числе которых возможное инфицирование и резорбция ткани, необходимость проведения дополнительных оперативных вмешательств, артефакты при нейровизуализации, вероятность парестезий и болевых ощущений, а также чувства инородного тела, сложности при восстановлении симметрии головы и др. [1]. Появление технологии 3D-печати произвело прорыв в области реконструктивной хирургии, которая позволяет создавать имплантаты, соответствующие индивидуальной анатомии пациента из инновационных, высокопрочных и безопасных материалов. Среди материалов, используемых для реконструкции, особое внимание привлекает полиэфирэфиркетон (ПЭЭК, polyetheretherketone – PEEK). К преимуществам ПЭЭК относят химическую инертность, прочность, эластичность, термостойкость, а также хорошую рентгенопроницаемость, хотя есть и некоторые недостатки, такие как высокая стоимость порошка для изготовления пластин и возможный риск инфицирования. В настоящее время применяются подходы для улучшения характеристик ПЭЭК, которые направлены на повышение остеоинтеграции, усовершенствование антибактериальных свойств материала [2]. В Центре прогрессивных материалов и аддитивных технологий КБГУ ведутся многолетние исследования в области полимеров и композитов, их оптимизации и адаптации к различным

производственным задачам. Особое внимание уделяется ПЭЭК и материалам на его основе, перспективным для производства медицинских имплантатов, и разрабатываются технологии 3D-печати этих высокопрочных полимеров. ПЭЭК (образец 450P) и сополимер ПЭЭК с 4,4'-дигидроксидифенилом (образец 352X) представляют собой гибкий, способный выдерживать деформации при растяжении и сжатии материал. Оба образца полимеров обладают эквивалентной биосовместимостью, поскольку не вызывают значимой стимуляции мононуклеарных лейкоцитов (в моделях по стимуляции хемилюминесценции лейкоцитами, определению синтеза провоспалительных цитокинов и экспрессии генов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в мононуклеарных лейкоцитах) [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На экспериментальной модели травмы черепа у крыс оценить неврологический статус и структурные изменения при реконструкции дефекта с использованием ПЭЭК-имплантатов отечественного производства (образцы 352X и 450P), изготовленных методом 3D-печати, в отдаленные сроки (12 месяцев).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа проведена на нелинейных крысах-самцах (n=58) весом 200–220 г. Животных случайным образом распределили на 4 группы в зависимости от объема вмешательства: 1-я – опытная группа с резекционной трепанацией черепа и реконструкцией костного дефекта ПЭЭК-имплантатом образца 352X (T+352X, n=10); 2-я – опытная группа с резекционной трепанацией черепа и реконструкцией дефекта ПЭЭК-имплантатом образца 450P (T+450P, n=10); 3-я – опытная группа с резекционной трепанацией черепа без реконструкции (трепанационное окно закрыто гемостатической губкой с послойным зашиванием постоперационной раны, T, n=10), 4-я – контрольная группа животных (без оперативного вмешательства, K, n=10). Часть животных (n=18), разделенная на 3 группы по 6 крыс в каждой (T, T+352X, T+450P), была выведена из эксперимента на 30-е сутки после операции для патогистологической оценки костной и мозговой ткани в остром периоде. Животные содержались в условиях вивария ФГБНУ «НИИОПП» при 12-часовом световом режиме и постоянной температуре (22 \pm 1 °C). Все процедуры, связанные с уходом за животными, проводились в соответствии с требованиями, регламентированными приказом Министерства здравоохранения России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Исследования выполнялись в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей, стандартами ISO 10993-1-2003 и ГОСТ Р ИСО 10993.2-2006. Работа одобрена этическим комитетом ФГБНУ «НИИОПП» (протокол № 8 от 28.03.2024).

Ранее нами проводилась функциональная оценка реакции организма животного на имплантат под контролем МРТ в пределах раннего восстановительного периода (до 180 дней) после реконструкции ПЭЭК-имплантатами 352X и 450P [4]. В рамках данного этапа планируется исследование неврологического статуса, МРТ-исследование и оценка структурных изменений в костной и мозговой ткани, окружающей имплантат, в отдаленном посттравматическом периоде (12 месяцев). Для проведения патоморфологического исследования животные выводились из эксперимента методом гуманной эвтаназии.



Резекционная трепанация черепа

Для моделирования ЧМТ с последующей реконструкцией дефекта выполняли резекционную трепанацию черепа по описанной ранее методике [5] с формированием трепанационного окна в лобной и теменной областях диаметром 4,5 мм. Координаты области повреждения определяли по атласу Paxinos G. и Watson C. [6]. В группах животных с реконструкцией костный дефект замещали ПЭЭК-имплантатами представленных образцов (352X, 450P), которые были изготовлены в Центре прогрессивных материалов и аддитивных технологий КБГУ. Опытных животных без реконструкции подвергали тем же процедурам, что и крыс с имплантацией, но без установки имплантата. Трепанационное окно у них закрывалось гемостатической губкой, кожу ушивали викрилом № 4, а послеоперационную рану обрабатывали 5% спиртовым раствором йода. Все оперативные вмешательства проводились под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг, в/б) [4, 5]. Температуру тела крысы измеряли при помощи ректального датчика, в ходе операции она составляла от 36,9 до 37,2 °С. В течение 4 ч после выхода из наркоза животные находились под наблюдением в экспериментальной комнате, затем их помещали в виварий.

Синтез полиэфирэфиркетона

Для экспериментальной реконструкции костного дефекта в исследовании были использованы образцы 352X и 450P, синтезированные в Центре прогрессивных материалов и аддитивных технологий КБГУ, по ранее описанной методике [7, 8]. Характеристики полимеров представлены в табл. 1.

Образцы имплантатов из полимеров 352X и 450P изготовлены методом фрезерования на фрезерном станке Roland MDX-50 из брусков, полученных методом литья под давлением на термопластавтомате SZS-20 (Китай) при температуре материального цилиндра 410–420 °С, температуре формы 150 °С и давлении запыриания 8 бар.

Исследование двигательной активности в тесте «открытое поле»

Состояние ориентировочно-исследовательской активности животных изучали: до травматического повреждения, на 14-е, 30-е сутки и через 6 и 12 месяцев после операции. Крысу помещали на 5 мин в камеру электронно-оптического регистратора

Таблица 1
Характеристики образцов полимеров
Table 1
Characteristics of polymer samples

Показатель	352x	450 P
Показатель текучести расплава при 380 °С, г/10 мин	26,9	7,8
Температура стеклования, °С	159	148
Температура плавления, °С	340,7	341
Модуль упругости при изгибе, МПа	2439	3486
Прочность при разрыве, МПа	79	95,2
Прочность при изгибе, МПа	78	102,8
Предел текучести при растяжении, МПа	68,9	83,6
Относительное удлинение, %	69	125,9

оценки движений «РОДЕО-1» (МПО «Экран»; 46×46×19 см), где проводилась автоматическая цифровая оценка (количество пересечений световых лучей в закрытой камере) поведения животного – горизонтальной и исследовательской активности.

Условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) формировали по стандартной методике [5] и считали выработанным, если латентный период (ЛП) перехода животного в темный отсек составлял не менее 300 с. Животных с меньшим ЛП исключали из дальнейшего эксперимента. В данном эксперименте воспроизведение УРПИ проверяли у животных через 12 месяцев после экспериментального травматического повреждения черепа с последующей реконструкцией дефекта ПЭЭК-имплантатом.

МРТ головного мозга выполнялась на магнитно-резонансном томографе (МРТ) BioSpec 70/30 USR (Bruker), предназначенном для оценки головного мозга малых лабораторных животных (крысы, мыши). Величина постоянного магнитного поля томографа составляет 7,05 Тл, он снабжен градиентной системой BGA-20SA ($G_{max}=105$ мТл/м). Для передачи радиочастотных импульсов использовали объемный резонатор «птичья клетка» линейной поляризации с внутренним диаметром 72 мм, для регистрации ЯМР-сигнала – поверхностную приемную радиочастотную катушку, предназначенную для исследования головного мозга лабораторных крыс. T2-взвешенное изображение (T2-ВИ) получали с применением импульсной последовательности на основе «спинового эхо» RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement – быстрый сбор данных с улучшенной релаксацией) со следующими основными параметрами сканирования: TR=5500 мс, TE=56,2 мс, количество эхо: 8, количество накоплений: 4, количество срезов: 20, толщина среза: 0,8 мм, область сканирования: 2,6×2,6 см, матрица сканирования: 156×156, пространственное разрешение: 0,167×0,167 мм/пиксел, время сканирования: 6 мин 58 с. Морфометрический анализ МРТ-изображений проводили в программе ImageJ 1.51j8 (NIH) [9].

Патоморфологическое исследование костной и мозговой ткани проводили на 30-е сутки и через 12 месяцев после трепанации и реконструкции полимерными имплантатами 2 образцов. После гуманной эвтаназии (ингаляционный наркоз изофлураном) свод черепа (без кожных покровов, вместе с имплантатом) и головной мозг животного извлекали и фиксировали в цинк-формоле. Через 24 ч образцы отмывались в проточной воде от фиксирующей жидкости. Вырезались поперечные блоки из головного мозга через центр макроскопически видимых дефектов в проекции имплантатов черепа. Свод черепа декальцинировался в 10% растворе ЭДТА в течение 14 дней с двукратной сменой декальцинирующей жидкости, после чего вырезался образец края имплантата для изготовления поперечных срезов. Отмытые образцы дегидратировали в 8 порциях изопропанола по 5 ч в каждой и в 2 порциях парафина по 4 ч в каждой и заливали в парафин. Срезы толщиной 3 мкм монтировали на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином по рутинному протоколу. Микрофотографии получали с помощью микроскопа AxioScope A1 (Carl Zeiss, Germany) и цифровой камеры MRc.5 (Carl Zeiss, Germany).

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). В качестве предварительного статистического метода применяли критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна – Уитни. Для выявления достоверности различий нормально распределенных данных использовали критерий Стьюдента для независимых выборок. Данные представляли в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все животные содержались в стандартных условиях, обеспечивающих свободный доступ к воде и пище. В первые дни наблюдения (7 дней) после травмы не было выявлено статистически значимых различий между опытными группами (Т+352Х, Т+450Р, Т) по объему потребляемой воды, корма, температуры тела и состоянию послеоперационной раны. Контрольные взвешивания крыс проводили: до операции (0-й день), на 14, 30, 180 и 365-е сутки после резекционной трепанации черепа. На рис. 1 показано, как менялась масса тела животных в течение всего периода наблюдения (0–365 дней).

В течение первых 2 недель после трепанации во всех экспериментальных группах крыс (Т, Т+352Х, Т+450Р) наблюдалось замедление набора массы по сравнению с контрольной группой (К), и к 14-му дню после трепанации отмечалось значимое отставание в наборе массы во всех 3 группах животных от контроля. К концу 1-го месяца разрыв оставался значимым в группах с открытой травмой (Т) и реконструкцией образцом 352Х (Т+352Х) по отношению к интактным крысам (К). К 6-му месяцу наблюдения показатели массы тела животных всех 4 групп, включая контроль, значимо не отличались. Эта тенденция сохранилась и к концу 12-го месяца исследования.

Таким образом, достоверной разницы по исследуемому критерию между всеми опытными группами животных и контролем к концу периода наблюдения (12 мес.) отмечено не было.

Сравнительный анализ функциональных нарушений у крыс при экспериментальной черепно-мозговой травме с последующей реконструкцией дефекта

Оценка воспроизведения УРПИ у животных с резекционной трепанацией черепа и последующей реконструкцией с использованием ПЭЭК-имплантатов ранее

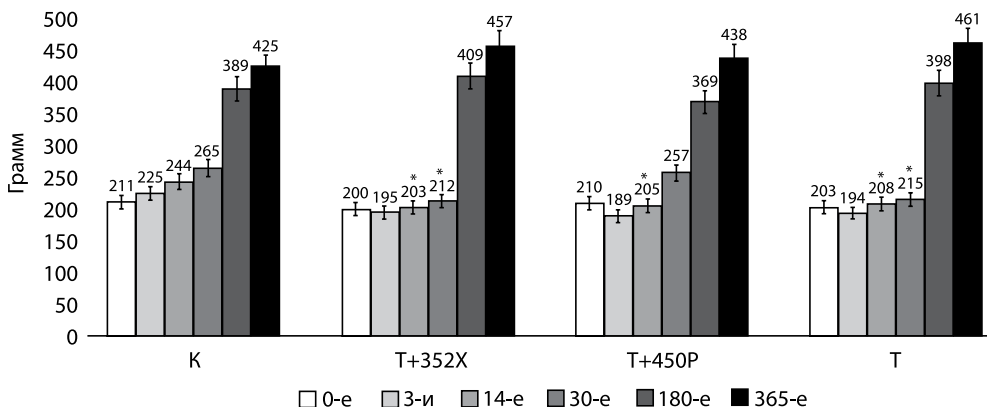


Рис. 1. Динамика изменения массы тела животных в разные сроки после реконструкции дефекта черепа (0–365 дней)

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению со значением контрольной группы в те же сроки наблюдения.

Fig. 1. Changes in animals body weight over time in different periods after reconstruction of the cranial defect (0–365 days)

Note: * $p < 0.05$ compared with the value of the control group at the same time of observation.

показала [4] достоверное снижение ЛП УРПИ в остром и подостром периодах (14–30-е сутки) у животных с травмой без замещения дефекта (Т) (табл. 2). Реконструкция дефекта (Т+352Х, Т+450Р) не влияла на воспроизведение выработанного до трепанации условного рефлекса у животных в эти же сроки. К концу 6-го месяца памятный след угасал у животных всех исследуемых групп (латентный период ниже 300 с во всех группах), при этом ЛП животных 3 опытных групп (Т+352Х, Т+450Р, Т) оказался

Таблица 2
Влияние травматического повреждения черепа и реконструкции на динамику латентного периода условного рефлекса пассивного избегания (ЛП УРПИ) (с)
Table 2
Effect of traumatic cranial injury and reconstruction on changes in the latent period of the conditioned passive avoidance reflex (LP CPAR) (s)

Период	Контроль (n=8)	T+352X (n=10)	T+450P (n=10)	Открытая травма (n=8)
До повреждения	300,0±2,4	300,0±1,5	300,0±1,4	300,0±1,9
14-е сутки после трепанации	300±18,2	276,5±17,4	269,1±8,6	156,1±15,2*
30-е сутки после трепанации	291,5±11,2	257,1±18,2	249,4±11,4	142,4±12,6*
180-е сутки после трепанации	157,5±14,4*	89,1±2,5*^	82,6±4,3*^	90,6±5,3*^
365-е сутки после трепанации	77,5±9,4*	69,1±3,7*	72,6±5,3*	65,6±4,2*

Примечание: * ЛП УРПИ (с) по сравнению с показателем до повреждения (критерий Манна – Уитни, $p<0,01$); ^ ЛП УРПИ (с) по сравнению с показателем контрольной группы (критерий Манна – Уитни, $p<0,05$).

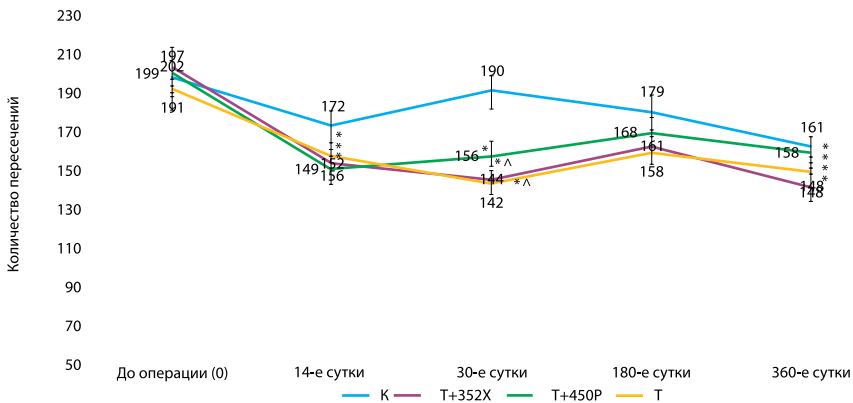


Рис. 2. Изменение горизонтальной двигательной активности в тесте «открытое поле» после экспериментального травматического повреждения черепа с последующей реконструкцией дефекта

Примечание: горизонтальная двигательная активность – количество пересечений световых лучей по уровню горизонтального движения в РОДЕО-1; * $p<0,05$ – ДА по сравнению со значением до повреждения; ^ $p<0,05$ – ДА по сравнению с показателем контроля в те же сроки.

Fig. 2. Changes in horizontal motor activity in the "open field" test after experimental traumatic cranial injury with reconstruction

Note: horizontal motor activity (MA) is the number of intersections of light rays according to the level of horizontal movement in RODEO-1; * $p<0.05$ – MA compared to the value before the damage; ^ $p<0.05$ – MA compared to the indicator of control at the same time.

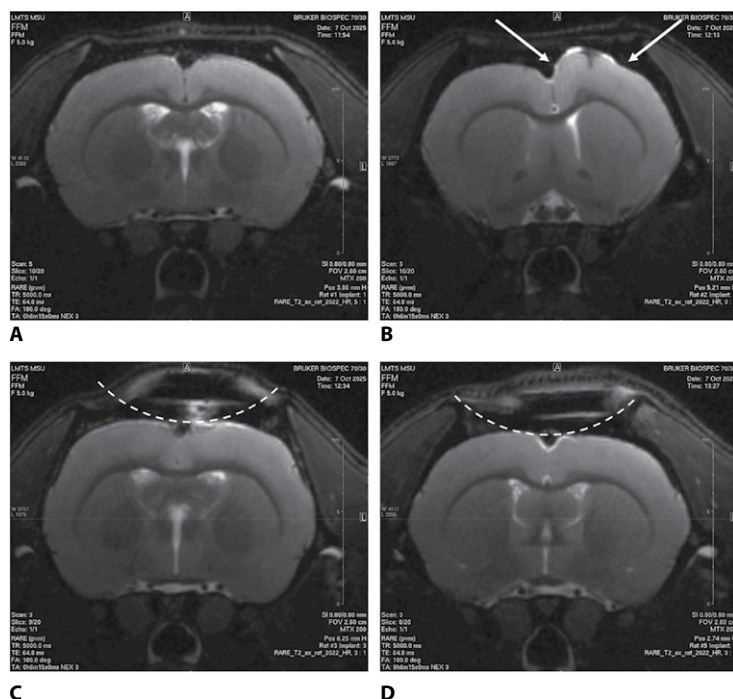


Рис. 3. МРТ-изображения головного мозга крыс на 365-й день после резекционной трепанации с последующей реконструкцией: А – интактный контроль; В – резекционная трепанация черепа без реконструкции дефекта; С – резекционная трепанация черепа с последующей реконструкцией костного дефекта ПЭЭК-имплантатом (450Р); D – резекционная трепанация черепа с реконструкцией костного дефекта ПЭЭК-имплантатом (352Х)

Fig. 3. MRI images of the rat brain on day 365 after resection trepanation followed by reconstruction: A – intact control; B – resection trepanation of the cranium and reconstruction of a bone defect with a 450P PEEK implant; D – resection trepanation of the cranium and reconstruction of a bone defect with a 352X PEEK implant

ниже показателя контрольной группы (К) ($p < 0,05$) [3]. К концу 12-го месяца наблюдения статистически значимой разницы в показателе ЛП УПРИ между животными с экспериментальной травмой и замещением (Т+352Х, Т+450Р, Т) и контрольной группой отмечено не было (табл. 2).

В ходе изучения изменений горизонтальной двигательной активности (ДА) после резекционной трепанации черепа у крыс с открытой травмой черепа (Т), а также у животных с установленными имплантатами (Т+352Х и Т+450Р) были выявлены следующие закономерности: наиболее значительные изменения ДА наблюдались в первые 30 дней после операции (острый и подострый периоды) у крыс как с открытой травмой, так и с замещением костного дефекта (рис. 2). Однако в более поздние сроки наблюдения (180–365 дней после операции) статистически значимых различий в ДА между всеми экспериментальными группами и контрольной группой без повреждения обнаружено не было. Эти результаты согласуются с данными, полученными в наших предыдущих исследованиях [4, 5].

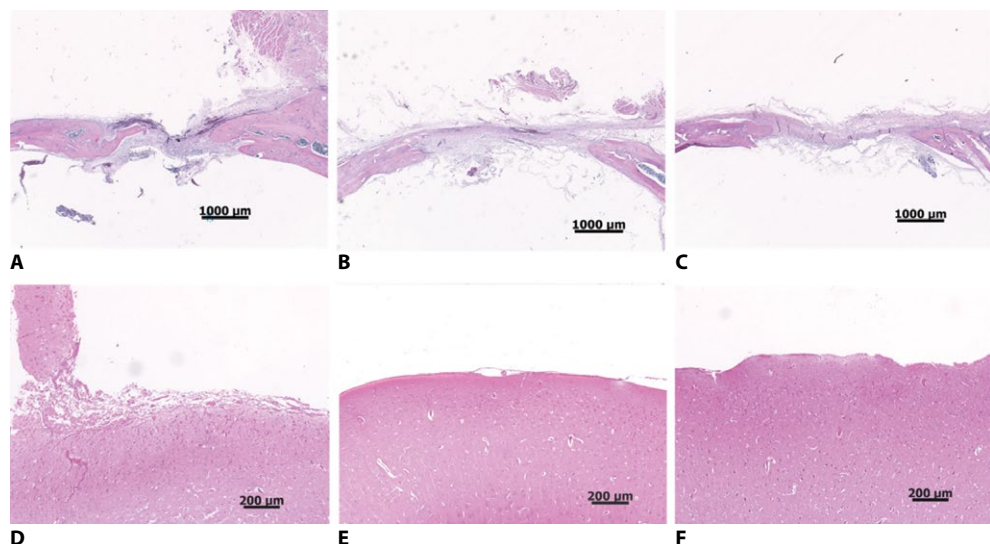


Рис. 4. Патогистологическая картина костной ткани и подлежащего участка коры головного мозга в области повреждения свода черепа (30-е сутки): А – область повреждения свода черепа и подлежащего участка коры головного мозга (D) крысы с открытой травмой; В – область повреждения свода черепа и подлежащего участка коры головного мозга (E) крысы с реконструкцией имплантатом ПЭЭК 352Х; С – область повреждения свода черепа и подлежащего участка коры головного мозга (F) с имплантатом ПЭЭК 450Р на 30-е сутки после трепанации и замещения дефекта

Примечание: окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 25$ и $\times 100$.

Fig. 4. Pathohistological picture of bone tissue and the underlying area of the cerebral cortex in the area of damage to the cranial vault (day 30): A – a defect in the skull and adjacent area of the cerebral cortex (D) of a rat with an open injury; B – a defect in the skull and adjacent area of the cerebral cortex (E) of a rat with a reconstruction with a PEEK 352X implant; C is a defect in the skull and adjacent area of the cerebral cortex (F) with a PEEK 450P implant on the 30th day after trepanation

Note: hematoxylin and eosin staining, magnification of $\times 25$ and $\times 100$.

Головной мозг экспериментальных животных в рамках данного этапа эксперимента исследовали при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) на 365-е сутки после трепанации и замещения дефекта (рис. 3).

Анализ T2-взвешенных изображений на 365-е сутки после резекционной трепанации с последующей реконструкцией показал, что к концу 12-го месяца значимых нарушений ликвородинамики в исследуемых группах животных с замещением дефекта ПЭЭТ имплантатами (рис. 3, C, D, прерывистой линией обозначена проекция имплантата) установлено не было. Обращало на себя внимание то, что у части животных с травмой без реконструкции на поздних сроках (12 мес.) отмечались дислокация структур мозга, умеренное пролабирование вещества мозга в полость дефекта черепа (рис. 3, B, стрелочки) и расширение бокового желудочка на стороне поражения (рис. 3, B).

Патогистологическое исследование костной ткани на 30-е сутки после травмы с последующей реконструкцией показало, что по краям костного дефекта свода черепа была сформирована тонкая фиброзная мембрана с незначительной



лимфоцитарной инфильтрацией и небольшим скоплением гемосидерофагов, в ряде случаев с адгезией к прилежащим мозговым оболочкам. Отмечалось также незначительное утолщение краев дефекта свода черепа (рис. 4, А–С). В области коры головного мозга, подлежащей проекции имплантата, выявлены реактивные изменения, затрагивающие мозговые оболочки и верхние слои коры (1–2-й слой). Обнаружены дефекты, замещенные рыхлой рубцовой тканью, с минимальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и небольшим количеством гемосидерофагов (рис. 4, D–F).

Патогистологическое исследование участков свода черепа, непосредственно прилежащих к краю имплантата, через 12 месяцев после реконструкции показало, что гистологическая картина в случаях замещения разными образцами (352Х и 450Р) была схожей. Во обоих случаях определялось небольшое утолщение кости с образованием надкостницы вокруг костных осколков, возникших при трепанации (механическая травма). Отмечен слабо выраженный фиброз на месте непосредственного контакта имплантата с поверхностью повреждения. Воспалительная реакция и иные реактивные изменения в краях дефекта отсутствовали. На рис. 5, А, видна фиброзная ткань, покрывающая имплантат (сам имплантат удален при изготовлении препарата). Со стороны ткани головного мозга, подлежащей проекции имплантата, отмечается незначительная инфильтрация (рис. 5, В) умеренно фиброзированных мозговых оболочек лимфоцитами и гистиоцитами.

Таким образом, в ходе морфологического исследования атипичных или патологических реакций, которые можно было бы связать с реакцией на химические компоненты имплантатов обоих образцов, отмечено не было.

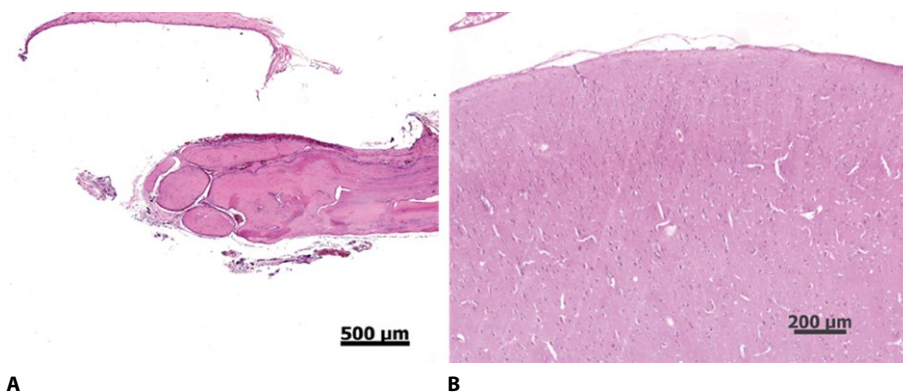


Рис. 5. Патогистологическая картина костной ткани и подлежащего участка коры головного мозга в области повреждения свода черепа (365-е сутки после реконструкции): А – дефект черепа; В – прилежащий участок коры головного мозга крысы

Примечание: окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$.

Fig. 5. Pathohistological picture of bone tissue and the underlying area of the cerebral cortex in the area of damage to the cranial vault (365 days after reconstruction): А – skull defect, В – adjacent area of the rat's cerebral cortex

Note: hematoxylin and eosin staining, $\times 50$.

Стоит отметить, что интраоперационная летальность, связанная с анестезией (животные погибли через ~15 мин после наркотизации, еще до оперативного вмешательства) составила 4,1% (n=2) от общего количества наркотизированных животных (n=48). В первые сутки после резекционной трепанации черепа 2 крысы из группы с открытой травмой погибли, еще 1 крыса (Т) погибла на 280-е сутки после операции от хронической абсцедирующей пневмонии. Летальность за все время наблюдения в группе животных с открытой травмой (Т) составила 30%. В обеих опытных группах крыс с реконструкцией костного дефекта (Т+352Х и Т+450Р) летальных исходов на 365-й день наблюдения зарегистрировано не было (100% выживаемость), все животные были выведены из эксперимента методом гуманной эвтаназии для дальнейшего гистологического исследования тканей.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях современного технического прогресса наблюдается неуклонный рост травматизма во всем мире. Черепно-мозговая травма (ЧМТ), приводя к стойкой потере трудоспособности, высокой смертности, инвалидизации и высоким затратам на лечение и реабилитацию, представляет огромную проблему для общественного здравоохранения во всех промышленно развитых странах. ЧМТ ежегодно уносит порядка 1,5 миллиона жизней и приводит к инвалидизации около 2,4 миллиона человек. По данным ряда авторов, в РФ каждый год около 600 тысяч человек получают черепно-мозговую травму (до 30% пострадавших – дети), из которых 50 тысяч погибают и столько же остаются инвалидами [1]. В большинстве случаев пациенты с ЧМТ – лица трудоспособного возраста, что обуславливает высокую медико-социальную значимость этой проблемы, а поиск, разработка и внедрение инновационных материалов для костной пластики являются актуальной задачей современной нейрохирургии [10].

Известно, что с появлением ПЭЭК произошел существенный прорыв в сфере остеозамещающих материалов, открыв новые перспективы в реконструктивной хирургии [11]. Наше исследование было направлено на долгосрочную оценку (12 месяцев) неврологических и структурных изменений у крыс с экспериментальной травмой черепа и последующей реконструкцией костного дефекта отечественными ПЭЭК-имплантатами (352Х и 450Р), синтезированными в Центре прогрессивных материалов и аддитивных технологий КБГУ и изготовленными с применением технологии 3D-печати. Модель ЧМТ представляла собой формирование одностороннего травматического повреждения посредством резекционной трепанации черепа крысы в лобной и теменной областях ~4,5 мм в диаметре [4]. Известно, что фронтальная (лобная) кора у крыс принимает участие в процессах обучения, формирования эмоциональных и мотивационных состояний, извлечения недавнего и отдаленного памятного следа, участвует в мониторинге поступающей внешней информации и играет важную роль в организации сложных форм поведения. Наряду с этим теменная кора также участвует в формировании когнитивных функций, включая зрительное внимание, рабочую память, пространственную обработку, планирование и контроль движений [12, 13]. С учетом зоны повреждения исследования, направленные на оценку интегративных функций (УРПИ и «открытое поле»), могут отражать нарушения, связанные с возможным прямым влиянием как травмы, так и используемых



имплантатов на организм животного, а также позволяют оценить отдаленные результаты воздействия реконструкции. Исследование условного рефлекса пассивного избегания является одним из базисных тестов для оценки процессов обучения и памяти животных, а тест «открытое поле» позволяет исследовать особенности двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных. В ходе эксперимента к концу 12-го месяца наблюдения достоверных различий в воспроизведении УРПИ и двигательной активности между всеми экспериментальными группами и контрольной группой без травматического повреждения обнаружено не было, что указывает на отсутствие специфического негативного влияния полимерных имплантатов на функциональные показатели животных. МРТ-исследование к концу 12-го месяца наблюдения не показало значимых нарушений ликвородинамики в исследуемых группах животных с замещением дефекта ПЭЭТ-имплантатами. Гистологический анализ показал, что в области края имплантата, соприкасающегося с костью черепа, наблюдается небольшое утолщение костной ткани с формированием надкостницы вокруг мелких костных фрагментов, образовавшихся в ходе трепанации (механического повреждения). Также отмечается незначительное разрастание фиброзной ткани в месте контакта имплантата и костного дефекта. Признаки воспаления или других реактивных изменений в этой области к концу 12-го месяца наблюдения отсутствуют.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что реконструкция дефекта черепа с использованием ПЭЭК-имплантата образцов Т+352Х и Т+450Р не сопровождается функциональными нарушениями и нарастающей неврологической симптоматикой на отдаленных сроках (12 месяцев) наблюдения. При патологическом исследовании костной и мозговой ткани к 12-му месяцу наблюдения после имплантации каких-либо атипичных или патологических реакций, которые можно было бы связать с реакцией на химические компоненты имплантата, не отмечено.

Таким образом, результаты эксперимента позволяют рассматривать ПЭЭТ-имплантаты образцов Т+352Х и Т+450Р, синтезированных в Центре прогрессивных материалов и аддитивных технологий КБГУ, в качестве перспективных остеозамещающих материалов и рекомендованы для дальнейших исследований безопасности и эффективности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Potapov A.A., Krylov V.V., Gavrilov A.G., Kravchuk A.D., Likhterman L. B., Petrikov S. S., Talypov A. E., Zakharova N.E., Oshorov A.V., Solodov A.A. Guidelines for the management of severe head injury. Part 1. Neurotrauma system and neuroimaging. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2015;79(6):100–106. doi: 10.17116/neiro2015796100-106. (in Russian)
2. Wei Z., Zhang Z., Zhu W., Weng X. Polyetheretherketone development in bone tissue engineering and orthopedic surgery. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;11:1207277. doi: 10.3389/fbioe.2023.1207277
3. Kharaeva Z., Mikhalechik E., Miziev I., Khashirov A., Vindizheva A., Makhieva Z., Khashirova S. Methodology for Assessing Biocompatibility of Polymers Contacting the Mucous Membranes' Ecobiotope. *Laboratory Diagnostics Eastern Europe*. 2025;14(2):314–323. doi: 10.34883/PI.2025.14.2.017. (in Russian)
4. Shakova F., Khashirov A., Vindizheva A., Gulyaev M., Khashirova S., Kishev M., Semenova Z. Modern Superconstructive Polymers (PEEK): Perspective Materials for Reconstruction of Cranial Injury. *Laboratory Diagnostics Eastern Europe*. 2025;14(2):324–334. doi: 10.34883/PI.2025.14.2.018. (in Russian)

5. Shakova F.M., Romanova G.A., Khashirova S.Y., Vindizheva A.S., Mashukov K.V., Gulyaev M.V., Semenova Z.B. Experimental Modeling of Cranial Injury and Defect Reconstruction Using Superconstructive Polymers (PEEK). *Bull Exp Biol Med.* 2024;177(1):155–161. doi: 10.1007/s10517-024-06148-2
6. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 7th edn. San Diego: Academic Press; 2013.
7. Khashirova S.Y., Zhansitov A.A., Shakhmurzova K.T., Kurdanova Zh.I., Slonov A.L., Baikaziev A.E., Musov I.V. Synthesis and properties of polyetheretherketone for applications in additive technologies. *Russian Chemical Bulletin.* 2023;72 (2):546–552. (in Russian)
8. Shakhmurzova K.T., Zhansitov A.A., Kurdanova Zh.I., Baykaziev A.E., Salamov A.H., Khashirova S.Y. Synthesis and characterization of copolyesteretherketone based on 1,4-dihydroxybenzene and 4,4'-dihydroxydiphenyl. *Proceedings of the Kabardino-Balkarian State University.* 2016;6(3):67–69. Available at: https://izvestia.kbsu.ru/arhiv/izv_t6n3_2016.pdf. (In Russian)
9. Silachev D.N., Uchevatkin A.A., Pirogov Y.A., Zorov D.B., Isaev N.K. Comparative evaluation of two methods for studies of experimental focal ischemia: magnetic resonance tomography and triphenyltetrazoleum detection of brain injuries. *Bull Exp Biol Med.* 2009;147(2):269–272. (in Russian)
10. Semenova Zh.B., Melnikov A.V., Savin I.A., Lekmanov A.U., Khachatryan V.A., Gorelyshev S.K. Recommendations for treatment of children with craniocerebral trauma. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2016;6(2):112–131. doi: 10.17816/psaic258. (in Russian)
11. Elnaggar M.A., Elnoamany H.A., Eissa M.K. Clinical evaluation of 3D PEEK implants for skull bone defects repair: a single center case series. *Egypt J Neurosurg.* 2025;40(11). doi: 10.1186/s41984-025-00374-0
12. Olsen G.M., Hovde K., Kondo H., Sakshaug T., Somme H.H., Whitlock J.R., Witter M.P. Organization of Posterior Parietal-Frontal Connections in the Rat. *Front Syst Neurosci.* 2019;21(13):38. doi: 10.3389/fnsys.2019.00038
13. Whitlock J.R. Navigating actions through the rodent parietal cortex. *Front Hum Neurosci.* 2014;13(8):293. doi: 10.3389/fnhum.2014.00293



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.15.4.048>



Василевич Э.Н.✉, Сидорович Р.Р., Короткевич Е.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Современные возможности предупреждения развития болевого синдрома после нейрохирургического лечения дорсопатий: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Василевич Э.Н. – написание и редактирование текста; Сидорович Р.Р., Короткевич Е.А. – концепция статьи, подборка и обработка литературных данных.

Подана: 17.08.2025

Принята: 28.11.2025

Контакты: ed-was@tut.by

Резюме

Количество пролеченных и оперированных пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника в нейрохирургических стационарах больничных организаций здравоохранения за последние 10 лет увеличилось практически в 2 раза. Однако следует отметить, что с увеличением количества операций на позвоночнике отмечается рост пула пациентов, у которых болевой синдром сохранился или усилился, несмотря на устранение анатомического фактора. Причинами развития синдрома неудачно оперированного позвоночника в виде тяжелого вертеброгенного болевого синдрома и функциональных неврологических нарушений остаются ненадлежащее выполнение техники операций, рецидив патологии, развивающийся эпидуральный фиброз и нестабильность на оперированном сегменте. Перспективным методом профилактики ЭФ и улучшения результатов хирургического лечения СНОП является создание барьера между твердой оболочкой и подлежащими тканями в виде амниотической мембраны плода человека, которая уменьшает воспалительную реакцию, подавляет инфекции, не подвержена иммунологическому отторжению, ограничивает рост послеоперационных грануляций и минимизирует риск развития СНОП.

Ключевые слова: дорсопатии, болевой синдром после операций, профилактика и лечение, аллогraft амниотической мембраны

Vasilevich E.✉, Sidorovich R., Korotkevich E.

Modern Options for Preventing Lower Back Pain Following Spine Neurosurgeries: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vasilevich E. – text writing and editing; Sidorovich R., Korotkevich E. – article concept, literature data selecting and processing.

Submitted: 17.08.2025

Accepted: 28.11.2025

Contacts: ed-was@tut.by

Abstract

The number of patients treated and operated on for degenerative spinal diseases in neurosurgical departments of healthcare institutions over the past 10 years increased almost twofold. However, it should be noted that along with increasing number of spinal surgeries, a growing pool of patients is observed in whom pain syndrome persists or worsens despite the elimination of the anatomical factor. The reasons for failed spine surgery syndrome (FSSS), manifested as severe vertebrogenic pain syndrome and functional neurological disorders, remain poor surgery technique, recurrence of pathology, epidural fibrosis, and instability in the operated segment. A promising method for preventing EF and improving surgical outcomes in the treatment of FSSS is creating a barrier between the dura mater and underlying tissues using human fetal amniotic membrane. This barrier reduces the inflammatory response, suppresses infections, it is not susceptible to immunological rejection, limits the growth of postoperative granulation tissue, and minimizes the risk of FSSS.

Keywords: lower back pain, spine surgeries, prevention, treatment, amniotic membrane allograft

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (ДДЗП) прежде всего за счет совершенствования и разработки современных методов хирургического лечения, которые становятся все более высокотехнологичными и узкоспецифичными. Данная проблема не утрачивает своей актуальности, поскольку распространенность дегенеративных заболеваний позвоночника не предполагает тенденции к уменьшению.

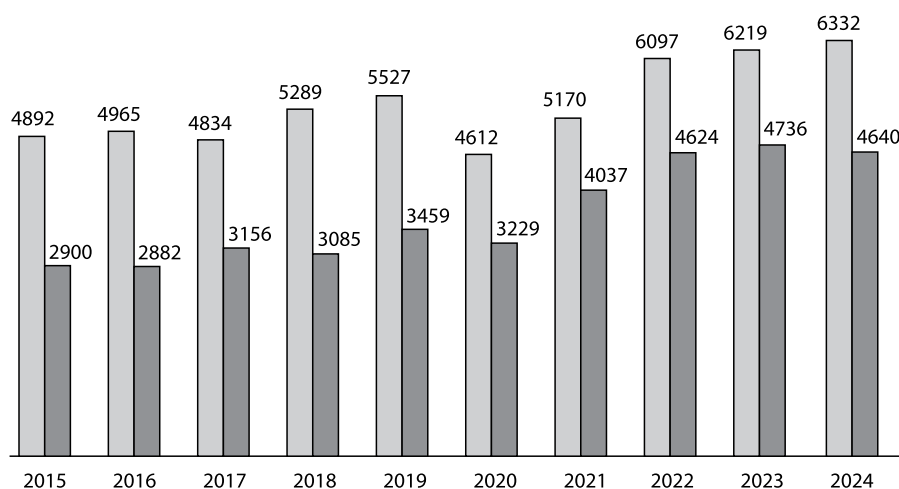
Роль дегенеративно-дистрофических поражений поясничного отдела позвоночника в развитии вертебрального синдрома весьма существенна и является значимой проблемой системы здравоохранения любой страны. Вертебрология становится одной самых «дорогих» медицинских специальностей.

На протяжении многих десятилетий ДДЗП занимают лидирующие позиции временной и стойкой нетрудоспособности, что подтверждают результаты исследования глобальной заболеваемости населения. Результаты 15-летнего наблюдения (с 1999 по 2013 г.), опубликованные в «Британском медицинском журнале» (2015), отражают увеличение числа хирургических вмешательств на поясничном отделе позвоночника



среди населения Великобритании в 2 раза – с 24,5 до 48,83 операций на 100 тыс. населения с оценочным увеличением 2,18 на 100 тыс. ежегодно [27, 5]. Количество пролеченных и оперированных пациентов в нейрохирургических стационарах больничных организаций здравоохранения Республики Беларусь за последние 10 лет увеличилось практически в 2 раза (см. рисунок).

В структуре хирургических вмешательств при ДДЗП частота ревизионных операций составляет 40–44% (The International Spine Registry SPINE TANGO, 2008 г.). По данным литературных источников, показатели удовлетворительных результатов ревизионных операций при ДДЗП варьируют от 15 до 83,9% [4]. Рост хирургической активности в лечении деформирующих дорсопатий и поражений межпозвонковых дисков с радикулопатией (M40–M43, M51.1 по МКБ-10) и, как следствие, увеличение числа пациентов с рецидивом болевого синдрома и функциональными неврологическими нарушениями в отдаленном периоде привели к появлению собирательного понятия – синдром оперированного позвоночника (СНОП), дословно – синдром неудачно оперированного позвоночника (failed back surgery syndrome – FBSS), в последующем, в 2019 г., Международная ассоциация по изучению боли (IASP) рекомендовала следующее название – «хроническая боль после операций на позвоночнике», которая, по данным авторитетных исследователей, развивается в 25–61% случаев [15, 2]. СНОП чаще связывали с погрешностями выполнения хирургического вмешательства, рецидивами грыжи дисков и возникавшей нестабильностью позвоночного столба [10, 7]. В то же время у трети оперированных пациентов причиной возникновения болевого синдрома был развивавшийся в области операционного вмешательства эпидуральный фиброз (ЭФ), который верифицировали как при эпидуроскопии, так и при повторных операциях [3, 14, 25]. Частота ЭФ в структуре причин FBSS достигает 24–60% [13]. ЭФ формируется вокруг корешковой воронки и дурального мешка в результате преобразования раневого детрита, заполняющего эпидуральное



Количество пролеченных и оперированных пациентов с ДДЗП в Республике Беларусь
Number of treated and operated patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine
in neurosurgical hospitals of healthcare institutions of the Republic of Belarus

пространство после удаления грыжи диска, в соединительную ткань. Фиброзный рубец раздражает нервные корешки, нарушает их кровоснабжение, создает натяжение твердой мозговой оболочки (ТМО) спинного мозга, усиливает дегенеративные и гипертрофические изменения в фасеточном суставе, что приводит к рецидиву болевого синдрома в поясничной области и нижней конечности. Для уменьшения интенсивности болевого синдрома осуществляли введение в эпидуральное пространство опиоидов, баклофена, электрическую стимуляцию нервных структур позвоночника, а также выполняли повторные хирургические вмешательства [8, 30, 19, 24]. Патогенетически обоснованным методом профилактики ЭФ стало создание барьера между ТМО и подлежащими тканями [16, 17]. Использованная для этих целей у животных амниотическая мембрана (АМ) значительно уменьшала рост соединительной ткани в операционной ране [11, 22]. В мировой литературе обнаружено лишь несколько публикаций врачей-специалистов о применении АМ у пациентов после хирургического лечения компрессионных форм дорсопатий поясничного отдела позвоночника [26, 6]. В нейрохирургической практике аллотрансплантат амниотической мембраны (ААМ) не использовался.

■ ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА

Клинические симптомы СНОП включают локализованную болезненность, мышечные спазмы, ощущение тяжести, онемения и слабости в нижних конечностях, хроническую боль в спине, ногах, ограниченность движений в поясничном позвоночнике. Боль может быть тупой или острой, ноющей, жгучей, постоянной, непрерывной или периодической, а уровень болевого синдрома значительно варьирует у разных людей и зависит от изменения положения их тела. Диагностика СНОП предполагает изучение клинических проявлений заболевания, выявление конкретных причин развития СНОП, характеристику психологического статуса пациента, а также оценку результатов нейровизуализации (компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ)) [15]. МРТ с внутривенным усилением гадолинием пояснично-крестцового отдела позвоночника позволяет дифференцировать послеоперационный эпидуральный фиброз от остатков грыжи межпозвонкового диска. По данным Lee Y.S. (2009), выявляемое при МРТ набухание корешка нерва коррелировало с рецидивными или остаточными симптомами заболевания у 83,7% пациентов. Эта связь усиливалась при наличии утолщенного нервного корешка и рецидиве грыжи диска. При отеком корешка нерва его объем увеличивался до 87%. При наличии СНОП на МРТ выявляли стеноз фораминального отверстия, дискоз, псевдоменингоцеле или локальную послеоперационную инфекцию. По данным МРТ, имелаась корреляция интенсивности послеоперационной боли с выраженностью рубцевания [21].

Многие годы отечественные и зарубежные специалисты считали, что основными причинами СНОП являются: неправильный отбор пациентов для операции, неправильная интерпретация диагностических данных, неверный выбор метода хирургического лечения, ошибки, допущенные во время операции, рецидив патологии. Однако в последнее десятилетие показано, что в 20–45% случаев СНОП вызван развитием послеоперационного ЭФ [29]. Патогенез СНОП обусловлен поражением структурных (кости, связки, межпозвонковые диски, фиброз, послеоперационные эпидуральные рубцы, нервные корешки, чувствительные ганглии и спинной мозг)



и неструктурных элементов позвоночного столба [10]. Среди структурных факторов развития СНОП преобладают: эпидуральный фиброз (36%), фораминальный стеноз (29%), псевдоартроз (14%), рецидив грыжи межпозвонкового диска (12%). К неструктурным факторам патогенеза СНОП относят различные послеоперационные локальные изменения: воспаление, повышенную чувствительность первичных сенсорных нейронов или нейронов в задних корешках, активацию глиальных клеток и психогенные факторы [29].

Формирование фиброза и спаек является естественным процессом реконструкции и заживления ран, направленным на защиту целостности тканей и органов после их повреждения, в том числе при хирургических вмешательствах на позвоночнике [3, 24, 29]. Он реализуется в 3 последующих этапа. Фаза I длится в течение первых 3–5 послеоперационных дней и проявляется местной реакцией с высвобождением большого количества воспалительных факторов, хемокинов и факторов роста (интерлейкина-1 (IL-1), IL-6, фосфолипазы A2, трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1)). Эти воспалительные реакции вызывают агрегацию фибробластов, мастоцитов, макрофагов и эндотелиоцитов. Фибробласты могут возникать из параспинальной мускулатуры, желтой связки, задней продольной связки и фиброзного кольца. Фаза II обычно длится 2–3 недели после операции. Активированные фибробласты размножаются и дифференцируются в миофибробласты, создавая условия для синтеза экстрацеллюлярного матрикса и фиброза твердой мозговой оболочки. Фаза III длится 1 месяц, в течение которого в тканях обнаруживают IL-1, IL-6, PA2, фосфолипазу A2, TGF- β 1. В послеоперационной ране развивается соединительная ткань, которая трансформируется в рубец. Прогрессирующие грануляции в фиброзном кольце и окружающих мышцах ускоряют формирование рубцово-спаечного процесса ТМО с последующим ее натяжением и растяжением нервных корешков. Нарушение их кровоснабжения и возникающая обструкция эпидуральных вен увеличивают отек корешков [14, 25, 30, 19]. Сформированный рубцовый конгломерат называют постламиноэктомной мембраной [29]. Возникающий в результате ее формирования болевой синдром усиливается повышением возбудимости нейронов спинномозгового ганглия и задних рогов спинного мозга. Локальные патофизиологические изменения возникают уже во время интраоперационного извлечения пульпозного ядра. Дегенеративные изменения и гипертрофия фасеточного сустава ограничивают подвижность структур позвоночника. Развитие эпидурального фиброза увеличивает хирургические сложности при повторных операциях и риски их осложнений.

■ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Консервативные методы лечения включают фармакологическую терапию, физиотерапевтические методы и психотерапию. Несмотря на то что нестероидные противовоспалительные препараты используются в качестве препаратов первой линии для облегчения хронической боли в пояснице, они оказывают лишь ограниченное терапевтическое действие на корешковую боль. Миорелаксанты, антидепрессанты и противосудорожные лекарственные препараты используются с успехом у ограниченного числа пациентов с проявлением СНОП. Опиоиды могут иметь краткосрочную анальгетическую эффективность при хронической боли в спине, но их долгосрочная эффективность и безопасность у пациентов остаются под вопросом.

С учетом сложности патогенеза и течения FBSS часто требуется ревизионная операция, которая может включать в себя различные хирургические вмешательства. Тип и объем операции в значительной степени зависят от основной проблемы. Наиболее распространенными сценариями, требующими проведения ревизионной операции, являются рецидив грыжи диска и развитие ЭФ. Повторная хирургия является сложной в практике врача-нейрохирурга, так как рубцы, возникшие после предыдущей операции, значительно мешают хирургу различать анатомические плоскости и невральные структуры. В связи с этим повышается на порядок риск возникновения инфекции и повреждения нервов или сосудов, поэтому такие операции должны выполняться опытными нейрохирургами.

Choi E. с соавторами разработали и предложили метод введения рентеноконтрастного катетера в эпидуральное пространство позвоночника и дальнейший лизис рубцовых спаек путем введения гиалуронидазы, стероидов и солевых растворов. Для уменьшения болевого синдрома применяли опиоиды и баклофен. Среди 120 пролеченных пациентов уменьшение боли отмечено в 50% наблюдений и улучшение неврологических функций в 40% случаев [8].

При неэффективности хирургического лечения и определении нейропатического характера болевого синдрома пациентам назначается консервативное лечение согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики, Беларусь от 07.09.2022 г. № 96 «Фармакотерапия основных патологических симптомов (синдромов) при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам (взрослое население) в стационарных, амбулаторных условиях и на дому».

В последние 2 десятилетия нейромодуляция спинного мозга и дорзальных корешковых ганглиев посредством хирургически имплантированных устройств приобретает у врачей-специалистов все большую популярность [30]. SCS является методикой выбора лечения пациентов с хроническими тяжелыми болевыми вертеброгенными синдромами при отсутствии эффективной хирургической альтернативы, особенно при нейропатическом характере болевого синдрома.

■ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика СНОП направлена на предупреждение эпидуральных сращений и декомпрессию корешков путем применения лекарств и биоматериалов с целью уменьшения воспаления, сращений и фиброза, а также изменения нейрональной чувствительности. Позднее возникла необходимость в разработке методов предотвращения развития эпидурального фиброза и рубцовых сращений в месте оперативного вмешательства путем создания механического барьера между ТМО и подлежащими тканями [1]. Для уменьшения воспаления, адгезии, фиброза и нейрональной сенсibilизации в эксперименте на животных применяли митомицин С, дексаметазон, розовастин, гидроксикамптотecin, беватисумаб. Синтетические материалы (полиметилметакрилат, силикон) также оказывали антифиброзное действие. При этом нередко возникали ликворея, кисты, дополнительное сдавление нервных структур рубцом и миграция трансплантата. Биологические материалы (желатиновая губка Silastic-Dacron, мембраны из коллагена животных, Adcon-L, аутологичный липидный трансплантат и трансплантат сальника) ограничивали инфильтрацию фибробластов в эпидуральное пространство и адгезию твердой мозговой оболочки



в хирургической ране. В качестве герметика твердой мозговой оболочки использовался DuraSeal. При нанесении тонким слоем на нервный корешок и окружающую область DuraSeal приводил к меньшему образованию рубцовой ткани и более низкой частоте повторных операций [12].

В последнее десятилетие для предупреждения развития послеоперационного фиброза начали применять биоматериалы из тканей человека. Противоспаечная мембрана из бактериальной целлюлозы, состоящая из экзосом из мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека, не проявляла цитотоксичности, продемонстрировала профилактический эффект в отношении эпидурального фиброза после ламинэктомии в модели кролика. Барьерным материалом также послужила амниотическая мембрана (АМ), которая уменьшала воспалительную реакцию, подавляла васкуляризацию и инфекции, ограничивала рост послеоперационных грануляций, оказывала противовоспалительное и регенеративное действие и, будучи иммунопривилегированной тканью, редко отторгалась [11, 22]. В клинической практике полученные из амниона факторы роста (эпидермальный, кератоцитов и фибробластов) оказались полезными для заживления ран и уменьшения фиброза. АМ с успехом использовалась в лечении незаживающих язв на коже, при вагинальной атрезии и заболевании глаз, в абдоминальной хирургии и отоларингологии [23, 18]. У 80 пациентов с туннельными компрессионно-ишемическими невропатиями срединного и локтевого нерва изучены клинические и электронейромиографические показатели восстановления их функций после хирургической декомпрессии и окутывания АМ плода человека для предотвращения рубцово-спаечного процесса в операционной ране. Через 3–6 месяцев после операций у пациентов отмечалось снижение болевого синдрома, увеличение мышечной силы и объема двигательной активности [20]. Выполнению хирургических вмешательств у пациентов предшествовали экспериментальные морфологические исследования. Продукты из амниона в условиях эксперимента на животных (собаках, овцах, кроликах, крысах) после ламинэктомии значительно уменьшали воспалительные процессы в операционной ране и развитие эпидуральных спаек [7, 25].

В исследовании на 24 собаках после имплантации лиофилизированной и консервированной АМ не отмечалось воспалительной реакции на 1, 6 и 12-й неделе после операции поясничной ламинэктомии. К 12-й неделе АМ полностью рассасывалась [28]. Двухслойный амниотический пластырь без хориона эффективно уменьшал инфильтрацию фибробластов и прочность тканей после поясничной ламинэктомии у овец [9]. У пациентов, перенесших трансфораминальный поясничный межтеловой спондилодез с установкой на месте операции дегидратированной человеческой амниотической мембраны, при повторной операции по удалению использованных для фиксации инструментов оценивали 4 степени образования рубцовой ткани – от отсутствия спаек до необходимости их рассечения [26]. При этом отмечено благоприятное воздействие мембраны на фиброз при улучшении состояния пациентов. Результаты лечения оценивались через 3 недели, 3, 6 и 12 месяцев: у пациентов уменьшался индекс инвалидности ($P=0,00320$) и болевой синдром ($P=0,0239$). Криоконсервированная амниотическая мембрана также улучшала клинические результаты при хирургическом удалении межпозвонковых грыж [6].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причинами развития СНОП в виде тяжелого вертеброгенного болевого синдрома и функциональных неврологических нарушений остаются ненадлежащее выполнение техники операций, рецидив патологии, развивающийся эпидуральный фиброз и нестабильность на оперированном сегменте. Перспективным методом профилактики ЭФ и улучшения результатов хирургического лечения СНОП является создание барьера между твердой оболочкой и подлежащими тканями в виде амниотической мембраны плода человека, которая уменьшает воспалительную реакцию, подавляет инфекции, не подвержена иммунологическому отторжению, ограничивает рост послеоперационных грануляций и минимизирует риск развития СНОП. Распространенность, медицинская, социальная и экономическая значимость дегенеративно-дистрофических поражений поясничного отдела позвоночника диктуют необходимость разработки системных подходов, основанных на прогнозировании, классифицировании и тактических лечебно-диагностических алгоритмах, направленных на улучшение результатов хирургической помощи данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Affranti A.J., Radstake T. R.D.J., Marut W. Update on biomarkers in systemic sclerosis: tools for diagnosis and treatment. *Seminars in Immunopathology*. 2015;37(5):475–487.
2. Alizadeh R, Sharifzadeh S.R. Pathogenesis, etiology and treatment of failed back syndrome. *Neurochirurgie*. 2022;68:429–431.
3. Bosscher H.A., Heavner J.E. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery. An endoscopic study. *Pain Pract*. 2010;10(1):18–24.
4. Caruso R, Pesce A, Martinez V, Wierzbicki V, Piccione E, Paolini S, Lanciano T. Assessing the real benefits of surgery for degenerative lumbar spinal stenosis without instability and spondylolisthesis: a single surgeon experience with a mean 8-year follow-up. *J Orthop Traumatol*. 2018 Jul 27;19(1):6.
5. Caruso R, Pesce A, Martinez V, Wierzbicki V, Piccione E, Paolini S, Lanciano T. Assessing the real benefits of surgery for degenerative lumbar spinal stenosis without instability and spondylolisthesis: a single surgeon experience with a mean 8-year follow-up. *J Orthop Traumatol*. 2018 Jul 27;19(1):6.
6. Chan C., Peng F. Review Article: Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Medicine*. 2011;12:577–606.
7. Chen Y.-S., Lee C.-Y, Chen S.-G. Narcotic addiction in failed back surgery syndrome. *Cell. Transplant*. 2019;28(3):239–247.
8. Choi E., Nahm F.S., Lee P.B. Evaluation of prognostic predictors of percutaneous adhesiolysis for post lumbar surgery syndrome and spinal stenosis. *Pain Physician*. 2013;16(5):531–536.
9. Cunningham B.W. An investigational study of a dual-layer, chorion-free amnion patch as a protective barrier following lumbar laminectomy in a sheep model. *J. Tissue Eng. Regen Med*. 2019;13(9):1664–1667.
10. Daniell J.R., Osti O.L. Failed back surgery syndrome. *Asian Spine Journal*. 2018;12(2):372–379.
11. Duerr R.A., Ackermann J., Gomoll A.N. Amniotic-derived treatment and formulation. *Clin. Sports Med*. 2019;38(1):45–59.
12. Esposito F, Angileri FF, Kruse P, Cavallo LM, Solari D, Esposito V, Tomasello F, Cappabianca P. Fibrin Sealants in Dura Sealing: A Systematic Literature Review. *PLoS One*. 2016 Apr 27;11(4):e0151533. doi: 10.1371/journal.pone.0151533. Erratum in: *PLoS One*. 2017 Apr 6;12(4):e0175619. PMID: 27119993; PMCID: PMC4847933. doi: 10.1371/journal.pone.0175619
13. Fransen P. Safety of carboxymethylcellulose/polyethylene oxide for the prevention of adhesions in lumbar disc herniation—consecutive case series review. *Ann Surg Innov Res*. 2008;2:2. doi: 10.1186/1750-1164-2-2
14. Fritsch E.W., Heisel J., Rupp S. The failed back surgery syndrome. *Spine*. 1996;21(5):626–633.
15. Guyer R.D., Patterson M., Ohnmeiss D.D. Failed back surgery syndrome. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2006;14(9):534–543.
16. Hieb L.D., Stevens D.L. Spontaneous postoperative cerebrospinal fluid leaks following application of antiadhesion barrier gel. *Spine*. 2001;26(7):748–751.
17. Jacob A., Faddis B.T., Chole R.A. MeroGel hyaluronic acid sinonasal implants, osteogenic implantation. *Laryngoscope*. 2002;112(1):37–42.
18. Jirsova K., Jones G.L. A Amniotic membrane in ophthalmology. *Cell and Tissue banking*. 2017;18:193–204.
19. Kayaoglu C.R., Calicoglu C., Binner S. Re-operation after lumbar disc surgery. *J. Int. Med. Res*. 2003;31:318–323.
20. Korotkevich E.A., Nechipurenko N.I., Rachmonov E.Sh., Trushel N.A. The modern possibilities to increase effectiveness of surgical treatment of tunnel neuropathy of upper extremities. *Meditsinskie novosti*. 2025;1:37–41. (in Russian)
21. Lee YS, Choi ES, Song CJ. Symptomatic nerve root changes on contrast-enhanced MR imaging after surgery for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 May;30(5):1062–7. doi: 10.3174/ajnr.A1497. Epub 2009 Feb 12. PMID: 19213822; PMCID: PMC7051667.
22. Mamede A.C., Carvalho M.J., Abrantes A.M. Amniotic membrane. From structure and functions to clinical applications. *Cell and Tissue Research*. 2012;349:447–458.
23. Niknejad H., Peirovi H., Jordani M. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *European Cells and Materials*. 2008;15:88–99.
24. Ozer A.F., Oktenoglu Y., Sasani M. Preserving the ligamentum flavum in lumbar discectomy. *Neurosurgery*. 2006;59:126–133.
25. Samy A.M., Hardy R.W. Epidural fibrosis and the failed back surgery syndrome. *Neural. Res*. 1999;21(1):5–8.
26. Sebaaly A., Lahoud M.J., Rizkallah M. Etiology, evaluation and treatment of failed back surgery syndrome. *Asian Spine Journal*. 2018;12(3):574–585.
27. Sivasubramaniam V., Patel H., Ozdemir B. Trends in hospital admissions and surgical procedures for degenerative lumbar spine disease in England: a 15-year time series study. *BMJ*. 2015;5: article ID e009011.
28. Tao H., Fan H. Implantation of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesions. *Eur. Spine J*. 2009;18:120201212.
29. Wu Q, Cui X, Guan L, Zhang C. Chronic pain after spine surgery. *J. Orthopaed. Trans*. 2023;42:147–159.
30. Yildirim H.U., Akbas M. Percutaneous and endoscopic adhesiolysis. *Agri*. 2021;33(3):129–141.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.4.049>



Мирзоян А.Р.¹✉, Чернуха Т.Н.¹, Миронова О.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

² ООО «Детский центр ДИНАМИКА», Минск, Беларусь

Тикозные расстройства у детей и подростков: современные подходы к поведенческой терапии и перспективы развития

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи, обзор литературы, написание текста – Мирзоян А.Р.; концепция статьи, редактирование – Чернуха Т.Н.; редактирование – Миронова О.А.

Подана: 10.09.2025

Принята: 11.12.2025

Контакты: mirzoyanaliona@gmail.com

Резюме

Тикозное расстройство (ТР) является многофакторным заболеванием, характеризующимся повторяющимися моторными и/или вокальными тиками, которые часто сопровождаются субъективным предчувствием. В последние десятилетия изменилось понимание патогенеза ТР: от психогенных концепций к современным представлениям о комплексном влиянии генетических и средовых факторов. Несмотря на многочисленные исследования, патофизиология заболевания остается недостаточно изученной, а медикаментозное лечение связано с ограниченной эффективностью и высоким риском побочных эффектов. В связи с этим особое значение приобретает поведенческая терапия, направленная на снижение выраженности симптомов и улучшение качества жизни пациентов. На сегодняшний день одним из методов с доказанной эффективностью является комплексная поведенческая психотерапия по поводу тиков (КППТ), сочетающая тренинг замещения привычки, функциональные вмешательства, психообразование и методы релаксации. Рандомизированные контролируемые исследования подтверждают эффективность КППТ у детей и подростков, при этом отмечается хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов. Альтернативными и дополнительными методами являются экспозиция с предотвращением реакции (ЭПР), когнитивно-психофизиологическая терапия, нейрофидбек и биологическая обратная связь, однако их эффективность требует дальнейшего изучения. В статье рассматриваются современные поведенческие подходы к лечению ТР, их модификации, возможности применения в телемедицине, а также перспективы сочетания с другими терапевтическими вмешательствами.

Ключевые слова: тики, тикозное расстройство, синдром Туретта, поведенческая терапия, комплексная поведенческая психотерапия по поводу тиков

Mirzoyan A.¹✉, Charnukha T.¹, Mironova O.²

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

² LLC "Children's Center DINAMIKA", Minsk, Belarus

Tic Disorders in Children and Adolescents: Modern Approaches to Behavioral Therapy and its Prospects

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept, editing, literature review, text writing – Mirzoyan A.; study concept, editing – Charnukha T.; editing – Mironova O.

Submitted: 10.09.2025

Accepted: 11.12.2025

Contacts: mirzoyanaliona@gmail.com

Abstract

A tic disorder (TD) is multifactorial condition characterized by recurrent motor and/or vocal tics, often accompanied by a subjective premonitory urge. Over the past decades, understanding of TD pathogenesis has shifted from psychogenic concepts to modern views emphasizing the combined influence of genetic and environmental factors. Despite numerous studies, the pathophysiology of TD remains insufficiently understood, and pharmacological treatment is associated with limited efficacy and a high risk of adverse effects. In this context, behavioral therapy plays a crucial role in reducing symptom severity and improving patients' quality of life. Currently, one of the evidence-based methods is the Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT), which combines habit reversal training, functional interventions, psychoeducation, and relaxation techniques. Randomized controlled trials confirm the effectiveness of CBIT in children and adolescents, with high tolerability and no adverse effects reported. Alternative and complementary approaches include exposure with response prevention (ERP), cognitive psychophysiological therapy, neurofeedback, and biofeedback, although their efficacy requires further investigation. The article reviews modern behavioral approaches to TD treatment, their modifications, opportunities for use in telemedicine, and future prospects for combining CBIT with other therapeutic interventions.

Keywords: tics, tic disorder, Tourette syndrome, behavioral therapy, comprehensive behavioral intervention for tics

■ ВВЕДЕНИЕ

Тикозное расстройство (ТР) – это многофакторное заболевание, проявляющееся повторяющимися, быстрыми и неритмичными движениями или вокализациями (моторными и/или вокальными тиками), часто сопровождающееся субъективным предчувствием тика [1]. Первые описания тиков относятся к XVII–XIX векам, когда Жан-Марк Гаспар Итар и другие врачи отмечали у пациентов сочетание моторных и вокальных тиков, включая копролалию [2]. В 1885 году Жорж Жиль де ла Туретт представил серию клинических наблюдений и выделил синдром Туретта как самостоятельное заболевание [3]. По мере описания в литературе представления о его



природе изменились от психогенных концепций к современному пониманию как многофакторного расстройства с генетическими и средовыми механизмами.

Согласно DSM-5-TR, различают моторные и вокальные тики, которые, в зависимости от степени проявления, могут быть простыми или сложными. По длительности ТР выделяют транзиторные (продолжаются менее года) и хронические (сохраняются более года). К хроническим ТР, требующим динамического наблюдения и лечения, относят хроническое моторное/вокальное ТР и синдром Туретта [1].

Распространенность ТР, включая транзиторные ТР, колеблется в широких пределах – от 0,03% до 21% среди детей и подростков, хронических ТР – от 0,20% до 0,42%, а синдрома Туретта – от 0,05% до 1,1% [4]. У мальчиков заболевание встречается значительно чаще: соотношение мальчиков и девочек составляет примерно 3–4:1 [5]. Причины такого преобладания связывают с особенностями работы дофаминовых систем мозга, различиями в строении сенсомоторной коры и скорлупы, а также с влиянием половых гормонов [5, 6]. Кроме того, известно, что эстрадиол и прогестерон регулируют высвобождение дофамина и экспрессию везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа [5, 7]. Поэтому колебания гормонального фона у детей и подростков могут объяснять дебют и обострения заболевания, волнообразное течение и эпидемиологические закономерности, наблюдаемые при ТР [8].

Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день патофизиология и генетические основы ТР остаются недостаточно изученными. Заболевание считается многофакторным: роль играют как наследственность, так и условия окружающей среды. Так, более половины пациентов с синдромом Туретта (52%) имеют отягощенный семейный анамнез [5].

При терапии хронических ТР добиться полного исчезновения тиков удастся редко, а использование медикаментов может оказывать негативное влияние на развивающийся организм ребенка, поэтому главная цель лечения – не полное исчезновение симптомов, а улучшение качества жизни пациента. Это особенно важно, так как у 84,4% детей от 5 до 17 лет, получающих медикаментозную терапию для лечения ТР, имеются побочные эффекты [9]. Помимо самих тиков, дети нередко сталкиваются с проблемами в социальной адаптации, а также учебными и эмоциональными трудностями. Важно отметить, что большинство детей с ТР имеют коморбидную патологию, такую как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), тревожное и вызывающее оппозиционное расстройство, что необходимо учитывать при выборе лечения [5, 10]. В связи с этим важно использовать безопасные и эффективные способы лечения, чтобы минимизировать негативное воздействие лекарственных средств, а также улучшить качество жизни пациентов с ТР.

Отличительной чертой тиков является интероцептивное ощущение, предшествующее тик, так называемое предчувствие, или предвестник. Выделяют 2 основных типа предчувствия тиков: сенсорные ощущения (например, зуд или давление в определенных участках тела) и психические явления (например, ощущение, что «что-то не так» или «не завершено»), при этом такие ощущения нередко воспринимаются пациентом как более тягостные, чем сам тик [11]. Данная характеристика способствует подавлению тиков, позволяет дифференцировать их от других форм гиперкинезов, таких как хорей или миоклонус, а также обосновывает применение когнитивно-поведенческой терапии, также известной как когнитивно-бихевиоральная терапия, в качестве метода лечения [12].

Поведенческие подходы к терапии ТР развивались на протяжении десятилетий. Первоначальная поведенческая модель ТР, основывающаяся на представлении о тике как о привычке, была предложена Azrin N.H. и Nunn R.G. [13], позднее она была модифицирована Turpin G. [14]. В современном обзоре Fründt O. и соавт. [12] проанализировали поведенческие методы терапии тиков, классифицировав их как устаревшие, современные и перспективные. К устаревшим подходам относились психоанализ и поддерживающая психотерапия, а также метод массивированной практики. Современными методами считаются тренинг замещения привычки, комплексная поведенческая психотерапия по поводу тиков (КППТ) и экспозиция с предотвращением реакции (ЭПР). К перспективным методам относят теле- и интернет-форматы терапии, а также нейрофидбек и модуляцию вегетативной активности [15].

■ КОМПЛЕКСНАЯ ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ ПО ПОВОДУ ТИКОВ

В 2001 г. Консорциум по проблемам поведенческих наук при поддержке Ассоциации синдрома Туретта Америки (Tourette Association of America), национальной некоммерческой организации, работа которой нацелена на выявление причин, поиск методов лечения и оценку отдаленных последствий при синдроме Туретта, провел и опубликовал первое широкомасштабное исследование, доказывающее эффективность применения КППТ [16, 17].

В последние годы КППТ – специализированный протокол когнитивно-поведенческой терапии – зарекомендовала себя как эффективный подход к лечению тиков, направленный на снижение их частоты и уменьшение влияния на качество жизни. В отличие от медикаментозного лечения, КППТ не имеет побочных эффектов и направлена на активное вовлечение пациента в процесс коррекции симптомов. Терапевтический эффект КППТ подтвержден в руководствах по лечению ТР в США [18], Канаде [19] и Европе [20] и должен являться первым выбором для терапии данной патологии [10]. При этом групповые занятия КППТ менее эффективны по сравнению с индивидуальными в очном или онлайн-формате посредством телемедицины [21].

В настоящее время КППТ сочетает в себе 2 научно обоснованные практики: тренинг замещения привычки (ТЗП) для устранения связи между предчувствием и тикоидным гиперкинезом (ТГ) и функциональное вмешательство для выявления и устранения влияния факторов окружающей среды, связанных с возникновением ТГ [22]. Также КППТ включает методы релаксации и психообразование. ТЗП был разработан Azrin и соавт. в 1973 году. Данный метод включает в себя тренировку осознанности, направленную на распознавание тиков и связанных с ними предчувствий, и тренировку конкурирующей реакции, во время которой подбирается и отрабатывается физически несовместимое с тиком действие, способное предотвратить его выполнение. Терапия строится поэтапно: сначала составляется иерархия текущих тиков по степени выраженности, после чего лечение начинается с наиболее значимого тика [23]. Пациент учится своевременно распознавать его возникновение, а затем применять конкурирующую реакцию, которую продолжает практиковать и вне сеансов. Таким образом, КППТ расширяет возможности ТЗП и включает дополнительные модули: тренинг релаксации, управление ситуациями и поведенческие интервенции, основанные на функциональном анализе, с целью устранения факторов, провоцирующих тики.



В одном из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающем эффективность КППТ у детей в возрасте от 9 до 17 лет, с участием 126 пациентов 61 пациент получал 8 сеансов поведенческой терапии в течение 10 недель, в то время как 65 пациентов прошли контрольное лечение, включающее поддерживающую терапию и психообразование [24]. При этом было зафиксировано значительное облегчение по Йельской глобальной шкале тяжести тиков по сравнению с контрольным лечением ($p < 0,001$) с последующим сохранением эффекта у 87% пациентов в течение 6 месяцев после окончания лечения.

Shou S. и соавт. в 2022 году опубликовали метаанализ, включающий 12 РКИ с участием 536 пациентов с ТР, прошедших различные формы КППТ [21]. Результаты показали, что КППТ оказывает значительное влияние на снижение общего балла по Йельской глобальной шкале тяжести тиков, а также эффективно уменьшает выраженность моторных тиков. Однако на вокальные тики терапия практически не влияет, что подчеркивает необходимость разработки новых вмешательств по отношению к вокальным тикам.

Психообразование как неотъемлемая часть лечения пациентов с ТР помогает пациенту и его близкому окружению понять природу и проявление симптомов ТР, предоставляет соответствующие возрасту объяснения заболевания и сопутствующих коморбидных расстройств, уменьшая эмоциональное напряжение и тревогу у пациентов [23, 25]. Кроме того, необходимо проводить психообразование для информирования учителей и сверстников с целью снижения стигматизации и улучшения социализации детей с ТР. Опубликовано данные о значимости применения поддерживающей терапии в комплексе с психообразованием во время медикаментозного лечения по сравнению с применением только фармакотерапии [26]. При этом применение поддерживающей терапии расширяется и включает в себя видеоматериалы [27] и стратегии телепсихообразования (онлайн-платформы, видеоконференции, мобильные приложения и другие средства электронной связи для предоставления информации и поддержки пациентов) [28]. Таким образом, рекомендуется сочетать обучение на индивидуальном уровне с распространением ресурсов, которые могут помочь педагогам, членам семьи и окружению больше узнать о хронических ТР.

Первоначально применение КППТ было ориентировано на детей с синдромом Туретта в возрасте 9–17 лет [24]. Однако с тех пор КППТ имеет много модификаций. Например, для пациентов в возрасте от 5 до 8 лет она была адаптирована с помощью «Игры наоборот» [29]. Применение образовательного DVD-диска с ТЗП рекомендовалось для личного (семейного) просмотра на дому параллельно с очной КППТ [30]. КППТ была расширена до групповых занятий [31]. Классические 8 занятий, проводимые в течение 10 недель, были сокращены до 4 сеансов, проводимых в течение 3 месяцев [32], а в некоторых случаях проводимых в течение 1 недели [33, 34]. При этом в исследованиях было описано, что все эти модификации КППТ уменьшают тики так же эффективно, как и традиционная КППТ, и увеличивают доступность КППТ в регионах, испытывающих недостаток специалистов [28].

■ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

При отсутствии возможности применения КППТ также допустимо применение ЭПР, которая применяется при ТР, обсессивно-компульсивном и тревожном расстройствах [23]. Данный метод предполагает целенаправленную тренировку

подавления тиков в течение длительного времени (профилактика реакции) с постепенным увеличением воздействия предвестников позывов и факторов окружающей среды (например, ситуаций и видов деятельности), которые могут спровоцировать тики, с целью повышения толерантности к позывам и, таким образом, уменьшения количества и выраженности тиков. При этом он не требует составления иерархии тиков – работа ведется со всеми тиками комплексно. На первом этапе ЭПР пациент учится осознанному и длительному подавлению тиков, фиксируя продолжительность с помощью секундомера и стремясь постепенно увеличивать время подавления. Затем усиливается воздействие за счет фокусировки на предчувствии и практики в разнообразных ситуациях, когда пациенту дается четкое указание продолжать сопротивляться всем тикам на протяжении всей экспозиции [23].

В 2004 году были опубликованы результаты исследования, сравнивающие применение КППТ и ЭПР у 43 пациентов с ТР и показавшие, что оба варианта лечения приводят к статистически значимым улучшениям по всем критериям оценки YGTSS ($p < 0,001$), при этом статистически значимых различий по условиям лечения или оценке тяжести зафиксировано не было ($p = 0,05$) [20].

В исследовании Andr n P. и соавт. (2021) применение психообразования и ЭПР у 46 пациентов привело к статистически значимому уменьшению выраженности тиков по Йельской глобальной шкале тяжести тиков (среднее уменьшение составило $-7,90$ балла (95% ДИ $-9,81 \dots -5,99$; $p < 0,001$) [35].

В 2016 г. O'Connor K. и соавт. опубликовали данные о применении когнитивно-психофизиологического лечения хронических ТР, направленного на коррекцию базовых сенсомоторных процессов [36]. В исследовании приняли участие 49 пациентов с синдромом Туретта и 36 с хроническими моторными тиками, которым проводилось когнитивно-психофизиологическое лечение. Терапия включала 10 последовательных этапов, реализуемых за 10 сессий: развитие осознания тиков (дневник, видеоанализ), тренировку мышечной дифференциации (нормализация сокращений и увеличение гибкости затрагиваемых тиками мышц), профилактику мышечного напряжения, выявление ситуаций с высоким/низким риском возникновения тиков, анализ связанных с ними поведенческих и когнитивных паттернов, устранение факторов, вызывающих напряжение, поведенческую и когнитивную реструктуризацию, обобщение приобретенных навыков и профилактику рецидива. В результате лечения наблюдалось значительное улучшение по шкале YGTSS ($p = 0,001$). Представленная модель описывает взаимосвязь между дезадаптивными убеждениями о тиках, предвестниками тиков, перфекционистскими чертами личности и негативными психофизиологическими последствиями, такими как повышенное мышечное напряжение в областях тела, где возникают тики [23, 36]. Однако, несмотря на описанную авторами эффективность и клиническую значимость данного подхода, в настоящее время отсутствуют РКИ для подтверждения полученных результатов.

В 2014 г. Nagai Y. и соавт. опубликовали результаты предварительного РКИ у пациентов с синдромом Туретта с использованием 30-минутных сеансов электродермальной биологической обратной связи в течение 4 недель, 3 тренировки в неделю, согласно которому использование биологической обратной связи в данной модификации сопоставимо с плацебо, однако авторы предлагают изменить терапевтический протокол, продолжительность и частоту сеансов для достижения положительного эффекта [23, 37].



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КППТ является единственным доказанным и эффективным методом лечения, однако в настоящее время требуются дополнительные исследования о сочетании данного метода с другими видами психотерапии, а также с медикаментозными, нейромодулирующими и другими методами воздействий. При неудовлетворительном эффекте от КППТ можно рассматривать другие методики поведенческих вмешательств. Несмотря на доказанную эффективность КППТ, необходимо помнить, что успех терапии напрямую зависит от мотивации, поэтому важно учитывать предпочтения каждого пациента в выборе терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., text rev. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2022. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425787
2. Newman S. J.-M.G. Itard's 1825 study: movement and the science of the human mind. *History of Psychiatry*. 2010;21(1):67–78. DOI: 10.1177/0957154X09338336
3. Lajonchere C., Nortz M., Finger S. Gilles de la Tourette and the Discovery of Tourette Syndrome: Includes a Translation of His 1884 Article. *Arch Neurol*. 1996;53(6):567–574. DOI: 10.1001/archneur.1996.00550060111024
4. Yilmaz A.Y., Jankovic J. Epidemiology of Tourette Syndrome. *Brain Sci*. 2025;15(5):426. DOI: 10.3390/brainsci15050426
5. Jones K.S., Saylam E., Ramphul K. Tourette Syndrome and Other Tic Disorders. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. [cited Year Month Day]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499958>
6. Garris J., Quigg M. The Female Tourette Patient: Sex Differences in Tourette Disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;129:261–268. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.001
7. Zachry J.E., Nolan S.O., Brady L.J., et al. Sex Differences in Dopamine Release Regulation in the Striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46:491–499. DOI: 10.1038/s41386-020-00915-1
8. Bortolato M., Frau R., Godar S.C., et al. The Implication of Neuroactive Steroids in Tourette's Syndrome Pathogenesis: A Role for 5α-Reductase? *J. Neuroendocrinol*. 2013;25:1196–1208. DOI: 10.1111/jne.12066
9. Wolicki S.B., Bitsko R.H., Holbrook J.R., et al. Treatment use among children with Tourette syndrome living in the United States, 2014. *Psychiatry Res*. 2020;293:113400. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113400
10. Pringsheim T., Okun M.S., Müller-Vahl K., et al. Practice guideline recommendations summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92(19):896–906. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007466
11. Openneer T.J.C., Tárnok Z., Bogнар E., et al. The Premonitory Urge for Tics Scale in a large sample of children and adolescents: psychometric properties in a developmental context. An EMTICS study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(10):1411–1424. DOI: 10.1007/s00787-019-01450-1
12. Fründt O., Woods D., Ganos C. Behavioral therapy for Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neural Clin Pract*. 2017;7(2):148–156. DOI: 10.1212/CNP.00000000000000348
13. Azrin N.H., Nunn R.G. Habit-reversal: a method of eliminating nervous habits and tics. *Behav Res Ther*. 1973;11:619–628. DOI: 10.1016/0005-7967(73)90119-8
14. Turpin G. The behavioural management of tic disorders: a critical review. *Adv Behav Res Ther*. 1983;5:203–245. DOI: 10.1016/0146-6402(83)90018-8
15. Kim K.M., Bae E., Lee J., et al. A Review of Cognitive and Behavioral Interventions for Tic Disorder. *Soa Chongsongyon Chongsin Uihak*. 2021;32(2):51–62. DOI: 10.5765/jkacp.200042
16. Tourette Association of America. Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT) [Internet]. [cited 23.07.2025]. Available from: <https://tourette.org/resource/cbit-brochure>
17. Chang S.W., Piacentini J., Walkup J.T. Behavioral Treatment of Tourette Syndrome: Past, Present, and Future. *Clin Psychol Sci Pract*. 2007;14:268–273. DOI: 10.1111/j.1468-2850.2007.00086.x
18. Murphy T.K., Lewin A.B., Storch E.A., et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(12):1341–1359. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.09.015
19. Steeves T., McKinlay B.D., Gorman D., et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation. *Can J Psychiatry*. 2012;57(3):144–151. DOI: 10.1177/070674371205700303
20. Verdellen C., van de Griendt J., Hartmann A., et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(4):197–207. DOI: 10.1007/s00787-011-0167-3
21. Shou S., Li Y., Fan G., et al. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Tic Disorder: A Meta-Analysis and a Literature Review. *Front Psychol*. 2022;13:851250. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.851250
22. Kohler K., Rosen N., Piacentini J. Description, Implementation, and Efficacy of the Comprehensive Behavioral Intervention for Tics as First-Line Treatment for Tourette and Other Tic Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2025;35(3):126–134. DOI: 10.1089/cap.2024.0023
23. Andrén P., Jakubovski E., Murphy T.L., et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part II: psychological interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):403–423. DOI: 10.1007/s00787-021-01845-z
24. Piacentini J., Woods D.W., Scahill L., et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(19):1929–1937. DOI: 10.1001/jama.2010.607
25. Nussey C., Pistrang N., Murphy T. How does psychoeducation help? A review of the effects of providing information about Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Care Health Dev*. 2013;39(5):617–627. DOI: 10.1111/cch.12039
26. Chistol A., Lozinschi O. The role of family psychoeducation in the management of tics and tic-related impairment in grade school children. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(1):29. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.12.052

27. Cen S.S., Yu J., Wang Q., et al. Multidisciplinary telemedicine care for Tourette syndrome: minireview. *Front Neurol.* 2020;11:573576. DOI: 10.3389/fneur.2020.573576
28. Frey J., Malaty I.A. Tourette Syndrome Treatment Updates: a Review and Discussion of the Current and Upcoming Literature. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(2):123–142. DOI: 10.1007/s11910-022-01177-8
29. Bennett S.M., Capriotti M., Bauer C., et al. Development and open trial of a psychosocial intervention for young children with chronic tics: the CBIT-JR Study. *Behav Ther.* 2020;51(4):659–669. DOI: 10.1016/j.beth.2019.10.004
30. Singer H.S., McDermott S., Ferenc L., et al. Efficacy of parent-delivered, home-based therapy for tics. *Pediatr Neurol.* 2020;106:17–23. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.015
31. Yates R., Edwards K., King J., et al. Habit reversal training and educational group treatments for children with Tourette syndrome: a preliminary randomised controlled trial. *Behav Res Ther.* 2016;80:43–50. DOI: 10.1016/j.brat.2016.03.003
32. Chen C.W., Wang H.S., Chang H.J., et al. Effectiveness of a modified comprehensive behavioral intervention for tics for children and adolescents with Tourette's syndrome: a randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2020;76(3):903–915. DOI: 10.1111/jan.14279
33. Blount T.H., Raj J.J., Peterson A.L. Intensive outpatient comprehensive behavioral intervention for tics: a clinical replication series. *Cogn Behav Pract.* 2017;25(1):156–167. DOI: 10.1016/j.cbpra.2017.02.001
34. Blount T.H., Lockhart A.L., Garcia R.V., et al. Intensive outpatient comprehensive behavioral intervention for tics: a case series. *World J Clin Cases.* 2014;2(10):569–577. DOI: 10.12998/wjcc.v2.i10.569
35. Andrén P., Wachtmeister V., Franz  J., et al. Effectiveness of Behaviour Therapy for Children and Adolescents with Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorder in a Naturalistic Setting. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2021;52(4):739–750. DOI: 10.1007/s10578-020-01098-y
36. O'Connor K., Lavoie M., Blanchet P., et al. Evaluation of a cognitive psychophysiological model for management of tic disorders: an open trial. *The British journal of psychiatry.* 2016;209(1):76–83. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.154518
37. Nagai Y., Cavanna A.E., Critchley H.D., et al. Biofeedback treatment for Tourette syndrome: a preliminary randomized controlled trial. *Cogn Behav Neurol.* 2014;27(1):17–24. DOI: 10.1097/WNN.0000000000000019



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.15.4.050>



Ващилина Т.С., Астапенко А.В.✉

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Роль саркопении в развитии функциональных нарушений при болезни Паркинсона: современный взгляд на проблему

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ващилина Т.С. – подбор материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Астапенко А.В. – концепция статьи, анализ и обработка данных, редактирование.

Подана: 13.08.2025

Принята: 21.11.2025

Контакты: av1519@mail.ru

Резюме

Болезнь Паркинсона является мультисистемным нейродегенеративным заболеванием, при котором частым и клинически значимым коморбидным состоянием выступает саркопения. Настоящий обзор представляет собой комплексный анализ современных данных о патогенезе, диагностике и подходах к коррекции саркопении при болезни Паркинсона. Полученные результаты свидетельствуют, что распространенность саркопении у данной категории пациентов значительно превышает общепопуляционный уровень. Ее развитие ассоциировано не только с усугублением двигательного дефицита и повышением риска падений, но и с прогрессированием заболевания, отягощением немоторных симптомов, повышением частоты госпитализаций, инвалидизацией и смертностью. Патогенез саркопении при болезни Паркинсона отличается сложностью и включает взаимосвязанные центральные и периферические механизмы: нейродегенерацию, нейрогенную денервацию, накопление α -синуклеина в скелетной мускулатуре, системное воспаление, эндокринную дисрегуляцию, дефицит витамина D, дисбиоз кишечника и др. Особое внимание уделяется методологическим аспектам диагностики данного состояния в соответствии с критериями EWGSOP2. Анализ терапевтических стратегий демонстрирует безусловный приоритет комбинированных физических тренировок и нутритивной поддержки, в то время как фармакологические подходы не показали значимого влияния на функциональные исходы у данной категории пациентов. Интеграция алгоритмов диагностики и комплексной коррекции саркопении в стандартные протоколы ведения пациентов с болезнью Паркинсона представляет собой необходимый шаг для разрыва порочного круга функциональных нарушений.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, саркопения, немоторные симптомы, мышечная система, функциональные нарушения

Vashchylina T., Astapenko A.✉

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Role of Sarcopenia in Functional Impairments in Parkinson's Disease: A Contemporary Perspective

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vashchylina T. – materials selecting, review of publications on the topic of the article, data analysis and processing, text writing; Astapenko A. – study concept, data analysis and processing, editing.

Submitted: 13.08.2025

Accepted: 21.11.2025

Contacts: av1519@mail.ru

Abstract

Parkinson's disease is a multisystem neurodegenerative disorder featuring sarcopenia as a frequent and clinically significant comorbidity. The review provides a comprehensive analysis of current data on the pathogenesis, diagnosis, and management of sarcopenia in Parkinson's disease. The prevalence of sarcopenia in this patient population is shown to significantly exceed that in the general population. Its onset is associated not only with the exacerbation of motor deficits and an increased risk of falls but also with disease progression, worsening of non-motor symptoms, increased frequency of hospitalizations, disability, and mortality. The pathogenesis of sarcopenia in Parkinson's disease is complicated and involves interconnected central and peripheral mechanisms, including neurodegeneration, neurogenic denervation, accumulation of α -synuclein in skeletal muscle, systemic inflammation, endocrine dysregulation, vitamin D deficiency, and gut dysbiosis, among others. Particular attention is paid to methodological aspects of diagnosing this condition according to the EWGSOP2 criteria. The analysis of therapeutic strategies demonstrates the unequivocal priority of combined physical training and nutritional support, whereas pharmacological approaches have not shown a significant impact on functional outcomes in these patients. Integrating diagnostic algorithms and comprehensive management of sarcopenia into standard protocols for Parkinson's disease patients is a necessary step to break the vicious cycle of functional impairments.

Keywords: Parkinson's disease, sarcopenia, non-motor symptoms, muscular system, functional impairments

Глобальное старение населения представляет собой одну из ключевых медико-социальных проблем XXI века, что закономерно сопровождается ростом распространенности нейродегенеративных и возраст-ассоциированных заболеваний [1]. Среди них болезнь Паркинсона (БП) занимает особое место из-за широкого спектра не только моторных, но и немоторных проявлений, существенно влияющих на прогноз и качество жизни пациентов [2]. Несмотря на то, что в основе патогенеза заболевания лежит поражение центральной нервной системы, современные данные убедительно демонстрируют, что БП является мультисистемным процессом, вовлекающим другие органы и ткани [3–5]. В связи с этим все большее внимание исследователей привлекает изучение состояния скелетно-мышечной системы,



в частности – проблема саркопении. Клиническая значимость саркопении при БП заключается в формировании порочного круга: первичные двигательные симптомы инициируют потерю мышечной массы, которая, в свою очередь, усугубляет функциональный дефицит. Учитывая, что саркопения является потенциально модифицируемым состоянием, ее своевременная диагностика и коррекция открывают новые перспективы для улучшения функциональных исходов в растущей популяции пациентов с БП.

Целью данного обзора является анализ и систематизация современных представлений о вкладе саркопении в развитие функциональных нарушений при БП, а также определение перспективных направлений для диагностики и патогенетической терапии.

Саркопения (от греч. *sarx* – «плоть» и *penia* – «недостаток») – термин, введенный И. Розенбергом в 1989 году для описания возрастной потери мышечной массы. За последние десятилетия взгляды на это состояние претерпели значительную эволюцию: от геронтологического синдрома до признания самостоятельной нозологической единицей, что подтверждено его включением в МКБ-10 под кодом M62.84 [6, 7]. Согласно консенсусу Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2, 2019 г.), саркопения определяется как прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, ассоциированное с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая падения, инвалидизацию и смертность. Ключевым нововведением данного консенсуса является определение снижения мышечной силы в качестве первичного диагностического критерия, тогда как снижение мышечной массы и физической функции рассматривается как подтверждающий параметр. Предложенный EWGSOP2 алгоритм диагностики начинается с оценки мышечной силы: выявление ее низких показателей позволяет установить вероятную саркопению (*probable sarcopenia*), тогда как для подтверждения диагноза (*confirmed sarcopenia*) требуется дополнительное выявление снижения либо мышечной массы, либо физической работоспособности [8]. Такой подход сместил акцент с количественной оценки мышечной массы на ее функциональную состоятельность, что имеет принципиальное значение для клинической практики.

Данные о распространенности саркопении при БП остаются противоречивыми: показатели варьируют от 17,2% до 55,7% в отдельных исследованиях, что может быть обусловлено различиями в диагностических критериях и характеристиках исследуемых когорт. Систематический обзор Hart et al. (2023 г.) демонстрирует, что у пациентов с БП распространенность подтвержденной саркопении достигает 31,4%, а вероятной – 66,7%, что значительно превышает общепопуляционные показатели [9]. Эти данные согласуются с результатами метаанализа, показавшего, что вероятность развития саркопении у пациентов с БП в 3 раза выше, чем в контрольной группе (ОШ 3,98). Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов старше 70 лет этот риск статистически более выражен по сравнению с пациентами моложе 70 лет, что свидетельствует о кумулятивном негативном влиянии возрастных изменений и нейродегенеративного процесса на функциональное состояние скелетных мышц [10].

Развитие саркопении у пациентов с БП ассоциировано с рядом неблагоприятных исходов. Данное патологическое состояние усугубляет функциональный дефицит, ускоряет прогрессирование заболевания, снижает качество жизни, повышает риск

падений, переломов и смертности. Саркопения отягощает немоторные симптомы, увеличивает частоту госпитализаций и способствует инвалидизации. Важно отметить, что выраженность мышечной атрофии коррелирует с продолжительностью, стадией заболевания (по шкале Хен – Яра), тяжестью двигательных нарушений и суточной дозой леводопы [11–14].

Современные данные свидетельствуют об общности патофизиологических основ БП и саркопении. Оба состояния могут рассматриваться как проявления единого системного процесса, в основе которого лежат универсальные механизмы старения и дегенерации. К числу ключевых объединяющих механизмов относятся хроническое воспаление, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, резистентность к анаболическим гормонам и др. [15, 16].

Патогенез саркопении при БП представляет собой многокомпонентный процесс, реализуемый через систему взаимосвязанных центральных и периферических механизмов.

Одним из ключевых патогенетических факторов выступает нарушение энергетического гомеостаза, формирующееся вследствие двух разнонаправленных процессов: алиментарных нарушений и гиперметаболизма. С одной стороны, дисфагия, гипосмия, депрессия и побочные эффекты терапии приводят к недостаточному потреблению белка и нутритивной недостаточности. С другой – двигательные нарушения (тремор, ригидность, дискинезии) и стимуляция леводопой секреции гормона роста значительно повышают энергозатраты, что потенцирует катаболизм мышечной ткани [11, 17, 18].

Важным звеном патогенеза выступает гипокинезия, обусловленная как моторными (брадикинезия, ригидность, постуральная неустойчивость), так и немоторными (апатия, депрессия) симптомами БП. Она формирует порочный круг: функциональные ограничения и страх падений закономерно снижают физическую активность, что приводит к прогрессирующей атрофии скелетных мышц и последующему усугублению двигательного дефицита [11, 19].

Значимый вклад в развитие мышечной атрофии вносят расстройства сна и нейроэндокринные нарушения. Дегенерация таламокортикальных путей и нарушение циркадных ритмов приводят к дисрегуляции оси «гормон роста – инсулиноподобный фактор роста-1», усилению FOXO-опосредованной деградации мышечного белка и поддержанию системного воспаления, что создает условия для преобладания катаболических процессов над анаболическими [11, 20].

К развитию саркопении при БП также приводит накопление патологически измененного α -синуклеина в скелетной мускулатуре. При этом скелетная мышца не является лишь пассивной мишенью повреждения, а может выступать источником α -синуклеина, способствуя его системному распространению через кровоток и внеклеточные везикулы, способные преодолевать гематоэнцефалический барьер. Помимо прямого токсического эффекта, патогенное влияние α -синуклеина реализуется через митохондриальную дисфункцию – локализуясь в митохондриях миоцитов, он нарушает энергетический обмен и усиливает окислительный стресс, что усугубляет процессы мышечной атрофии [11, 21, 22].

Существенную роль в патогенезе саркопении при БП играет системное воспаление, выступающее связующим звеном между нейродегенеративным процессом и мышечной атрофией. При обоих состояниях наблюдается стойкое повышение



уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и С-реактивный белок, которые формируют хронический провоспалительный фон [23]. Интерлейкин-6 нарушает митохондриальный энергетический гомеостаз и подавляет синтез мышечного белка, в то время как фактор некроза опухоли- α индуцирует продукцию активных форм кислорода и активирует убиквитин-протеасомную систему деградации белков [24, 25]. С-реактивный белок потенцирует катаболизм, подавляя ключевые анаболические пути [25]. Таким образом, цитокин-опосредованное воспаление не только усугубляет нейродегенерацию, но и напрямую нарушает мышечный гомеостаз, создавая условия для прогрессирования как БП, так и саркопении [11].

К числу значимых аспектов патогенеза относятся нейрогенные нарушения, проявляющиеся снижением количества функционирующих двигательных единиц, что объективно подтверждается снижением индекса MUNIX у 75% пациентов с мышечной атрофией [26]. В основе этого процесса лежит дегенерация мотонейронов и накопление α -синуклеина в пресинаптических терминалях с нарушением высвобождения ацетилхолина и функции нейромышечных синапсов [27]. Данные изменения ведут к селективной потере быстрых (тип II) двигательных единиц и нарушению внутриклеточного кальциевого гомеостаза. Дисрегуляция кальциевого обмена не только снижает силу и скорость мышечного сокращения, но и потенцирует митохондриальную дисфункцию, создавая дополнительные условия для активации катаболизма [11, 28].

Существенный вклад в формирование катаболического фона, благоприятствующего развитию саркопении, вносят эндокринные нарушения, которые являются частым спутником БП. Дегенеративный процесс затрагивает ключевые структуры нейроэндокринной регуляции. Характерным и клинически значимым проявлением гормонального дисбаланса служит дефицит тестостерона, частота которого у пациентов с БП достигает 47%, что приблизительно вдвое выше, чем в общей популяции пожилых людей [29]. Андрогенный дефицит создает прямые предпосылки для потери мышечной массы, поскольку тестостерон играет ключевую роль в поддержании анаболических процессов в скелетной мускулатуре. Экспериментальные данные подтверждают, что коррекция этого дефицита подавляет экспрессию ключевых маркеров мышечного катаболизма, таких как Atrogin-1, MuRF1, Musa1 и миостатин, и способствует улучшению функционального состояния мышц [11, 30].

Картина патогенеза саркопении при БП была бы неполной без учета роли дефицита витамина D, который выступает значимым модифицируемым фактором ее возникновения. В мышцах витамин D выполняет две ключевые функции: стимулирует синтез белка через AMPK-сигнальный путь и подавляет его распад, блокируя FOXO-опосредованный катаболизм [31]. При его недостатке равновесие смещается в сторону активации убиквитин-протеасомной системы и прогрессирующей потери мышечной ткани. Клинические наблюдения подтверждают, что у пациентов с БП и низким уровнем витамина D потеря мышечной массы более выражена, а его восполнение ассоциировано с улучшением функциональных показателей [11, 32].

Нарушение метаболизма фосфатов может выступать связующим звеном между нейродегенерацией и саркопенией: их избыток ассоциирован с эктопической кальцификацией базальных ганглиев и напрямую индуцирует потерю белка в миотубах, способствуя мышечной атрофии [11, 33].

Ось «кишечник – мышцы – мозг» представляет собой важное звено патогенеза саркопии у пациентов с БП. При обоих состояниях наблюдается характерный кишечный дисбиоз с уменьшением численности бутират-продуцирующих бактерий. Дефицит бутирата нарушает механизмы внутриклеточного очищения, способствуя накоплению α -синуклеина и усилению нейровоспаления. Одновременно бутират напрямую воздействует на скелетные мышцы, подавляя синтез мышечного белка и активируя его распад. Экспериментально доказано, что восстановление уровня бутирата увеличивает мышечную массу и замедляет атрофию, открывая новые возможности терапии через модуляцию микробиоты [11, 34, 35].

Таким образом, патогенез саркопии при БП представляет собой сложную, многоуровневую систему, интегрирующую центральные и периферические механизмы. Взаимодействие нейродегенеративных процессов, эндокринных нарушений, дефицита витамина D, дисрегуляции фосфатного обмена и кишечного дисбиоза создает условия для прогрессирующей потери мышечной массы и функции. Понимание этих взаимосвязей открывает перспективы для разработки патогенетически обоснованных подходов к диагностике и комплексной терапии данного патологического состояния.

Диагностика саркопии при БП сопряжена со значительными методологическими трудностями, в первую очередь обусловленными феноменом взаимной маскировки симптомов, затрудняющим разграничение между двигательными проявлениями БП и признаками снижения мышечной силы и функции.

Для решения этой диагностической проблемы требуется комплексный подход, основанный на последовательном использовании комбинации объективных методов исследования. Ключевым аспектом является применение алгоритмов, разработанных консенсусом EWGSOP2, предусматривающих отдельную оценку мышечной силы, массы и физической работоспособности [8].

В соответствии с данным алгоритмом вначале проводится скрининг риска саркопии. При наличии жалоб на мышечную слабость, трудности при вставании со стула, непреднамеренную потерю массы тела, учащение падений в качестве стандартизированного инструмента скрининга рекомендуется опросник SARC-F, валидированный для использования в условиях первичного звена здравоохранения. Он включает 5 вопросов, оценивающих ограничения в силе, ходьбе, подъеме со стула, подъеме по лестнице и частоте падений, и обладает высокой специфичностью, что позволяет эффективно выявлять пациентов, требующих дальнейшего углубленного обследования [8, 11, 36].

Следующим этапом диагностического алгоритма является оценка мышечной силы. Наиболее простым и широко применяемым методом служит кистевая динамометрия. Измерение силы сжатия с помощью кистевого динамометра является хорошо стандартизированной процедурой [8]. Низкие показатели силы хвата служат мощным предиктором неблагоприятных исходов, включая функциональные ограничения, увеличение продолжительности госпитализации и смертность [37, 38]. При интерпретации результатов у пациентов с БП необходимо учитывать асимметричность двигательных симптомов, поэтому измерение силы сжатия кистевого динамометра рекомендуется проводить на обеих руках и в дальнейшем анализе учитывать показатель более сильной конечности [11, 39].



В случаях, когда кистевая динамометрия невозможна из-за патологических изменений суставов кисти, в качестве альтернативы может использоваться тест вставания со стула (оценивается время, затрачиваемое пациентом на пятикратное вставание со стула без помощи рук), который служит косвенным показателем силы мышц нижних конечностей и сочетает в себе оценку как силы, так и выносливости [8, 40].

Следующим ключевым этапом диагностики является оценка мышечной массы. В настоящее время не существует универсального метода, сочетающего высокую точность, доступность и экономическую эффективность для широкого применения. «Золотым стандартом» неинвазивной оценки считаются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющие с высокой точностью определить объем и поперечную площадь сечения мышц. Однако их применение в рутинной практике ограничено из-за высокой стоимости, стационароориентированности и отсутствия универсальных пороговых значений для диагностики саркопении [11, 41].

Наибольшее распространение в клинической практике и исследованиях получила двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) как метод, сочетающий достаточную точность с относительной доступностью. Ее ключевое преимущество – возможность быстрого и воспроизводимого неинвазивного измерения общей массы мышечной ткани тела или аппендикулярной массы скелетных мышц. Вместе с тем метод имеет ряд ограничений, к которым относятся зависимость результатов от гидратационного статуса пациента, отсутствие портативности и вариабельность результатов при использовании аппаратов разных производителей [8, 11, 42, 43].

Биоимпедансный анализ представляет собой доступную, быструю и портативную методику оценки мышечной массы, не связанную с радиационным воздействием. Принцип метода основан на косвенной оценке состава тела через измерение общего электрического сопротивления тканей с последующим расчетом мышечной массы с использованием калибровочных уравнений, валидированных против эталонных методов (например, DXA) в конкретных популяциях. Ключевым ограничением биоимпедансного анализа является зависимость результатов от гидратационного статуса пациента, температуры кожи, потоотделения, наполненности мочевого пузыря и индивидуальных особенностей обмена веществ. Для повышения точности результатов рекомендуется использовать прямые показания импеданса с последующим применением перекрестно-валидированных уравнений, таких как формула Серджи, разработанная для пожилых лиц европейской популяции [8, 44, 45].

Завершающим этапом диагностического алгоритма является оценка физической работоспособности, отражающей интегративную функцию опорно-двигательного аппарата и нервной системы. Согласно рекомендациям EWGSOP2, наиболее удобным и прогностически значимым тестом для рутинной практики является измерение скорости ходьбы. Для этого применяется тест 4-метровой обычной ходьбы, при котором скорость $\leq 0,8$ м/с свидетельствует о выраженном снижении физической работоспособности и является критерием тяжелой саркопении [8, 11, 46].

Альтернативными методами служат комплексные тесты. Краткая батарея тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB), включающая оценку скорости ходьбы, равновесия и тест пятикратного вставания со стула, обладает высокой прогностической ценностью, однако ее выполнение требует больших временных затрат (≥ 10 минут), что ограничивает применение в повседневной

клинической практике [11, 47]. Тест «Встань и иди» (Timed Up and Go, TUG), измеряющий время, необходимое для подъема со стула, прохождения 3 метров, разворота и возвращения, также является валидным инструментом, поскольку он комплексно оценивает такие ключевые компоненты мышечной функции, как сила нижних конечностей (при вставании), динамическое равновесие и координация, что делает его высокочувствительным к риску падений [8].

Таким образом, при оценке физической работоспособности у пациентов с БП предпочтение следует отдавать простым и быстрым тестам, таким как измерение скорости ходьбы. Однако интерпретация результата требует особого внимания в связи с феноменом брадикинезии, который вносит основной вклад в замедление походки при данном заболевании. В связи с этим показатель скорости ходьбы у пациента с БП следует рассматривать не столько как изолированный диагностический критерий саркопении, сколько как интегральный маркер общего функционального неблагополучия, объединяющего как первичный двигательный дефицит, так и вторичное снижение мышечной массы и функции. Для повышения точности диагностики саркопении при БП целесообразно проводить динамическую оценку скорости ходьбы на фоне проводимого лечения (в период «on» и «off»). Устойчиво низкие показатели, несмотря на коррекцию дофаминергической терапии, с большей вероятностью могут указывать на существенный вклад саркопении в функциональный дефицит у пациентов с БП, и скелетная мускулатура должна рассматриваться как самостоятельная терапевтическая мишень при данной патологии.

Немедикаментозные подходы занимают центральное место в коррекции саркопении у пациентов с БП. Наиболее убедительные доказательства эффективности накоплены для дозированной физической нагрузки (особенно с отягощением), которая не только противодействует потере мышечной массы и силы, но и оказывает положительное влияние на основные двигательные симптомы заболевания. Силовые (резистентные) тренировки продемонстрировали высокую эффективность в увеличении мышечной массы: 16-недельная программа тренировок с отягощениями 3 раза в неделю приводила к увеличению площади поперечного сечения мышечных волокон II типа, увеличению силы разгибателей голени и улучшению качества жизни у пациентов с БП [48, 49].

Современные молекулярно-генетические исследования выявили, что положительные эффекты физических тренировок реализуются через сложные биохимические механизмы. Наблюдается подавление экспрессии миостатина – ключевого ингибитора мышечного роста, а также активация генов, ответственных за ремоделирование мышц и нейромышечное развитие. Особый интерес представляет способность физических нагрузок противостоять процессам денервации: тренировки снижают экспрессию маркеров денервации скелетных мышц (SCN5A, NCAM, ERBB3, MAGED1) и одновременно повышают экспрессию факторов нейропротекции (секретин, ARRБ1, AGAP2). Важно отметить, что физические нагрузки способствуют повышению экспрессии гена SPTBN1, который участвует в нейрональной дифференцировке, но ингибируется α-синуклеином, что открывает новые перспективы для понимания механизмов взаимодействия между мышечной и нервной системами при БП [49, 50].

Практическая реализация тренировок должна учитывать нейродегенеративную природу БП. Оптимальные результаты демонстрируют комбинированные программы,



включающие, наряду с силовыми упражнениями, компоненты баланс-тренинга и аэробной нагрузки. Такой подход позволяет не только стимулировать мышечный анаболизм, но и целенаправленно воздействовать на постуральную неустойчивость и кардиореспираторную выносливость, что особенно актуально для пациентов с БП [48]. Таким образом, регулярная физическая активность в долгосрочной перспективе способна играть ключевую роль в поддержании мышечного здоровья, а также в профилактике и лечении саркопении.

Неотъемлемым компонентом коррекции саркопении у пациентов с БП является оптимизация питания, выходящая за рамки простого обеспечения энергетических и пластических потребностей организма. Современный подход предполагает использование нутритивных стратегий, модулирующих патогенетические механизмы, общие для нейродегенеративного процесса и мышечной атрофии.

Основополагающие принципы нутритивной поддержки включают обеспечение адекватной калорийности рациона (24–36 ккал/кг/сут) и ежедневное потребление белка из расчета 0,8–1,2 г/кг/сут. Принципиальное значение имеет качество белка – предпочтение следует отдавать источникам с полноценным аминокислотным профилем, высокой биодоступностью и достаточным содержанием лейцина, являющегося ключевым стимулятором мышечного белкового синтеза. Для преодоления возрастной анаболической резистентности рекомендуется распределять суточную норму белка равномерно на 3–4 приема пищи, обеспечивая поступление не менее 25–30 г высококачественного протеина за один прием [11, 51].

Важнейшим направлением нутритивной коррекции является устранение дефицита витамина D, выступающего независимым патогенетическим фактором саркопении. Учитывая эндемический характер дефицита и ключевую роль витамина D в регуляции мышечного метаболизма, обязательным компонентом терапии является его назначение в дозе не менее 800–1000 МЕ/сут. Плейотропные эффекты витамина D реализуются через регуляцию экспрессии генов клеточного цикла, стимуляцию дифференцировки миобластов и защиту от клеточного старения. Данные исследований демонстрируют синергизм витамина D с лейцином в отношении стимуляции синтеза мышечного белка, что способствует улучшению функционального состояния мышц [11, 37].

Помимо физических упражнений и нутритивной поддержки, существенное влияние на состояние скелетной мускулатуры оказывает обеспечение адекватного сна, критически важного для процессов мышечного восстановления. Следование рекомендации по продолжительности сна 7–8 часов в сутки приобретает особое значение для пациентов с БП, у которых нарушения сна относятся к частым немоторным проявлениям заболевания. Для лиц, страдающих инсомнией, применение соответствующих лекарственных средств может способствовать нормализации структуры сна, что вносит вклад в улучшение восстановительных процессов и функционального состояния мышц [52].

Несмотря на то что основой лечения саркопении остаются силовые тренировки и нутритивная поддержка, интерес к фармакологическим подходам постоянно растет. Это связано с тем, что применение нефармакологических вмешательств ограничено у ослабленных, полиморбидных пациентов. В настоящее время ни один препарат не одобрен регуляторными органами FDA (Food and Drug Administration) и EMA (European Medicines Agency) для лечения саркопении, однако активные исследования в этой области позволяют выделить ряд перспективных мишеней и молекул [53].

Ключевой вывод современных клинических исследований заключается в том, что улучшение отдельных компонентов саркопении (таких как мышечная масса или сила) под влиянием фармакотерапии далеко не всегда сопровождается клинически значимым улучшением физической работоспособности. Например, терапия тестостероном и селективными модуляторами андрогенных рецепторов демонстрирует устойчивое увеличение мышечной массы и силы, однако их влияние на функциональные тесты (скорость ходьбы, SPPB-тест) остается незначительным или неубедительным, а вопросы долгосрочной безопасности, особенно в контексте сердечно-сосудистых рисков, требуют дальнейшего изучения [53, 54]. Это ставит под сомнение целесообразность таких вмешательств, так как конечной целью лечения саркопении является именно предотвращение функциональных ограничений и связанных с ними неблагоприятных исходов [55].

Другим перспективным направлением являлась разработка ингибиторов миоSTATина, таких как бимагумаб. Подавление пути миоSTATина/активина действительно приводит к значительному приросту мышечной массы, однако обнадеживающие результаты первоначальных исследований фазы 2 [56] не нашли подтверждения в крупном исследовании фазы 3, которое не выявило положительного влияния на физическую работоспособность [57]. Аналогичным образом применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, несмотря на отдельные обнадеживающие данные наблюдательных исследований [58, 59], не получило подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях как эффективная стратегия улучшения мышечной функции у пациентов с саркопенией [60, 61]. Согласно данным метаанализов, схожие негативные результаты были получены и для приема витамина D, не оказавшего устойчивого положительного влияния на мышечную функцию у пожилых людей без его выраженного дефицита [62, 63].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволяет рассматривать саркопению при БП не как случайное коморбидное состояние, а как закономерное проявление системных нарушений, имеющее общие с БП ключевые патогенетические механизмы. Сложное взаимодействие между нейродегенеративным процессом, эндокринными нарушениями, системным воспалением, дисбиозом кишечника и периферическим накоплением α -синуклеина запускает порочный круг: нейродегенерация создает предпосылки для мышечной атрофии, а саркопения, в свою очередь, усугубляет функциональный дефицит и ухудшает прогноз заболевания.

Полученные результаты подчеркивают необходимость проведения активного скрининга и комплексной диагностики саркопении у всех пациентов с БП, с обязательным учетом феномена взаимной маскировки симптомов и использованием алгоритмизированного подхода Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2). Стратификация риска должна стать неотъемлемой частью стандартного неврологического обследования.

В лечении данного состояния неоспоримый приоритет сохраняется за персонализированными немедикаментозными стратегиями, включающими комбинированные физические тренировки и нутритивную поддержку, направленные на преодоление анаболической резистентности. Низкая эффективность существующих терапевтических стратегий, не способных трансформировать прирост мышечной массы



в улучшение функции, диктует необходимость поиска новых подходов, нацеленных на преодоление разрыва между морфологическими и функциональными исходами.

В настоящее время можно определить два основных перспективных направления коррекции саркопении у пациентов с БП. Первое – это персонализированный подход, основанный на определении индивидуального профиля нарушений (с преобладанием воспаления, эндокринных расстройств, дисбиоза, денервации и др.) для целевой коррекции ключевых звеньев патогенеза. Второе – разработка комбинированных стратегий, в рамках которых лекарственные препараты (например, ингибиторы миостатина, модуляторы микробиоты и др.) будут применяться не изолированно, а в сочетании с индивидуально подобранными программами физической активности и нутритивной поддержки, что позволит преодолеть разрыв между приростом мышечной массы и улучшением функциональных исходов.

Таким образом, интеграция диагностики, профилактики и комплексной коррекции саркопении в стандартные алгоритмы ведения пациентов с БП представляет собой необходимый и перспективный шаг для разрыва порочного круга функциональных нарушений и улучшения качества жизни данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kanev A., Kobyakova O., Kurakova N., et al. Population ageing and national healthcare systems sustainability. A review of world practices. *National Health Care (Russia)*. 2023;4(4):5–13. doi: 10.47093/2713-069X.2023.4.4.5-13 (in Russian)
2. Shipilova N., Titova N., Katunina E. The problem of non-motor symptoms of Parkinson's disease and the effect of dopaminergic therapy on their correction. *RMJ*. 2018;4(II):85–90. (in Russian)
3. Chechetkin A., Moskalenko A., Fedotova E., et al. Ultrasound imaging of vagus nerves in patients with Parkinson's disease. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2021;6:54–60. (in Russian)
4. Schrag A., Bohlken J., Dammert L., et al. Widening the Spectrum of Risk Factors, Comorbidities, and Prodromal Features of Parkinson Disease. *JAMA Neurology*. 2023;80(2):161–171. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.3902
5. Borozdenko D., Bogorodova V., Kiseleva N., et al. Parkinson's disease: epidemiology and pathogenesis. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2021;27(2):183–194. (in Russian)
6. Rosenberg I.H. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *The Am. J. of Clin. Nutr.* 1989;50(5):1231–1233.
7. Grigorieva I., Raskina T., Letaeva M., et al. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):105–116. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116 (in Russian)
8. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
9. Hart A., Cordova-Rivera L., Barker F., et al. The prevalence of sarcopenia in Parkinson's disease and related disorders- a systematic review. *Neurol Sci*. 2023;44(12):4205–4217. doi: 10.1007/s10072-023-07007-0
10. Ponsoni A., Sardeli A.V., Costa F.P., et al. Prevalence of sarcopenia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs*. 2023;49:44–49. doi: 10.1016/j.gerinurse.2022.11.006
11. Gui M., Lv L., Hu S., et al. Sarcopenia in Parkinson's disease: from pathogenesis to interventions. *Metabolism*. 2025;169:156272. doi: 10.1016/j.metabol.2025.156272
12. Peball M., Mahlknecht P., Werkmann M., et al. Prevalence and associated factors of sarcopenia and frailty in Parkinson's disease: A Cross-sectional study. *Gerontology*. 2019;65(3):216–228. doi: 10.1159/000492572
13. Lima D.P., de Almeida S.B., Bonfadini J.C., et al. Clinical correlates of sarcopenia and falls in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2020;153:e0227238. doi: 10.1371/journal.pone.0227238
14. Yazar T., Yazar H.O., Zayimoğlu E., et al. Incidence of sarcopenia and dynapenia according to stage in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2018;39(8):1415–1421. doi: 10.1007/s10072-018-3439-6
15. Cai Y., Feng F., Wei Q., et al. Sarcopenia in Patients With Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021;12:598035. doi: 10.3389/fneur.2021.598035
16. Zhukova N., Matveeva M., Kazantseva P., et al. Sarcopenia as a non-motor symptom of Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2024;124(9):15–22. doi: 10.17116/jnevro202412409115 (in Russian)
17. De Rui M., Inelmen E.M., Trevisan C., et al. Parkinson's disease and the non-motor symptoms: hyposmia, weight loss, osteosarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1211–1218. doi: /10.1007/s40520-020- 01470-x
18. Umay E., Yigman Z.A., Ozturk E.A., et al. Is dysphagia in older patients with Parkinson's disease associated with sarcopenia? *J Nutr Health Aging*. 2021;25(6):742–747. doi: 0.1007/s12603-021-1618-2
19. Rivadeneyra J., Verhagen O., Bartulos M., et al. The impact of dietary intake and physical activity on body composition in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(6):896–903. Available at: <https://doi.org/10.1002/mdc3.13263>

20. Morena da Silva F, Esser K.A., Murach K.A., et al. Inflammation o'clock: interactions of circadian rhythms with inflammation-induced skeletal muscle atrophy. *J Physiol.* 2024;602(23):6587–6607. doi: 10.1113/JP284808
21. Sui Y-T, Bullock K.M., Erickson M.A. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides.* 2014;62:197–202. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.018
22. Matsumoto J, Stewart T, Sheng L, et al. Transmission of α -synuclein-containing erythrocyte-derived extracellular vesicles across the blood-brain barrier via adsorptive mediated transcytosis: another mechanism for initiation and progression of Parkinson's disease? *Acta Neuropathol Commun.* 2017;5(1):71. doi: 10.1186/s40478-017-0470-4
23. Tansey M.G., Wallings R.L., Houser M.C., et al. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(11):657–673. doi: 10.1038/s41577-022-00684-6
24. Li J., Yi X., Yao Z., et al. TNF receptor-associated factor 6 mediates TNF α -induced skeletal muscle atrophy in mice during aging. *J Bone Miner Res.* 2020;35(8):1535–1548. doi: 10.1002/jbmr.4021
25. Puzianowska-Kuźnicka M., Owczarż M., Wiczciorowska-Tobis K., et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun Ageing.* 2016;13:21. doi: 10.1186/s12979-016-0076-x
26. Krenovsky J-P, Botzel K., Ceballos-Baumann A., et al. Interrelation between sarcopenia and the number of motor neurons in patients with parkinsonian syndromes. *Gerontology.* 2020;66(4):409–415. doi: 10.1159/000505590
27. Yang Q., Wang Y., Zhao C., et al. A-Synuclein aggregation causes muscle atrophy through neuromuscular junction degeneration. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(1):226–242. doi: 10.1002/jcsm.13123
28. Seo M.H., Yeo S. Triadin decrease impairs the expression of E-C coupling related proteins in muscles of MPTP-induced Parkinson's disease mice. *Front Neurosci.* 2021;15:649688. doi: 10.3389/fnins.2021.649688
29. Ready R.E., Friedman J., Grace J., et al. Testosterone deficiency and apathy in Parkinson's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(9):1323–6. doi: 10.1136/jnnp.2003.032284
30. Zuo X., Bai H.J., Zhao Q.L., et al. 17 β -Trenbolone exposure enhances muscle activity and exacerbates Parkinson's disease progression in male mice. *Mol Neurobiol.* 2025;62(3):305–3066. doi: 10.1007/s12035-024-04455-3
31. Dzik K.P., Kaczor J.J. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol.* 2019;119(4):825–839. doi: 10.1007/s00421-019-04104-x
32. Muir S.W., Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(12):2291–300. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03733.x
33. Zhang Y-Y, Yang M., Bao J-F, et al. Phosphate stimulates myotube atrophy through autophagy activation: evidence of hyperphosphatemia contributing to skeletal muscle wasting in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):45. doi: 10.1186/s12882-018-0836-2
34. Lin C-H., Chen C-C., Chiang H-L., et al. Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with Parkinson's disease. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):129. doi: 10.1186/s12974-019-1528-y
35. Ticinesi A., Mancabelli L., Tagliaferri S., et al. The gut-muscle Axis in older subjects with low muscle mass and performance: A proof of concept study exploring fecal microbiota composition and function with shotgun metagenomics sequencing. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):8946. doi: 10.3390/ijms21238946
36. Malmstrom T.K., Miller D.K., Simonsick E.M. et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(1):28–36. doi: 10.1002/jcsm.12048
37. Zhukova N., Matveeva M., Kazantseva P. et al. Sarcopenia as a nonmotor symptom of Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(9):15–22. doi: 10.17116/jnevro202412409115 (in Russian)
38. Leong D.P., Teo K.K., Rangarajan S. et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet.* 2015;386(9990):266–73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62000-6
39. Vetrano D.L., Pisciotta M.S., Laudisio A., et al. Sarcopenia in Parkinson disease: comparison of different criteria and association with disease severity. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(6):523–527. doi: 10.1016/j.jamda
40. Jones C.J., Rikli R.E., Beam W.C. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70(2):113–9. doi: 10.1080/02701367.1999.10608028
41. Beaudart C., McCloskey E., Bruyère O., et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):170. doi: 10.1186/s12877-016-0349-4
42. Buckinx F., Landi F., Cesari M., et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):269–278. doi: 10.1002/jcsm.12268
43. Masanes F., Rojano I., Salva A., et al. Cut-off points for muscle mass—not grip strength or gait speed—determine variations in sarcopenia prevalence. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(7):825–829. doi: 10.1007/s12603-016-0844-5
44. Gonzalez M.C., Heymsfield S.B. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(2):187–189. doi: 10.1002/jcsm.12159
45. Reiss J., Iglseider B., Kreutzer M. et al. Case finding for sarcopenia in geriatric inpatients: performance of bioimpedance analysis in comparison to dual X-ray absorptiometry. *BMC Geriatr.* 2016;16:52. doi: 10.1186/s12877-016-0228-z
46. Bruyère O., Beaudart C., Reginster J.Y., et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: an international survey. *European Geriatric Medicine.* 2016;7(3):243–246. doi: 10.1016/j.eurger.2015.12.009
47. Welch S.A., Ward R.E., Beauchamp M.K., et al. The short physical performance battery (SPPB): A quick and useful tool for fall risk stratification among older primary care patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(8):1646–1651. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.038
48. Ernst M., Folkerts A.K., Gollan R., et al. Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1(1):CD013856. doi: 10.1002/14651858.CD013856
49. Lavin K.M., Ge Y., Sealfon S.C., et al. Rehabilitative impact of exercise training on human skeletal muscle transcriptional programs in Parkinson's Disease. *Front Physiol.* 2020;11:653. doi: 10.3389/fphys.2020.00653
50. Murphy K.T., Lynch G.S. Impaired skeletal muscle health in Parkinsonian syndromes: clinical implications, mechanisms and potential treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(5):1987–2002. doi: 10.1002/jcsm.13312
51. Robinson S., Granic A., Cruz-Jentoft A.J., et al. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. *Am J Clin Nutr.* 2023;118(5):852–64. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.08.015
52. Yang J., Jiang F., Yang M., et al. Sarcopenia and nervous system disorders. *J Neurol.* 2022;269(11):5787–5797. doi: 10.1007/s00415-022-11268-8
53. Rolland Y., Dray C., Vellas B., et al. Current and investigational medications for the treatment of sarcopenia. *Metabolism.* 2023;149:155597. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155597



54. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R., et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715–1744. doi: 10.1210/jc.2018-00229
55. Srinivas-Shankar U., Roberts S.A., Connolly M.J., et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:639–50. doi: 0.1210/jc.2009-1251
56. Rooks D., Praetgaard J., Hariry S. et al. Treatment of sarcopenia with Bimagrumab: results from a phase II, randomized, controlled. Proof-of-Concept Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(9):1988–1995. doi: 10.1111/jgs.14927
57. Rooks D., Swan T., Goswami B. et al. Bimagrumab vs optimized standard of Care for Treatment of sarcopenia in community-dwelling older adults: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2020836. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20836
58. Onder G., Penninx B.W., Balkrishnan R., et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet.* 2002;359:926–930. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08024-8
59. Gambassi G., Lapane K.L., Sgadari A., et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and digoxin on health outcomes of very old patients with heart failure. SAGE study group. Systematic assessment of geriatric drug use via epidemiology. *Arch Intern Med.* 2000;160:53–60. doi: 10.1001/archinte.160.1.53
60. Pahor M., Anton S.D., Beavers D.P. et al. Effect of losartan and fish oil on plasma IL-6 and mobility in older persons. The ENRGISe pilot randomized clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(10):1612–1619. doi: 10.1093/gerona/gly277
61. LACE study group, Achison M., Adamson S., Akpan A., et al. Effect of perindopril or leucine on physical performance in older people with sarcopenia: the LACE randomized controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13:858–871. doi: 10.1002/jcsm.12934
62. Bislev L.S., Grove-Laugesen D., Rejnmark L. Vitamin D and muscle health: a systematic review and Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Bone Miner Res.* 2021;36(9):1651–1660. doi: 10.1002/jbmr.4412
63. Bislev L.S., Wamberg L., Rolighed L. et al. Effect of daily vitamin D3 supplementation on muscle health: An individual participant Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1317–1327. doi: 10.1210/clinem/dgac004



Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Инциденталомы гипофиза: что надо знать?

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.08.2025

Принята: 26.11.2025

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

Целью публикации является системное рассмотрение инциденталом гипофиза. Приводятся данные по распространенности, клинических проявлениях и последовательности обследования, включая лабораторные исследования, предназначенные для верификации гиперпродукции гормонов гипофиза и парциального или тотального гипопитуитаризма и дополнительной визуализации. Далее даются рекомендации по тактике наблюдения и потенциального лечения в зависимости от верифицированной патологии.

Ключевые слова: инциденталомы гипофиза, аденома, гипопитуитаризм, гиперсекреция гормонов гипофиза, компрессия хиазмы

Mokhort T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Pituitary Incidentaloma: What Do We Need to Know?

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.08.2025

Accepted: 26.11.2025

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

The purpose of the publication is a systematic review of pituitary incidentalomas. Data on the prevalence, clinical manifestations, and sequence of examinations are consistently provided, including laboratory tests designed to verify hyperproduction of pituitary hormones and partial or total hypopituitarism, and additional imaging. Further, recommendations are given on the tactics of observation and potential treatment, depending on the verified pathology.

Keywords: pituitary incidentaloma, adenoma, hypopituitarism, hypersecretion of pituitary hormones, chiasmal compression



■ ВВЕДЕНИЕ

Инциденталом гипофиза – случайно обнаруженное при визуализационном исследовании образование в проекции турецкого седла или параселлярно. Распространенность визуализационных исследований приводит к прогрессивному увеличению случайного выявления образований. При визуализационных исследованиях инциденталомы гипофиза встречаются у 10–38% взрослых и 2% детей [1]. Распространенность клинически значимых инциденталом гипофиза составляет 78–94 случая на 100 000 человек. В то же время метаанализ 29 исследований МРТ, включающих 38 406 пациентов, сообщил о грубой оценке неоплазм гипофиза в 2,7 (95% ДИ 1,7–4,0) на 1000 сканирований [2]. Однако аутопсийные исследования, выполненные не для выявления патологии гипофиза, демонстрируют самые высокие показатели случайно обнаруженных аденом гипофиза. Обзор 33 исследований, включающих анализ более 19 000 аутопсий, показал в общей сложности 2084 обнаруженных поражения, что дает среднюю распространенность 10,7% (диапазон 1,5–31,1%) [3].

Значимость инциденталом гипофиза обусловлена пониманием важности роли гипофиза в регуляции функции эндокринной системы, так как в нем продуцируются гормоны, которые регулируют работу периферических эндокринных желез (щитовидной, надпочечников, половых), влияют на рост, развитие, обмен веществ и психическую деятельность. Из всех случайно обнаруженных поражений наиболее часто диагностируются аденомы гипофиза, за которыми следуют киста кармана Ратке и пустое турецкое седло. Существенно реже образование в проекции гипофиза может оказаться следствием сосудистых поражений (интракавернозная аневризма, кавернозные артериовенозные аномалии, кисты (дермоидная, эпидермоидная, арахноидальная киста)), воспалительных изменений (гипофизит – идиопатический лимфоидный, гранулематозный, ксантоматозный, вторичный после иммунотерапии), краниофарингиомы, менингиомы, метастазов рака молочной железы, легких, кишечника и др., плазмоцитомы, лимфомы, герминомы, саркоидоза, амилоидоза, гемохроматоза, гистиоцитоза, бактериального абсцесса, туберкулеза, грибковой инфекции, сифилиса и др. [4, 5].

Анализ данных по оценке показаний к проведению визуализации, в результате которой были обнаружены инциденталомы в двух крупных одноцентровых исследованиях (n=413), свидетельствует, что причиной послужили:

- неврологические и другие клинические симптомы (головная боль, головокружение, ухудшение зрения или его нечеткость, диплопия, паралич черепных нервов, синусит, искривление носовой перегородки, носовые кровотечения, отит, шум в ушах, потеря слуха, боль в шее или отек, инфекция горла, мастоидит, синдром неадекватного диуреза, обморок, быстрая утомляемость, потеря памяти, нарушения психического состояния);
- травма или диагностированное заболевание (нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, травма, скрининг метастазов в мозг, судорожный синдром, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, заболевания шейного отдела позвоночника);
- другие причины (исследование внегипофизарных образований головного мозга, рентгенография зубов, плановая скрининговая МРТ) [4].

Инциденталомы гипофиза могут проявляться симптомами, связанными с избытком гормонов, гипопитуитаризмом или масс-эффектом, которые могут присутствовать у пациентов, у которых визуализация не проводится из-за подозрения на поражение гипофиза. Аденомы гипофиза преимущественно доброкачественные, могут быть гормонально (функционально) неактивными (наиболее часто встречающаяся патология (ФНАГ)) и гормонально активными (пролактиномы, кортикотропиномы, соматотропиномы и др.). Очень редко аденомы гипофиза могут одновременно продуцировать 2 гормона (гормон роста и аденокортикотропный гормон, гормон роста и пролактин). Гормональная активность становится определяющим фактором для выявления потенциальной симптоматики и определения тактики лечения.

Второй фактор, определяющий потенциальный прогноз, – это размер образования и его взаимоотношения с окружающими тканями. Микроаденомы (диаметр <10 мм) практически никогда не оказывают компрессионного эффекта на гипофиз и имеют низкую вероятность возникновения гормонального дефицита. Макроаденомы (диаметр ≥10 мм) могут приводить к изменениям полей зрения или инвазии в кавернозный синус, компрессии гипофиза с проявлениями парциального или тотального гипопитуитаризма.

Таким образом, гипофизарные инциденталомы могут иметь различную природу, что определяет различия в их происхождении. Аденомы гипофиза преимущественно доброкачественные, не имеют манифестных клинических проявлений и являются ФНАГ. Симптоматика возникает в результате гиперсекреции гормонов и/или роста образования с инвазией в местные структуры либо их сдавления.

Клинические проявления при инциденталоме гипофиза варьируемы и зависят как от функционального состояния гипофиза, так и от размеров выявленного образования. Головная боль, цереброваскулярные симптомы, дисфункция внутреннего уха, когнитивные нарушения и нарушения зрения являются распространенными клиническими признаками, которые становятся причиной проведения процедуры визуализации врачами общей практики, терапевтами, неврологами, отоларингологами, офтальмологами и другими врачами с последующим обнаружением инциденталомы гипофиза.

Что же следует делать при выявлении инциденталомы гипофиза?

В 2025 г. обновлены рекомендации по ведению этой патологии, которые были собраны в Международное консенсусное заявление Гипофизарного общества [6]. Согласно этому документу, всем пациентам с впервые выявленными инциденталомой гипофиза показана консультация эндокринолога с целью оценки:

- клинических признаков и симптомов, указывающих на гипопитуитаризм или гиперсекрецию гормонов;
- гормональной активности (наличие или отсутствие симптомов может не коррелировать с дисфункцией гипофиза);
- детальной визуализации (уточнение размеров образования и инвазия в кавернозный синус).

Оценка гиперфункции гипофиза проводится по общепринятым стандартам (табл. 1).

При выявлении признаков нарушения функции гонад показана оценка уровней лютеотропного (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин с учетом возрастных особенностей. Важно понимать, что повышение уровней гонадотропинов характерно для женщин в периоде



Таблица 1
Диагностические тесты для оценки гиперфункции гипофиза
Table 1
Diagnostic tests for assessing pituitary hyperfunction

Гиперфункция гипофиза	Лабораторные критерии для оценки
Гиперсоматотропизм [7]	Показан тотальный скрининг с определением инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) (при выявлении пограничного уровня ИФР-1 проводится оценка уровня гормона роста на фоне проведения стандартного теста на толерантность к глюкозе)
Гиперпролактинемия [8, 9]	Показан тотальный скрининг Пролактин (при отсутствии признаков гипогонадизма или половой дисфункции проводится тест с канюлированием для исключения стрессовой гиперпролактинемии и оценка уровня макропролактина)
Гиперкортизолизм [10]	Исследование проводится при наличии клинической симптоматики Адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол, свободный кортизол в суточной моче и ночной кортизол в слюне
Центральный тиреотоксикоз [11, 12]	Тиреотропный гормон (ТТГ), свободные фракции тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3)

пременопаузы и менопаузы, а также может быть результатом преждевременной овариальной недостаточности, вызванной различными причинами. У мужчин гипергонадотропный гипогонадизм (первичный, характеризующийся повышением уровней гонадотропинов и снижением уровня тестостерона) также потенциально может быть следствием различной врожденной или приобретенной патологии гонад (табл. 2).

Все пациенты с макроаденомами должны быть обследованы на гипопитуитаризм [13]. Гипопитуитаризм может наблюдаться у пациентов с микроаденомами более 6 мм в диаметре [14]. При подозрении на гипопитуитаризм первоочередной целью становится тестирование функции надпочечников, так как кортизол является наиболее важным гормоном, поскольку отсутствие его восполнения у пациента с дефицитом кортизола может быть опасным для жизни.

Таблица 2
Диагностические тесты для оценки гипофункции гипофиза
Table 2
Diagnostic tests for assessing pituitary hypofunction

Гипофункция гипофиза	Лабораторные критерии для оценки
Гипосоматотропизм [14, 15]	ИФР-1 (при выявлении пограничного уровня ИФР-1 проводится оценка уровня гормона роста на фоне проведения стандартного теста на толерантность к глюкозе)
Гипогонадизм [14]	ЛГ, ФСГ, эстрадиол (для женщин), тестостерон (для мужчин)
Гипокортизолизм [16, 17]	Кортизол, АКТГ (утренний) Тест со стимуляцией косинтропином
Гипотиреоз [18]	ТТГ, свободные фракции Т4 и Т3
Абсолютный дефицит аргинин-вазопрессина [19, 20]	Персистирующая полиурия (суточный диурез) Общий анализ мочи – относительная плотность мочи, осмоляльность плазмы крови

Причинами гипопитуитаризма могут быть поражения гипофиза, которые возникают в результате воспаления и инфильтрации гипофиза и/или его ножки (гипофизит). У пациентов с этой патологией может наблюдаться пангипопитуитаризм с развитием дефицита гормонов передней и задней долей гипофиза. Вовлечение в патологический процесс сопровождается дефицитом аргинин-вазопрессина, который вырабатывается в гипоталамусе, проходит через ножку гипофиза и выделяется из задней доли гипофиза. Абсолютный дефицит аргинин-вазопрессина в клинической практике связан с развитием выраженной полиурии и полидипсии (ранее – центральный несахарный диабет).

У пациентов с острым началом с сильной головной боли и/или нейроофтальмологическими дефицитами при выявлении инциденталомы гипофиза следует рассматривать несколько провоцирующих факторов апоплексии гипофиза, вызывающих инфаркт или кровоизлияние в гипофиз и приводящих к внезапному развитию гипопитуитаризма. В табл. 3 приведены основные клинические симптомы и факторы, которые могут провоцировать развитие апоплексии гипофиза.

Апоплексия гипофиза является неотложным медицинским состоянием, поскольку на этом фоне возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности, требующей неотложной заместительной терапии.

Второй шаг в диагностическом поиске определяется размерами выявленного образования [6]. После первичного выявления инциденталомы гипофиза управленческие решения принимаются в зависимости от того, достаточно ли для постановки диагноза первоначального обследования и есть ли потребность в дополнительной специальной селлярной или параселлярной визуализации. В результате дополнительного обследования может быть уточнена причина патологии (киста кармана Ратке, пустое турецкое седло из-за арахноидальной кисты, аневризма кавернозного синуса, макроаденома гипофиза и т. д.).

Поскольку инциденталомы гипофиза могут быть выявлены после случайного обнаружения поражения гипофиза или турецкого седла при других методах визуализации головного мозга (КТ, МРТ головного мозга или ПЭТ-КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой), для детальной визуализации оптимальным методом признана МРТ (уточнение размеров образования и инвазия в кавернозный синус). Использование гадолиния при МРТ гипофиза позволяет получить более точные характеристики поражения гипофиза.

Таблица 3
Клинические признаки и факторы, провоцирующие апоплексию гипофиза [21]
Table 3
Clinical signs and factors triggering pituitary apoplexy [21]

Клинические признаки апоплексии гипофиза	Факторы, провоцирующие апоплексию гипофиза
Внезапная головная боль	Артериальная гипертензия
Рвота	Серьезная операция
Менингизм	Аортокоронарное шунтирование
Снижение остроты зрения	Динамическое исследование гипофиза
Офтальмоплегия	Антикоагулянтная терапия
Ухудшение сознания	Беременность
	Травма головы
	Начало терапии эстрогенами



Третий компонент обследования – оценка полей зрения – показана при выявлении инциденталомы, если присутствуют симптомы, или при прилегании к хиазму зрительного нерва.

При наличии макроаденомы гипофиза показана оценка состояния глазного дна, полей зрения и глазодвигательной функции. Также имеет значение динамическое наблюдение с оценкой увеличения максимального диаметра образования и потенциал планирования беременности (или постановка диагноза во время беременности). В случае визуализации инциденталомы менее 10 мм в диаметре вероятность вовлечения хиазмы и появления компрессионных симптомов невелика.

■ НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ

Инциденталомы гипофиза – предварительный диагноз, который требует уточнения по результатам обследования. Дальнейшая тактика ведения пациентов с выявленной инциденталомой гипофиза определяется установленным диагнозом.

Большинство случайно обнаруженных микроаденом являются ФНАГ и остаются стабильными с течением времени [22]. Согласно обзору исследований, опубликованных в период с 1990 по 2011 год, среди 166 нефункционирующих микроинциденталом 10% увеличились, 7% уменьшились, а 83% не изменились в размере [23]. Исследование Tresoldi AS с соавт. показало, что увеличились только 9,2% микроинциденталом [24]. В ретроспективном исследовании у 66 пациентов с инциденталомой гипофиза (из которых 19 имели микроаденомы) в среднем в течение 4,3 года медиана роста микроаденом составила 0,4 мм/год [25]. Последний метаанализ индивидуальных данных 647 пациентов из 6 исследований показал, что общая вероятность составила 0,2/100 пациенто-лет (95% ДИ 0,0–0,4), вероятность хирургического вмешательства из-за нарушения зрения – 0,1/100 пациенто-лет (95% ДИ 0,0–0,2). Оба показателя не зависели от исходного размера опухоли (≥ 6 или < 6 мм), пола или возраста ($P > 0,40$). Риск развития новой эндокринопатии составил 1,0/100 пациенто-лет (95% ДИ 0,4–1,6). Данные для классического метаанализа были доступны для 7 исследований ($N=1089$) и подтвердили описанные результаты [26].

Приведенные факты определили позицию по наблюдению инциденталом с неподтвержденной гормональной активностью.

В большинстве случаев при отсутствии гормональной активности рекомендуется динамическое наблюдение, кратность которого варьирует в зависимости от размеров и расположения выявленного образования. При отсутствии новых симптомов (масс-эффекта или признаков гормональной активности) приемлемые интервалы для контроля составляют 2–3 года для микроаденом, 1 год для макроаденом, расположенных на расстоянии ≥ 5 мм от зрительного перекреста, и 6–12 месяцев для макроаденом, расположенных на расстоянии < 5 мм от зрительного перекреста [6]. При проведении МРТ следует учитывать скорость и направление роста аденомы, ее консистенцию (солидная или кистозная) и отклонение ножки гипофиза. В случае отсутствия новых симптомов и стабильного состояния образования гипофиза, особенно при визуализации микроаденом размером < 5 мм, а также у пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, низким функциональным статусом или противопоказаниями к хирургическому вмешательству контроль может не проводиться. ФНАГ макроаденомы растут быстрее микроаденом и чаще демонстрируют

симптоматическое увеличение, сопровождающееся дефицитом поля зрения, новым или ухудшением имеющегося дефицита гормонов гипофиза и апоплексией.

Повторные исследования функции гипофиза и оценка зрения (включая исследование поля зрения) зависят от размера аденомы и близости к зрительному перекресту. КТ головы и/или турецкого седла может помочь подтвердить диагноз краниофарингиомы, хордомы или других негипофизарных образований.

Потенциальные прогностические факторы увеличения размера аденомы включают расположение аденомы <1 мм от зрительного перекреста и наличие аденомы >15 мм в диаметре на момент постановки диагноза. Консистенция аденомы (наличие кистозного или геморрагического компонента) может быть фактором, предсказывающим уменьшение размеров макроФНАГ. Решение о выборе более интенсивного или консервативного подхода к лечению должно приниматься с учетом потенциальных рисков и пользы для конкретного пациента. При ФНАГ хирургическое вмешательство показано в случаях доказанной гиперсекреторной активности в соответствии с действующими рекомендациями. Кроме того, хирургическое вмешательство показано пациентам с нарушениями зрения, краниальной нейропатией или другими неврологическими нарушениями, связанными с аденомой. Аналогичная тактика используется при выявлении кистозных образований в проекции гипофиза и краниофарингиомах.

Лечение пациентов с подтвержденной гиперсекрецией гормонов или гипопитуитаризмом проводится в соответствии с рекомендациями для этих состояний. В августе 2025 г. выпущены рекомендации по роли хирургического лечения функционирующих аденом гипофиза [27]. В рекомендациях указывается, что для обеспечения лучшего клинического результата у взрослых с признаками/симптомами, эндокринной оценкой активности и визуализацией при гиперсекреции пролактина рекомендуется медикаментозное лечение в качестве первого метода выбора вместо хирургического вмешательства.

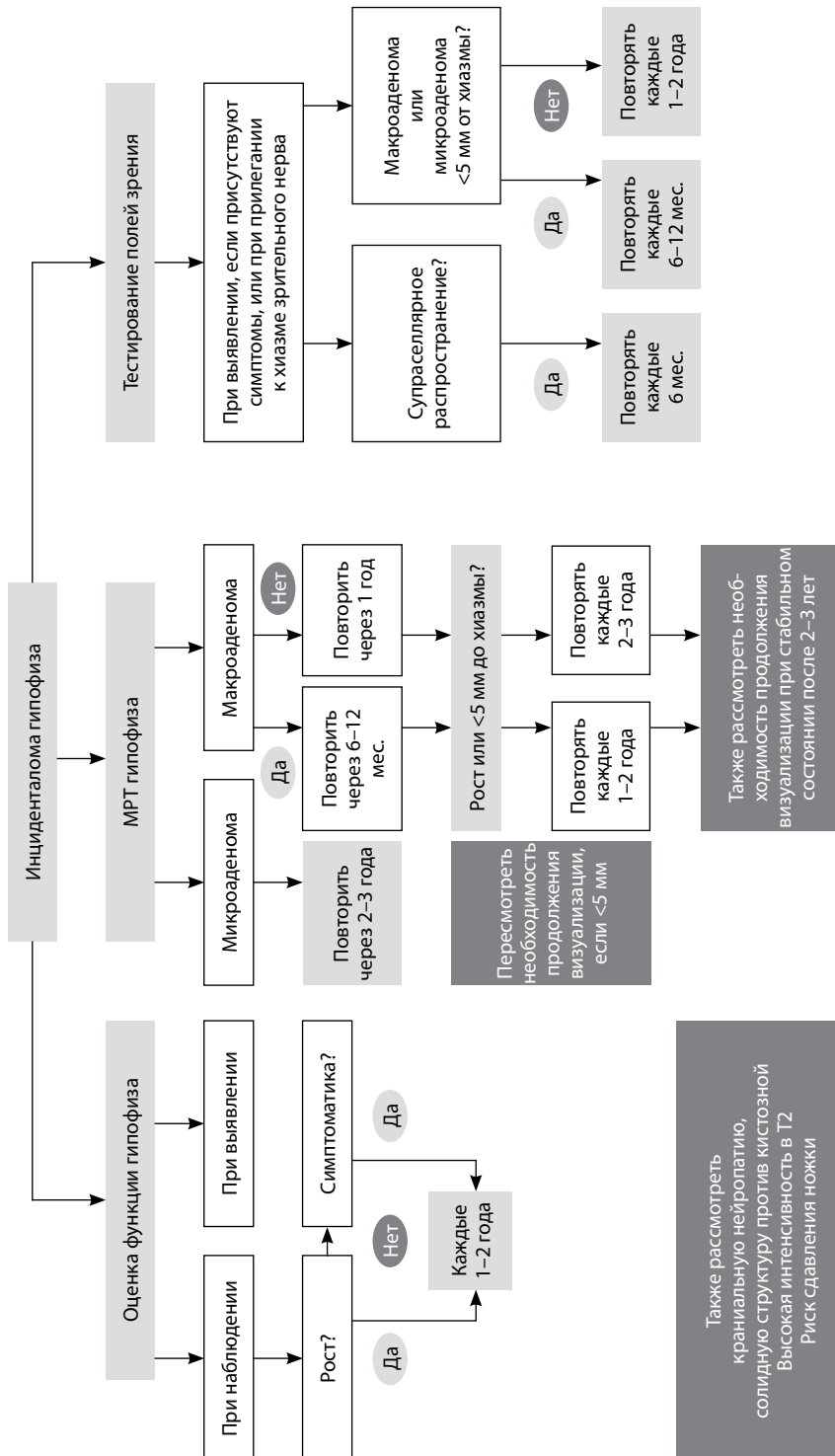
В случае избыточной продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) указывается на недостаточность доказательств в пользу хирургического вмешательства по сравнению с медикаментозным лечением.

Наличие гиперсоматотропизма определяет предпочтительность хирургического вмешательства перед медикаментозным лечением и недостаточность данных в пользу предоперационного лечения аналогом соматостатина.

При избыточной секреции тиреотропнимулирующего гормона (ТТГ) недостаточно доказательств в пользу хирургического вмешательства по сравнению с медикаментозным лечением.

Алгоритм наблюдения инциденталомы гипофиза без признаков гормональной активности при консервативном ведении приведен на рисунке (адаптировано из: Fleseriu M, Gurnell M, McCormack A, et al.) [6].

Отдельно приводятся рекомендации по выбору метода нейрохирургического лечения с определением факта отсутствия доказательств предпочтительности эндоскопических и микроскопических методов по объему хирургической резекции, частоте гормональной ремиссии, длительности госпитализации и частоте осложнений. Выбор нейрохирургической тактики – сложный вопрос, требующий знаний по исходам использования различных технологических методов вмешательства, технического оснащения и навыков команды нейрохирургов.



Алгоритм наблюдения инциденталомы гипофиза при консервативном ведении
Algorithm for pituitary incidentaloma monitoring in conservative management

Диагноз инциденталомы гипофиза не является окончательным, так как дообследование должно уточнить природу образования. Важным аспектом ведения этой категории пациентов является установление морфологической характеристики опухоли гипофиза. В настоящее время ведутся споры по целесообразности изменения номенклатуры с аденомы гипофиза на нейроэндокринную опухоль гипофиза (PitNET – аббревиатура, означающая нейроэндокринную опухоль гипофиза (англ. pituitary neuroendocrine tumor)) в соответствии с классификацией опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 5-го издания 2021 года и Классификации эндокринных и нейроэндокринных опухолей ВОЗ (ENDO5) 5-го издания 2022 года [28, 29]. Принятие этой классификации привело к тому, что PitNET как результат клональной неоплазии (опухолевой пролиферации) клеток гипофиза стали наиболее частыми нейроэндокринными опухолями/новообразованиями. PitNET классифицируются по функциональной (гормональной) активности – секретирующие гормоны или нефункционирующие, клеточному происхождению (основанному на факторах транскрипции, таких как PIT1, TPIT и SF1) и поведению (варьирующемуся от вялотекущего до агрессивного или метастатического). Последняя классификация ВОЗ 2025 г. выделяет опухоли передней доли (аденогипофизарные), задней доли (нейрогипофизарные), другие опухоли, возникающие в турецком седле, и гипоталамические опухоли, указывая на их различия. К опухолям передней доли относятся высокодифференцированные опухоли аденогипофиза, которые классифицируются как нейроэндокринные опухоли гипофиза (PitNET, ранее известные как аденомы гипофиза), бластома гипофиза и 2 типа краниофарингиом [30]. Согласно этой классификации, должно проводиться детальное гистологическое подтипирование PitNET на основе клеточной линии опухоли, типа клеток и связанных с ними характеристик и рутинного использования иммуногистохимических методов для определения факторов транскрипции гипофиза (PIT1, TPIT, SF1, GATA3 и ER α), что имеет принципиальное значение при выборе тактики лечения после хирургического вмешательства [30]. Большинство инциденталом гипофиза – это нейроэндокринные опухоли гипофиза (PitNET) и кисты кармана Ратке. PitNET привлекли внимание благодаря их отличию от аденомы гипофиза в новой классификации ВОЗ. Естественное течение PitNET частично известно, и тактика лечения инциденталомы гипофиза определяется на основе этой истории болезни. Однако патология PitNET существенно изменилась с появлением новой классификации ВОЗ, и для разработки рекомендаций по лечению инциденталомы гипофиза необходимы исследования с высоким уровнем доказательности [31].

■ ВЫВОДЫ

1. Инциденталомы гипофиза – распространенная патология, которая может быть выявлена представителями различных специальностей, что актуализирует необходимость знаний об этом заболевании и понимание последовательности обследования.
2. Диагностический поиск при обнаружении инциденталомы гипофиза направлен на верификацию диагноза, основанную на анализе совокупности клинических проявлений, структурных особенностей, гормональной активности образования в проекции гипофиза и его размеров.



3. С учетом необходимости дифференцированного подхода к ведению пациентов, в зависимости от результатов гормонального тестирования, размеров образования и его прилегания к перекресту зрительных нервов, важна согласованность действий междисциплинарной команды, в которой должны доминировать эндокринологи, нейрохирурги и радиологи.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613–619.
2. Sunny DE, Amoo M, Al Breiki M, et al. Prevalence of incidental intracranial findings on magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(10):2751–2765.
3. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;23:667–675.
4. Fainini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *JCEM*. 2011;96:1633–1641.
5. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *JCEM*. 2011;96(4):894–904.
6. Flseriu M, Gurnell M, McCormack A, et al. The Pituitary Society International Incidentaloma Consensus Group. Pituitary incidentaloma: a Pituitary Society international consensus guideline statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2025. doi: 10.1038/s41574-025-01134-8
7. Niessen SJ, Church DB, Forcada Y. Hypersomatotropism, acromegaly, and hyperadrenocorticism and feline diabetes mellitus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2013;43(2):319–350.
8. Petersenn S, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a pituitary society international consensus statement. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2023;19:722–740.
9. Cozzi R, Auriemma R, Menis E. Italian Guidelines for the Management of Prolactinomas. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;23(12):1459–1479.
10. Flseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:847–875.
11. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):70–82.
12. McDermott MT, Ridgway EC. Central hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(1):187–203.
13. Westall SJ, Aung ET, Kejem H, et al. Management of pituitary incidentalomas. *Clin Med (Lond)*. 2023;23(2):129–134.
14. Giraldi E, Allen JW, Ioachimescu AG. Pituitary Incidentalomas: Best Practices and Looking Ahead. *Endocr Pract*. 2023;29(1):60–68.
15. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *NEJM*. 2020;382:937–950.
16. Zha L, Li J, Krishnan SM, et al. New diagnostic cutoffs for adrenal insufficiency after cosyntropin stimulation using abbott architect cortisol immunoassay. *Endocr Pract*. 2022;28(7):684e689.
17. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, et al. New cutoffs for the biochemical diagnosis of adrenal insufficiency after ACTH stimulation using specific cortisol assays. *J Endocr Soc*. 2021;5(4):bvab022.
18. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988–1028.
19. Fenske W, Allolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3426–37.
20. Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, et al Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. Changing the Name of Diabetes Insipidus: A Position Statement of the Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):1–3.
21. Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, et al. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocr Connect*. 2016;5:G12–15.
22. Pernik MN, Montgomery EY, Isa S, et al. The natural history of non-functioning pituitary adenomas: a meta-analysis of conservatively managed tumors. *J Clin Neurosci*. 2022;95:134e141.
23. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018;21(2):162e167.
24. Tresoldi AS, Carosi G, Betella N, et al. Clinically nonfunctioning pituitary incidentalomas: characteristics and natural history. *Neuroendocrinology*. 2020;110(7–8):595e603.
25. Sam AH, Shah S, Saleh K, et al. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):861e865.
26. Boesen VB, Hansen TH, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary microadenomas: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2025;193(4):S61–S70.
27. Green S, Lehrer EJ, Cifarelli CP, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for the Role of Radiosurgery for Patients with Functioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2025;97(35):S36–S43.
28. Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6–26.
29. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>
30. Gaillard F. WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumors. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 12 Oct 2025). <https://doi.org/10.53347/r1d-212576>
31. Tahara S, Hattori Y, Suzuki K, et al. An Overview of Pituitary Incidentalomas: Diagnosis, Clinical Features, and Management. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 3;14(17):4324.



Довнар А.И.¹✉, Довнар Р.И.¹, Генечко В.И.², Зубель Д.С.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Гродно, Беларусь

Абсцесс головного мозга у пациента с болезнью Рандю – Ослера – Вебера: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Довнар А.И. – концепция, сбор клинических данных, динамическое наблюдение за пациентом, написание текста, редактирование; Довнар Р.И. – обзор публикаций по теме статьи, редактирование; Генечко В.И. – нейровизуализация, редактирование; Зубель Д.С. – редактирование.

Информированное согласие: пациент подписал информированное согласие.

Подана: 03.09.2025

Принята: 08.12.2025

Контакты: dovnarneiro@gmail.com

Резюме

Абсцесс головного мозга представляет собой фокальное скопление гноя в его паренхиме и возникает в большинстве случаев вторично на фоне инфекционного заболевания. Установление источника и причины инфекции, а также пути ее проникновения позволяет не только достичь благоприятного исхода лечения, но и исключить повторные случаи возникновения абсцесса.

В данной статье представлено описание редкого клинического наблюдения пациента с болезнью Рандю – Ослера – Вебера, у которого сформировался абсцесс головного мозга после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Выполненная КТ-ангиография грудной клетки позволила выявить путь сброса крови справа налево, что было представлено легочной артериовенозной мальформацией и явилось предрасполагающим фактором в развитии локального инфекционного очага в веществе головного мозга. Установленная сосудистая патология встречается у 18–50% пациентов с данным наследственным синдромом. Выполненное оперативное лечение по удалению абсцесса головного мозга и адекватная антибиотикотерапия позволяют достичь хорошего исхода заболевания. Важно своевременно диагностировать источник сброса крови справа налево у пациентов с болезнью Рандю – Ослера – Вебера, и при невозможности его устранения информировать таких пациентов о необходимости профилактического приема антибиотиков при респираторных вирусных инфекциях и хирургических манипуляциях и операциях, что позволит исключить проникновение септических эмболов в вещество головного мозга.

Ключевые слова: абсцесс головного мозга, болезнь Рандю – Ослера – Вебера, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, легочная артериовенозная мальформация, коронавирусная инфекция



Dovnar A.¹✉, Dovnar R.¹, Genechko V.², Zubel D.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² City Clinical Emergency Hospital, Grodno, Belarus

Brain Abscess in a Patient with Rendu – Osler – Weber Disease: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dovnar A. – concept, clinical data collection, case follow-up, text writing, editing; Dovnar R. – review of publications on the topic of the article, text editing; Genechko V. – neuroimaging, text editing; Zubel D. – text editing.

Informed consent: the patient signed an informed consent.

Submitted: 03.09.2025

Accepted: 08.12.2025

Contacts: dovnarneiro@gmail.com

Abstract

A brain abscess is a focal accumulation of pus in its parenchyma and occurs in most cases secondary to an infectious disease. Establishing the source and cause of infection, as well as the route of its penetration, allows not only achieving a favorable treatment outcome, but also excluding repeated cases of abscess occurrence. The article describes a rare clinical case of a patient with Rendu – Osler – Weber disease, who presented a brain abscess after coronavirus infection COVID-19. The performed CT angiography of the chest revealed a right-to-left blood flow pathway, which was represented by a pulmonary arteriovenous malformation and was a predisposing factor for a local infectious focus in the brain tissue. The established vascular pathology occurs in 18–50% of patients with this hereditary syndrome. A surgical treatment performed to remove a brain abscess and adequate antibiotic therapy allows achieving a good outcome of the disease. It is important to promptly diagnose the source of right-to-left shunting in patients with Rendu – Osler – Weber disease and, if it cannot be eliminated, to inform such patients of the need for prophylactic antibiotics for respiratory viral infections and surgical manipulations and interventions to prevent the penetration of septic emboli into the brain tissue.

Keywords: brain abscess, Rendu – Osler – Weber disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, pulmonary arteriovenous malformation, coronavirus infection

■ ВВЕДЕНИЕ

Распространенность абсцесса головного мозга составляет от 0,4 до 0,9 случая на 100 000 населения в год, при соотношении мужчин и женщин от 2 : 1 до 3 : 1 с медианой возраста 30–40 лет [1, 2]. У пациентов с иммунодефицитным состоянием на фоне приема иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекции встречаемость данной патологии значительно выше [3]. Большинство пациентов с абсцессами головного мозга имеют заболевания, которые могут подсказать врачу вероятный микроорганизм-возбудитель [4, 5].

Предрасполагающие факторы, влияющие на образование абсцесса, устанавливаются в 80% наблюдений, в 20% они являются идиопатическими. Среди всех случаев

с предполагающими факторами в 30–50% образование абсцесса происходит при контактном пути из смежного очага инфекции (средний отит, мастоидит, синусит или орбитальный целлюлит), около 30% связаны с бактериемией (цианотический врожденный порок сердца, легочное заболевание или одонтогенная инфекция), около 10% являются результатом нарушения естественных барьеров организма (нейрохирургическая операция или открытая проникающая черепно-мозговая травма) и около 10% возникают при наличии иммунодепрессивного состояния (трансплантация солидного органа или лейкопения) [4].

Абсцессы головного мозга могут быть вызваны бактериями, микобактериями, грибами или паразитами (простейшими, гельминтами). Патогенами, связанными с их возникновением после открытой проникающей черепно-мозговой травмы, инфекцией внутреннего уха или пазух, являются золотистый стафилококк, аэробные или факультативно-анаэробные виды стрептококков, а также энтеробактерии, клебсиеллы, протеи и сальмонеллы [5]. Абсцессы головного мозга, связанные с эндокардитом, обычно вызываются *S. aureus* и *Streptococcus* spp., в то время как инфекции зубов и пазух носа связаны с полимикробными инфекциями, которые часто включают *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Actinomyces*, *Bacteroides* и *Haemophilus* species [6]. Важно отметить, что, согласно литературным данным, распределение бактериальных патогенов существенно не отличается от страны и континента и является стабильным в течение последних 60 лет [7].

Риск абсцесса мозга оценивается в 5–9% у пациентов с болезнью Рандю – Ослера – Вебера, менее 5% у пациентов с инфекционным эндокардитом и в 0,2% случаев после открытой черепно-мозговой травмы [8, 9].

Болезнь Рандю – Ослера – Вебера, или наследственная геморрагическая телеангиэктазия, является редкой системной фиброваскулярной дисплазией, основной дефект которой заключается в изменении эластического и мышечного слоев стенок сосудов, что делает их более уязвимыми для спонтанных разрывов и травм [10, 11]. Заболевание носит аутосомно-доминантный характер, хотя примерно в 20% случаев наследственная предрасположенность отсутствует и возникновение связано со спорадическими мутациями [12].

В настоящее время идентифицирован ряд генов, которые связаны с патогенезом заболевания; однако наиболее важными из них являются эндоглин (ENG) в хромосоме 9 и рецептор активина II типа A – Como I (ACVRL-1), поскольку первый связан с вариантом с легочными проявлениями, известным как TNH1, и последний – с более тонким фенотипом позднего наступления [13]. Оба гена кодируют мембранный гликопротеин, который специально экспрессируется в клетках эндотелиальной ткани и образует поверхностный рецептор для β -фактора роста (TGF- β), который влияет на выработку внеклеточного матрикса и тем самым приводит к ремоделированию сосудов. Функции ENG, ACVRL-1 и TGF- β необходимы для ангиогенеза [13, 14].

Заболеваемость в общей популяции составляет 1–2 случая на 100 000 человек и характеризуется однородным расовым и гендерным распределением [15]. Диагноз ставится в соответствии с критериями Кюрасао: телеангиэктазии на лице, кистях рук и в полости рта; периодические носовые кровотечения; артериовенозные мальформации с поражением внутренних органов; семейный анамнез. Диагноз подтверждается при наличии как минимум 3 из этих проявлений [16]. Наиболее частыми являются оториноларингологические проявления, а основной жалобой – периодическое



носовое кровотечение, связанное с наличием телеангиэктазий в слизистой оболочке носа. Тяжесть заболевания варьируется от сильного носового кровотечения, требующего многократного переливания крови и приема внутрь препаратов железа, до таких легких проявлений, что о заболевании даже не подозревают. Также могут быть вовлечены кровеносные сосуды из других областей, особенно из легких, головного мозга, кожи и желудочно-кишечного тракта. В легких образуются артериовенозные мальформации, вызывающие прямое сообщение между легочной веной и артерией посредством тонкостенной аневризмы и осуществляющие сброс крови справа налево [3]. Они, как правило, множественные и локализуются в обоих легких, преимущественно в нижних долях. Подсчитано, что около 60% людей с легочными артериовенозными мальформациями имеют наследственную геморрагическую телеангиэктазию [14]. Симптомы при этом появляются примерно на третьем или четвертом десятке лет жизни, и в зависимости от тяжести сброса крови у пациентов может наблюдаться сильная одышка, утомляемость, цианоз или полицитемия [17]. Тем не менее, начальные проявления обычно являются следствием неврологических нарушений, таких как ишемический инсульт или абсцесс головного мозга.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Описание редкого клинического наблюдения пациента с рецидивирующим абсцессом головного мозга на фоне болезни Рандю – Ослера – Вебера и обсуждение тактики диагностики и лечения данных пациентов.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Ч., 53 года, мужчина, поступил в УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно» с жалобами на слабость в правой руке и ноге, головную боль, нарушение памяти, трудность формирования мыслей, фебрильную температуру. Вышеуказанные жалобы появились 7 дней назад. В течение 3 суток находился на лечении в центральной районной больнице, где была выполнена компьютерная томография головного мозга с контрастным усилением и выявлено объемное образование (абсцесс?) левой затылочной доли. В анамнезе болезнь Рандю – Ослера – Вебера, проявляющаяся спонтанными носовыми кровотечениями, а также доброкачественное объемное образование нижней доли левого легкого. Пациент 2 недели назад перенес SARS-CoV-2 (было доказано ПЦР-тестом), которая проявилась катаральными явлениями, повышением температуры до 38 °С. Лечился амбулаторно, рентгенография и РКТ органов грудной клетки не выполнялись, антибиотики не назначались. В течение 7 дней катаральные проявления исчезли, температура нормализовалась. Также известно, что с 29.07.2022 по 19.08.2022 пациент находился на лечении в нейрохирургическом отделении УЗ «ГКБСМП г. Гродно» с диагнозом: абсцесс левой теменной доли головного мозга, состояние после оперативного лечения от 01.08.2022 (КПТ черепа слева, удаление абсцесса левой теменной доли под контролем эндоскопа). Источник инфекции установлен не был. Из семейного анамнеза известно, что образование в легком было и у матери пациента, она наблюдалась у онколога, оперативные вмешательства не выполнялись, прожила 81 год. Неврологический статус при осмотре: сознание ясное, по ШКГ 15 баллов, ориентирован всесторонне правильно, критичен, контактен, зрачки D=S, прямая и содружественная реакция зрачков на свет сохранена, движения глазных яблок в полном

объеме, лицо симметрично, язык по средней линии. СПР D>S с ног, рук, гемигипостезия справа, умеренный правосторонний спастический гемипарез (последствия абсцесса 2022 г.), менингеальных знаков нет, координаторные пробы выполняет лежа. В общем анализе крови лейкоциты $18,42 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 5%, сегментоядерные нейтрофилы 90%, лимфоциты 2%, моноциты 3%, СОЭ 32 мм/час, в биохимическом анализе С-реактивный белок 223 мг/л.

Выполнена МРТ головного мозга, на которой слева в затылочной доле определялось объемное образование размером $28 \times 36 \times 16$ мм, неправильной формы. Стенка данного образования была гипоинтенсивная на T2-ВИ и FLAIR и слабогиперинтенсивная на T1-ВИ, содержимое – гиперинтенсивным на T2-ВИ и гипоинтенсивным на T1-ВИ и гетерогенным на FLAIR с признаками выраженного ограничения диффузии. Отмечалась обширная зона перифокального вазогенного отека. Данное образование плотно прилегало к заднему рогу левого бокового желудочка. После введения контрастного препарата (омнискан 15 мл) отмечалось интенсивное его накопление стенкой данного образования (рис. 1).

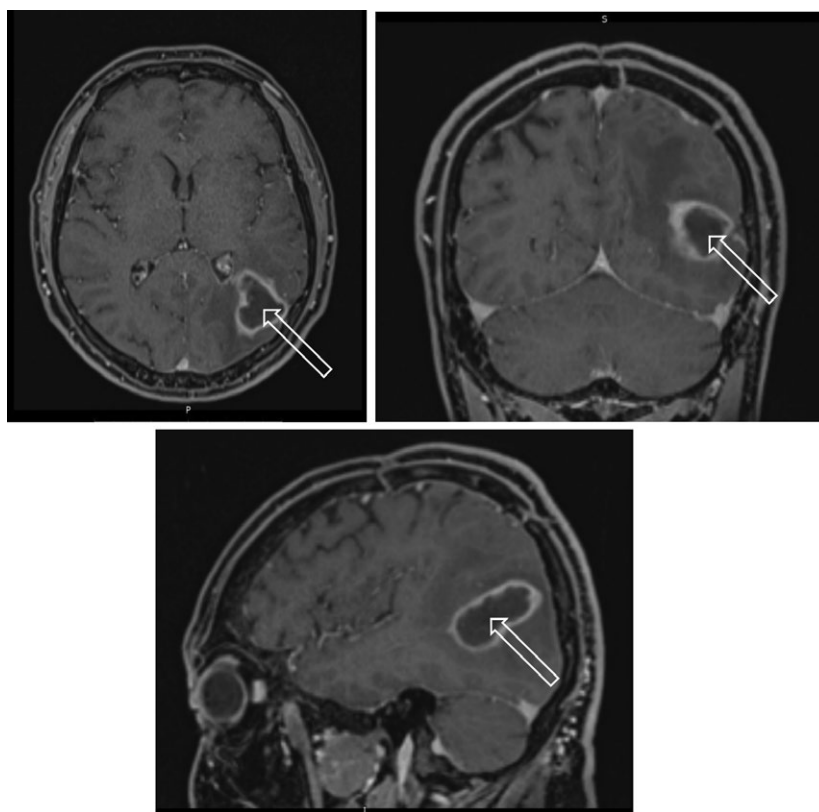


Рис. 1. МРТ головного мозга в режиме T1 VIBE FS в порто-венозную фазу контрастного усиления (аксиальная, фронтальная и сагиттальная проекции). Абсцесс головного мозга (стрелка)
Fig. 1. MRI of the brain T1 VIBE FS mode in the portovenous phase of contrast enhancement (axial, frontal and sagittal projections). Brain abscess (arrow)



Учитывая анамнестические, клинические, лабораторные и данные нейровизуализационных исследований, был выставлен диагноз: абсцесс левой затылочной доли головного мозга. Болезнь Рандю – Ослера – Вебера. Объемное образование левого легкого.

Экстренно выполнена операция: удаление абсцесса левой затылочной доли головного мозга под контролем эндоскопа. Во время операции субкортикально обнаружен абсцесс левой затылочной доли с выраженной капсулой. Капсула вскрыта, опорожнено около 6 мл гноя серого цвета, без запаха, с помощью эндоскопа произведена ревизия полости абсцесса – подтекания ликвора не обнаружено. Взят мазок из полости абсцесса на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Взята часть капсулы абсцесса на гистологию.

Назначена антибиотикотерапия: меропенем 2 г через 8 часов и ванкомицин 1 г через 12 часов. Через 3 суток был получен результат микробиологического исследования гноя из абсцесса – отсутствует рост аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры. Было решено продолжить проводимую антибиотикотерапию в течение 10 суток. Патогистологическое исследование биопсийного материала капсулы абсцесса показало наличие вещества головного мозга с некрозом, гнойным воспалением и неспецифической грануляционной тканью.

На протяжении первых 5 суток послеоперационного периода наблюдалось повышение температуры тела до 38,5 °С. На 6-е сутки после операции в общем анализе крови наблюдался нормальный уровень лейкоцитов ($8,54 \times 10^9/\text{л}$) с нормальными показателями лейкоцитарной формулы при незначительном повышении СОЭ (16 мм/час). С-реактивный белок снизился до 13,8 мг/л. В люмбальной пункции цитоз составил $48 \times 10^6/\text{л}$ (нейтрофилы 35%, лимфоциты 65%), белок 1,47 г/л, глюкоза 2,3 ммоль/л. Выполненная МРТ головного мозга на 10-е сутки показала, что в ложе удаленного абсцесса определялся неоднородный жидкостный высокобелковый компонент с примесью геморрагического содержимого размерами около 56×50×30 мм с выраженной зоной перифокального отека (рис. 2).

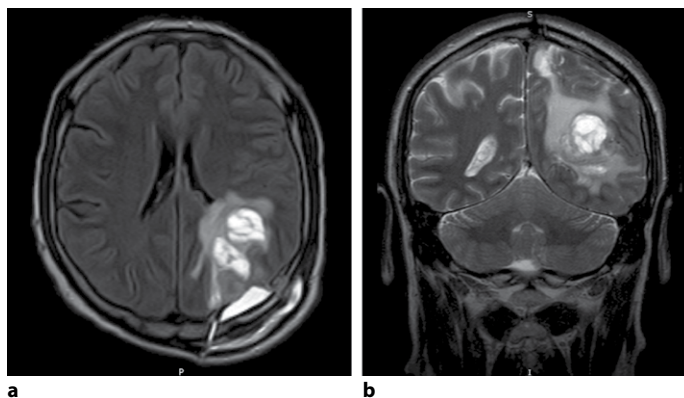


Рис. 2. МРТ головного мозга на 10-е сутки после операции, определяется полость абсцесса с перифокальным отеком: а – режим FLAIR, аксиальная проекция; б – режим T2-ВИ, фронтальная проекция

Fig. 2. MRI of the brain on the 10th day after surgery, an abscess cavity with perifocal edema is determined: а – FLAIR mode, axial projection; б – T2W mode, frontal projection

Учитывая поиск источника инфекции и с целью уточнения характера объемного образования в нижней доле левого легкого, пациенту выполнена РКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением (йогексол TP 350 – 100 мл). В нижней доле левого легкого определяется объемное образование размерами 84×58 мм, плотностью от +36 до +41 НУ, округлой формы, с ровными контурами и наличием кальциноза стенок; прилежащее к паракостальной плевре; гипervasкулярно в артериальную, венозную фазы контрастного усиления, с наличием пристеночных тромботических масс в структуре, толщиной слоя до 7–9 мм. Сегментарная артерия нижней доли и вена впадают в просвет вышеописанного образования, расширены: артерия сеч. до 9 мм, вены до 8 мм (рис. 3, 4). В заключении – артериовенозная мальформация (АВМ) нижней доли левого легкого.

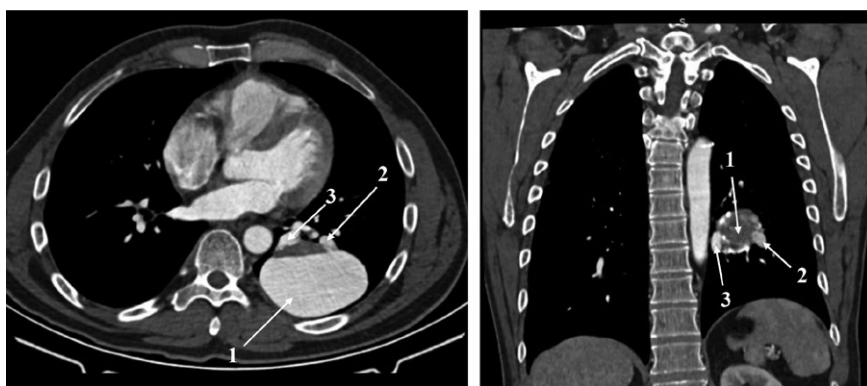


Рис. 3. РКТ грудной клетки с внутривенным контрастным усилением (аксиальная и фронтальная проекции): 1 – артериовенозная мальформация; 2 – расширенная сегментарная артерия; 3 – расширенная сегментарная вена

Fig. 3. CT scan of the chest with intravenous contrast enhancement (axial and frontal projections): 1 – arteriovenous malformation; 2 – dilated segmental artery; 3 – dilated segmental vein



Рис. 4. 3D-реконструкция КТ-ангиографии грудной клетки. Легочная артериовенозная мальформация (стрелка)

Fig. 4. 3D reconstruction of chest CT angiography. Pulmonary arteriovenous malformation (arrow)



Проведен консилиум совместно с торакальными хирургами и рентгеноэндоваскулярными хирургами. Учитывая большие размеры легочной АВМ, выполнить эндоваскулярную эмболизацию не представлялось возможным. Ввиду наличия активного инфекционно-воспалительного процесса (абсцесса головного мозга) было решено воздержаться от оперативного лечения (открытого удаления легочной АВМ) с РКТ-контролем через 3 месяца.

Пациент выписан из стационара на 24-е сутки после операции. В общеклиническом анализе крови определялось нормальное количество лейкоцитов ($5,76 \times 10^9/\text{л}$), формула и СОЭ (6 мм/час). С-реактивный белок был отрицательным. В неврологическом статусе СПР D>S с ног и рук, сохранялась гемипгипостезия справа, умеренный спастический правосторонний гемипарез. При выполненной контрольной МРТ головного мозга за день до выписки определялось уменьшение в размерах ($40 \times 18 \times 16$ мм) послеоперационной полости и менее выраженный перифокальный отек.

В дальнейшем пациент наблюдался амбулаторно у невролога в поликлинике. Была выполнена МРТ головного мозга через 4 месяца, которая показала отсутствие полости удаленного абсцесса с наличием глиозных изменений в области выполненной операции (рис. 5).

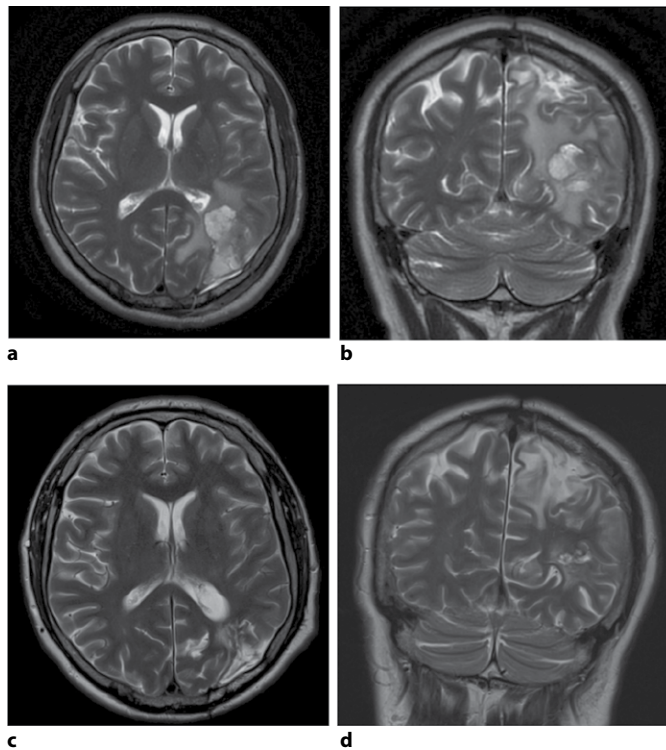


Рис. 5. МРТ головного мозга (режим T2, аксиальная и фронтальная проекции) после удаления абсцесса: а, б – 24 сут. после операции; с, д – через 4 месяца

Fig. 5. MRI of the brain (T2 mode, axial and frontal projections) after abscess removal: а, б – 24 days after surgery; с, д – after 4 months

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости легочных АВМ у пациентов с болезнью Рандю – Ослера – Вебера составляет от 15 до 50% [18, 19]. Чаще всего они длительно протекают бессимптомно, что наблюдалось и в нашем клиническом случае. У некоторых пациентов они могут вызывать хроническую гипоксию, кровохарканья и гемоторакс. Осложнениями со стороны головного мозга являются ишемические инсульты, встречаемые в 9–18% случаев, и абсцессы головного мозга [19, 20]. Эти осложнения связаны со сбросом крови справа налево через АВМ, что облегчает проникновение септических или асептических эмболов в мозговой кровоток. В большинстве случаев эти абсцессы являются полимикробными и вторичными по отношению к источнику заражения. При гематогенном пути они чаще всего располагаются в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии и могут прорываться в желудочковую систему [21]. Как правило, это приводит к неблагоприятному исходу и высокой смертности (27–85%) [2]. В нашем случае причиной абсцесса явилась перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 с катаральными проявлениями, которая лечилась без назначения антибиотиков. При этом пациенту не был установлен диагноз легочной АВМ, что могло бы объяснить причину возникновения абсцесса головного мозга как в настоящее время, так и два года ранее. Главным методом диагностики и мониторинга легочной АВМ является КТ-ангиография грудной клетки [22]. Однако, учитывая лучевую нагрузку данного обследования, при необходимости оценки динамики сброса крови через АВМ возможно проведение эхокардиографии с контрастированием правых камер сердца («пузырьковый» тест). Этот неинвазивный тест позволяет, согласно некоторым исследованиям, обнаружить в 20% случаях легочную АВМ, не выявленную при КТ-ангиографии [23, 24].

Основным методом лечения легочной АВМ является эмболизация. Но эндоваскулярная окклюзия возможна при мальформациях диаметром менее 3 см и размерами приводящей артерии 0,5–0,6 см. Кроме этого, в настоящее время нет рекомендаций или исследований о сроках проведения эмболизации в случае септических или ишемических церебральных осложнений [25]. Выполнение же лобэктомии или сегментэктомии легкого при больших АВМ дискуссионно из-за высокого риска осложнений [8]. Пациенты с легочной АВМ должны быть проинформированы о риске инфекционных осложнений, главным образом абсцесса головного мозга, что будет требовать обязательного профилактического назначения антибиотиков при стоматологических, хирургических операциях и манипуляциях, а также респираторных вирусных инфекциях [26]. Согласно рекомендациям, профилактические препараты следует вводить за 1–2 часа до стоматологической или хирургической процедуры, а еще одну дозу следует принять после процедуры. Предпочтительным препаратом является амоксициллин + клавулановая кислота, а метронидазол или клиндамицин могут использоваться у пациентов, которые не могут получать β -лактамы антибиотиков [27, 28]. Кроме того, особое внимание следует уделять гигиене полости рта, а также следует исключить подводное плавание из-за риска парадоксальной эмболии.

Лечение внутричерепных абсцессов состоит из комбинированной хирургической и медикаментозной терапии [29]. Выявление возбудителей имеет решающее значение для выбора оптимальной схемы лечения антибиотиками. Однако примерно у 20% пациентов микробиологические культуры материала из абсцесса остаются стерильными [30]. Данная особенность наблюдалась и в нашем случае, поэтому



после получения результата посева нами была продолжена схема антибиотикотерапии, включающая сочетание карбапенема с трициклическим гликопептидом. При этом микробиологическое исследование содержимого абсцесса мозга, удаленного в 2022 г., показало также отсутствие роста микрофлоры. Оперативное лечение абсцесса головного мозга заключается в аспирации абсцесса или иссечении его вместе с капсулой, что зависит от клинической ситуации и его локализации. В настоящее время наблюдается тенденция к минимально инвазивной хирургии, т. е. его аспирации [26]. В нашем случае мы проводили удаление содержимого абсцесса с использованием эндоскопа для полной визуализации его полости.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует, что в случае абсцесса головного мозга без очевидных предрасполагающих факторов необходимо помнить о возможном наличии шунта справа налево как поставщика септических эмболов, особенно у пациентов с болезнью Рандю – Ослера – Вебера. Главным методом диагностики данного патологического шунта является КТ-ангиография грудной клетки. После лечения абсцесса головного мозга при невозможности хирургического выключения легочной АВМ из кровотока нужно проинформировать пациента об обязательном профилактическом приеме антибиотиков в ситуациях с повышенным инфекционным риском.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H, Erdal J, Laursen A, Brennum J. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis.* 2012;12:332. doi: 10.1186/1471-2334-12-332
2. Laulajainen-Hongisto A, Lempinen L, Farkkila E, et al. Intracranial abscesses over the last four decades; changes in aetiology, diagnostics, treatment and outcome. *Infect Dis (Lond).* 2016;48(4):310–316. doi: 10.3109/23744235.2015.1113557
3. Selby R, Ramirez C.B., Singh R, et al. Brain abscess in solid organ transplant recipients receiving cyclosporine-based immunosuppression. *Arch Surg.* 1997;132(3):304–310. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430270090019
4. Weinberg G.A. Brain Abscess. *Pediatr Rev.* 2018;39(5):270–272. doi: 10.1542/pir.2017-0147
5. Brouwer M.C., Tunkel A.R., McKhann G.M. 2nd, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med.* 2014;371(5):447–456. doi: 10.1056/NEJMr1301635
6. Zimmer A.J., Burke V.E., Bloch K.C. Central Nervous System Infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0012-2015
7. Brouwer M.C., Coutinho J.M., van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2014;82(9):806–813. doi: 10.1212/WNL.0000000000000172
8. Dupuis-Girod S., Giraud S., Decullier E., et al. Hemorrhagic hereditary telangiectasia (Rendu-Osler disease) and infectious diseases: an underestimated association. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):841–845. doi: 10.1086/511645
9. McClelland S., Hall W.A. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis.* 2007;45(1):55–59. doi: 10.1086/518580
10. Mani B.I., Rubel A.R., Chauhdary W.A., et al. Osler-Weber-Rendu syndrome. *QJM.* 2020;113(8):586–587. doi: 10.1093/qjmed/hcaa094
11. Sadick H., Sadick M., Götte K., et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an update on clinical manifestations and diagnostic measures. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118(3–4):72–80. doi: 10.1007/s00508-006-0561-x
12. Juares A.J., Dell’Arling A.R., Nardi J.C., et al. Rendu – Osler – Weber Syndrome: case report and literature review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(3):452–457. doi: 10.1016/S1808-8694(15)30582-6
13. Dakeishi M., Shioya T., Wada Y., et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat.* 2002;19(2):140–148. doi: 10.1002/humu.10026
14. Trembath R.C., Thomson J.R., Machado R.D., et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001;345(5):325–334. doi: 10.1056/NEJM200108023450503
15. Pau H., Carney A.S., Murty G.E. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler – Rendu syndrome): otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26(2):93–98. doi: 10.1046/j.1365-2273.2001.00442.x
16. Sabba C., Pasculli G., Cirulli A., et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Minerva Cardioangiol.* 2002;50(3):221–238.
17. Haitjema T., Westermann C.J., Overtom T.T., et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler – Weber – Rendu disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med.* 1996;156(7):714–719.
18. Duffau P., Lazzaro E., Viillard J.F. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Rev Med Interne.* 2014;35(1):21–27. doi: 10.1016/j.revmed.2013.02.022
19. Dupuis-Girod S., Cottin V., Shovlin C.L. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration.* 2017;94(4):315–330. doi: 10.1159/000479632

20. Etievant J., Si-Mohamed S., Vinurel N., et al. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia: Correlations between computed tomography findings and cerebral complications. *Eur Radiol.* 2018;28:1338–1344. doi: 10.1007/s00330-017-5047-x
21. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. The rational use of antibiotics in the treatment of brain abscess. *Br J Neurosurg.* 2000;14(6):525–530. doi: 10.1080/02688690020005527
22. Tellapuri S., Park H.S., Kalva S.P. Pulmonary arteriovenous malformations. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(8):1421–1428. doi: 10.1007/s10554-018-1479-x
23. Van Gent M.W., Post M.C., Snijder R.J., et al. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest.* 2010;138(4):833–839. doi: 10.1378/chest.09-1849
24. Zukotynski K., Chan R.P., Chow C.M., et al. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. *Chest.* 2007;132(1):18–23. doi: 10.1378/chest.06-2356
25. Kramdhari H., Valakkada J., Ayyappan A. Diagnosis and endovascular management of pulmonary arteriovenous malformations. *Br J Radiol.* 2021;94(1123):20200695. doi: 10.1259/bjr.20200695
26. Aubignat M., Salomon A., Chivot C., et al. Brain abscess and Osler – Weber – Rendu syndrome: Do not forget to look for pulmonary arteriovenous malformations. *La Revue de medecine interne.* 2020;41(11):776–779. doi: 10.1016/j.revmed.2020.06.009
27. Limeres Posse J., Alvarez Fernandez M., Fernandez Feijoo J., et al. Intravenous amoxicillin/clavulanate for the prevention of bacteraemia following dental procedures: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):2022–2030. doi: 10.1093/jac/dkw081
28. Salibe-Filho W., Oliveira F.R., Terra-Filho M. Update on pulmonary arteriovenous malformations. *J Bras Pneumol.* 2023;49(2):e20220359. doi: 10.36416/1806-3756/e20220359
29. Ratnaike T.E., Das S., Gregson B.A., Mendelow A.D. A review of brain abscess surgical treatment – 78 years: aspiration versus excision. *World Neurosurg.* 2011;76(5):431–436. doi: 10.1016/j.wneu.2011.03.048
30. Muzumdar D., Jhawar S., Goel A. Brain abscess: an overview. *Int J Surg.* 2011;9(2):136–144. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.11.005



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.4.053>



Яковлев А.Н.¹, Шалькевич Л.В.², Жевнеронок И.В.², Чернуха Т.Н.³,
Сташков А.К.^{1,4}✉, Хорликова О.А.⁴

¹ Минский городской центр медицинской реабилитации детей
с психоневрологическими заболеваниями, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

⁴ 3-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Ботулинотерапия в паллиативной абилитации в детской практике: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи, редактирование – Яковлев А.Н., Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В., Чернуха Т.Н.; обработка, анализ результатов, написание текста, обзор публикаций по теме статьи – Сташков А.К.; участие в лечении пациента – Яковлев А.Н., Сташков А.К., Хорликова О.А.

Информированное согласие: получено письменное согласие законных представителей на обработку персональных данных с последующим опубликованием в медицинском издании.

Подана: 11.09.2025

Принята: 12.12.2025

Контакты: artqwe_stash@mail.ru

Резюме

Введение. В статье представлен клинический случай 11-летнего мальчика с сочетанной патологией: прогрессирующей мышечной дистонией и детским церебральным параличом (ДЦП). У пациента отмечалась выраженная генерализованная мышечная спастичность с частыми эпизодами опистотонуса, что сопровождалось интенсивным болевым синдромом и приводило к значительному снижению уровня жизни и функциональных возможностей. Несмотря на комплексную терапию, включающую антиспастические препараты, антиконвульсанты и системные анальгетики, прогрессирование симптоматики продолжалось, что обусловило необходимость дополнительного вмешательства.

Цель. Оценить эффективность и безопасность мультисессионной ботулинотерапии у ребенка с бимодальной патологией: тяжелой прогрессирующей мышечной дистонией на фоне смешанной спастическо-дискинетической формы ДЦП в паллиативных условиях.

Материалы и методы. Для коррекции тяжелой дистонии пациенту был назначен курс мультисессионной терапии препаратом ботулинического токсина типа А (БТА). Локальные инъекции выполнялись в ключевые группы мышц, участвующие в формировании дистонических поз, в том числе мышцы шеи, спины и конечностей. Для обеспечения точности введения препарата применялась ультразвуковая навигация. Оценка эффективности ботулинотерапии проводилась по изменению степени мышечного тонуса, частоты и интенсивности дистонических кризов, а также по субъективным и объективным показателям болевого синдрома и общей функциональной активности.

Результаты. Проведенная ботулинотерапия в раннем постинъекционном периоде привела к оптимизации мышечного тонуса мышц-мишеней, коррекции вынужденного положения головы и тела, снижению выраженности болевого синдрома. Однако в позднем постинъекционном периоде клиничко-фармакологический эффект с каждой последующей сессией внутримышечных инъекций БТА стабилизировался: в клиническом наблюдении после третьего курса ботулинотерапии дистонический шторм не был купирован, оптимизация мышечного тонуса в должной мере не произошла.

Заключение. Мультисесссионная ботулинотерапия в паллиативной практике при раннем и регулярном применении может использоваться для повышения качества жизни пациентов, профилактики соединительнотканного перерождения вовлеченных в патологический процесс мышц, позволяет избежать осложнений (в частности, дистонического шторма), но отдаленные результаты данного метода без присоединения иных методов паллиативной помощи не предполагают длительной ремиссии / улучшения по основным клиническим симптомокомплексам. Представленный клинический случай подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода и интеграции ботулинотерапии в мультидисциплинарные программы лечения тяжелобольных детей с дистонией.

Ключевые слова: прогрессирующая мышечная дистония, детский церебральный паралич, опистотонус, паллиативный уход, ботулинический токсин типа А

Yakovlev A.¹, Shalkevich L.², Zhauniaronak I.², Charnukha T.³, Stashkov A.^{1,4}✉, Khorlikova O.⁴

¹ Minsk City Center for Medical Rehabilitation of Children with Psychoneurological Diseases, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

⁴ 3rd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Botulinum Therapy in Palliative Habilitation in Pediatric Practice: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept, editing – Yakovlev A., Shalkevich L., Zhauniaronak I., Charnukha T.; processing, results analyzing, text writing, reviewing publications related to the topic of the article – Stashkov A.; participating in the patient's management – Yakovlev A., Stashkov A., Khorlikova O.

Informed consent: a written consent is obtained from legal representatives for personal data processing with subsequent publishing in a medical journal.

Submitted: 11.09.2025

Accepted: 12.12.2025

Contacts: artqwe_stash@mail.ru

Abstract

Introduction. The article presents a clinical case of an 11-year-old boy with combined pathology: progressive muscular dystonia and cerebral palsy (CP). The patient presented pronounced generalized muscle spasticity with frequent episodes of opisthotonos, accompanied by intense pain syndrome and leading to a significant reduction in quality of life and functional abilities. Despite comprehensive therapy, including antispastic



drugs, anticonvulsants, and systemic analgesics, the symptoms continued to progress, necessitating additional intervention.

Purpose. To evaluate the efficacy and safety of multi-session botulinum therapy in a child with severe progressive muscular dystonia with mixed spastic dyskinetic form of CP in palliative care settings.

Materials and methods. To correct severe dystonia, the patient was prescribed a course of multi-session therapy with botulinum toxin type A (BTA). Local injections were performed into key muscle groups involved in the formation of dystonic postures, including the muscles of the neck, back and limbs. Ultrasound navigation was used to ensure the accuracy of drug administration. The effectiveness of botulinum therapy was assessed based on changes in muscle tone, frequency and intensity of dystonic crises, as well as subjective and objective indicators of pain syndrome and overall functional activity.

Results. Botulinum therapy in the early post-injection period led to optimization of muscle tone in the target muscles, correction of forced head and body position, and reduction in the severity of pain syndrome. However, in the late post-injection period, both clinical and pharmacological effects were stabilizing with each subsequent session of intramuscular BTA injections: in clinical observation after the third course of botulinum therapy, the dystonic storm was not relieved, and muscle tone was not optimized to the required extent.

Conclusion. Multisession botulinum therapy in palliative care, when used early and regularly, can be administrated to improve the quality of life of patients, prevent connective tissue degeneration of muscles involved in the pathological process, and avoid complications (in particular, dystonic storm), but long-term results of this method without adding other palliative care methods do not promise long-term remission/improvement in the main clinical symptom complexes. The case report presented highlights the need for an individualized approach and botulinum therapy integration into multidisciplinary care programs for critically ill children with dystonia.

Keywords: progressive muscular dystonia, cerebral palsy, opisthotonos, palliative care, botulinum toxin type A

■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе в педиатрической практике особое внимание стало уделяться паллиативной абилитации [1, с. 50]. Паллиативная абилитация – комплекс медицинских, психологических, социальных и педагогических мероприятий, направленных на оптимизацию функционального статуса, поддержание психофизического состояния и качества жизни детей и подростков с ограниченными физическими и (или) психическими возможностями, нуждающихся в оказании паллиативной медицинской помощи, а также обучение ребенка и его законных представителей мерам профилактики осложнений заболевания и обеспечение безопасности пациента.

В Республике Беларусь категория детей, нуждающихся в паллиативной помощи, разделена на три группы [2, с. 2]:

- 1-я группа (краткосрочная паллиативная медицинская помощь) – дети с тяжелыми, угрожающими жизни состояниями или ограничивающими продолжительность жизни заболеваниями в терминальной стадии (например, с онкологическими заболеваниями);

- 2-я группа (долгосрочная паллиативная медицинская помощь) – дети с ограничивающими продолжительность жизни заболеваниями, имеющими разную степень прогрессирования, при которых преждевременная смерть неизбежна, но прогнозируется в относительно отдаленном периоде при условии проведения паллиативных мероприятий (генетические заболевания, тяжелые неврологические заболевания, такие как спинальная мышечная атрофия и др.). Именно данной группе детей широко проводятся реабилитационные мероприятия с вовлечением мультидисциплинарной бригады;
- 3-я группа – дети с угрожающими жизни состояниями или ограничивающими продолжительность жизни заболеваниями, имеющими неопределенный прогноз, в том числе с возможностью восстановления функций (последствия черепно-мозговой травмы, врожденные пороки развития и др.).

В контексте паллиативной помощи особое значение приобретает своевременная и комплексная оценка клинического состояния ребенка, что позволяет принимать наиболее корректные диагностические и терапевтические решения, влияющие на прогноз реконвалесценции и/или качества жизни детей. В качестве иллюстрации значимости комплексного подхода к паллиативной абилитации предлагаем рассмотреть клинический случай ребенка с опистотонусом – тяжелым неврологическим состоянием, требующим специализированных диагностических и терапевтических мероприятий.

Опистотонус представляет собой патологическую позу, характеризующуюся вынужденным осевым выгибанием мышц туловища, шеи (ретроколлис) и дистонической установкой конечностей вследствие непроизвольного сокращения мышц-разгибателей [3; 4, с. 390]. Опистотонус является клиническим симптомокомплексом значительного количества нозологий. Выделяют следующие разновидности опистотонуса в зависимости от этиологического фактора: инфекционный, вследствие отравления, повышенного интракраниального давления, нарушения метаболизма, онтогенеза, в составе нейродегенеративного синдрома, а также вследствие ряда иных причин (например, истерия, аноксическая травма, синдром ригидного человека, дефицит гормона роста, мальформация Денди – Уокера и др.) [3; 4, с. 393; 5, с. 1327; 6, с. 2].

Патогенез опистотонуса связан с одновременным сокращением мышц-агонистов и антагонистов совместно с диффузным повышением тонуса, обусловленным дисбалансом в работе возбуждающих и тормозящих проводящих путей и дисрегуляцией секреции ингибирующих нейротрансмиттеров (глицин и гамма-аминомасляная кислота) [3; 5, с. 1326].

В большинстве случаев опистотонусу сопутствуют следующие нарушения: изменение качественно-количественных показателей сознания, наличие судорожного синдрома, поражения краниальных нервов, проявления со стороны вегетативной нервной системы, болевой синдром; имеется риск формирования вторичных контрактур и костных деформаций, развития язв и пролежней [3].

Диагностический комплекс при опистотонусе включает в себя как лабораторные (оценка функционального состояния систем органов и анализ метаболического профиля), так и инструментальные обследования (исключение вторичных изменений внутренних органов и костных структур, выявление аномалий развития), направленные на идентификацию этиологии и, соответственно, выбор релевантной терапии



[3; 5, с. 1327]. В некоторых случаях приглашаются профильные специалисты при подозрении на специфические этиологические факторы опистотонуса (врач – психиатр-нарколог, врач – психиатр детский, врач – детский эндокринолог, врач-онколог и др.).

Терапия опистотонуса направлена в первую очередь на устранение причины экстремального состояния. Выделяют следующие основные подходы к лечению [3; 4, с. 394; 6, с. 3]: этиотропная терапия (антибиотики, активная вакцинация, заместительная терапия при нарушениях метаболизма), патогенетическая терапия (глубокая стимуляция мозга при выраженной дистонии, применение интратекального баклофена, ботулинотерапии), симптоматическая терапия (инфузионная терапия различными лекарственными препаратами; вентиляционная, нутритивная поддержка, использование анальгетиков) [7, с. 378–379]. Особое внимание уделяется предотвращению / облегчению течения так называемого дистонического шторма (дистонического статуса). Дистонический шторм – потенциально фатальное состояние, характеризующееся стойкой, прогрессирующей дистонией, сопровождающейся значительным повышением мышечного тонуса. Развивается тяжелая инсомния, возникают метаболические нарушения: лихорадка неинфекционного генеза, электролитный дисбаланс, повышение уровня креатинфосфокиназы до 1000 Ед/л и выше, миоглобинурия. Без своевременной и релевантной коррекции дистонический статус может привести к синдрому полиорганной недостаточности и в конечном итоге к летальному исходу [3; 6, с. 2–3].

В данной работе мы представляем клинический опыт купирования ремиттирующего дистонического статуса посредством терапии ботулотоксином типа А (БТА), а также рассматриваем отдаленные эффекты от многократных курсов БТА при проведении паллиативной реабилитации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим клинический опыт многократного применения ботулинического токсина типа А в комплексной паллиативной реабилитации у ребенка с опистотонусом вследствие бимодальной патологии: прогрессирующей мышечной дистонии и смешанной формы ДЦП [8, с. 21–23]. Необходимо отметить, что перед проведением данной терапии предварительно было получено информированное согласие на процедуру и письменное согласие законных представителей на обработку персональных данных.

Мальчик Х, 11 лет. Проживает в специализированном доме ребенка для детей с поражением центральной нервной системы. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Во время беременности (третий триместр) мать перенесла недифференцированную острую респираторную инфекцию (ОРИ). Роды в сроке 40 недель, физиологические. Вес при рождении 3440 г. Оценку по шкале Апгар мать не уточняет, но известно, что ребенку проводились реанимационные мероприятия в родзале. В последующем пациент был переведен на 4-й уровень оказания медицинской помощи. Диагноз при выписке: энцефалопатия новорожденного тяжелой степени гипоксически-ишемического генеза. Судорожный синдром в неонатальном периоде.

Ребенок с рождения развивался с выраженной задержкой психомоторного развития, судорогами в виде частых ежедневных миоклоний. Амбулаторно находился

под динамическим наблюдением врача-невролога, врача-ортопеда, врача-педиатра; находился в категории часто болеющих детей.

В возрасте 1 года выставлен диагноз: детский церебральный паралич, смешанная спастическо-дискинетическая форма. Нарушение психоречевого развития. Симптоматическая эпилепсия с наличием генерализованных миоклоний средней частоты.

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

С момента рождения и до 5 лет ребенок постоянно получал лечение в медицинских реабилитационных центрах амбулаторного и стационарного типов в виде лечебной физкультуры, массажа, курсов нейрометаболических препаратов, продолжал получать антиконвульсантную терапию (вальпроевая кислота).

В возрасте 5 лет выполнена селективная дорзальная ризотомия с положительным результатом по клиническому статусу в первый год динамических наблюдений, однако по мере роста ребенка в последующем мышечный тонус снова стал повышаться.

С 5,5 года мальчик постоянно находится в центре паллиативной медицинской помощи на базе дома ребенка в связи с невозможностью матери осуществлять релевантный уход (нарастание явлений опистотонуса). Оформлен во вторую группу паллиативной помощи.

В последующие 6 лет регулярно проходит лечение в стационаре общего профиля на городском этапе оказания медицинской помощи как по соматическому (ОРИ, которые приводили к неоднократным бронхитам и пневмониям на фоне ортопедоневрологических осложнений основного заболевания), так и неврологическому профилю (коррекция антиконвульсантной терапии). За время многократного нахождения в условиях стационара ребенку были проведены следующие виды исследований.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца: систолическая функция миокарда не нарушена. Патологических потоков в полостях не зарегистрировано, клапаны в норме. Малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно. Дополнительные хорды в полости левого желудочка.

УЗИ органов брюшной полости: паренхиматозные органы брюшной полости и почки без структурной патологии. Добавочная доля селезенки. Печеночно-диафрагмальная интерпозиция толстой кишки (синдром Хилаидити). Косвенные признаки нарушения моторной функции толстого кишечника.

Электрокардиограмма: синусовый ритм. ЧСС 96 ударов в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца.

Электроэнцефалограмма: признаки грубых диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга (ГМ) с признаками ирритации.

Компьютерная томография (КТ) ГМ: КТ-признаков геморрагического содержимого, данных за объемный процесс интракраниально не выявлено. Умеренная диффузная церебральная атрофия.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ: расширение боковых желудочков; расширение субарахноидального пространства над конвекситальной поверхностью больших полушарий, углубление борозд больших полушарий, цистерных ликворных пространств, что соответствует картине резидуальных изменений головного мозга с формированием умеренной церебральной атрофии.

Также ребенок был обследован рядом врачей-специалистов.



Врач-генетик: прогрессирующая мышечная дистония. Цитогенетическое исследование: 46, XY-нормальный мужской набор хромосом. Активность лизосомальных ферментов в норме. Вместе с тем в связи с наличием достаточно стабильного состояния по неврологическому статусу в течение первых 5 лет, прогрессированием клинической картины с нарастанием ортопедических осложнений, не укладывающихся в классические проявления ДЦП, было выдвинуто предположение о наличии двух конкурирующих диагнозов у пациента: прогрессирующей мышечной дистонии и смешанной формы ДЦП.

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

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

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

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

Врач-эндокринолог: низкорослость смешанного генеза.

Врач-отоларинголог: носитель трахеостомической канюли.

Врач-офтальмолог: аллергический конъюнктивит обоих глаз в анамнезе.

Необходимо отметить, что за 6-летний срок состояние пациента постепенно ухудшалось, ребенок был переведен в первую группу паллиативной помощи.

На период последних госпитализаций (2024–2025 гг.) у ребенка, согласно данным персонала центра паллиативной медицинской помощи, регистрировались ежедневные дистонические атаки, сопровождающиеся беспокойством, тахикардией; постоянное страдальческое выражение лица (болевого синдром 4–5 баллов согласно шкале Вонг – Бекера), беспокоила инсомния, лихорадка неинфекционного генеза.

Неврологический статус: хроническое нарушение сознания по типу синдрома ареактивного бодрствования, находится на ИВЛ. Продуктивному контакту недоступен из-за основного диагноза. На осмотр реагирует негативно, страдальческое выражение лица. Речь: единичные звуки, постанывает. ЧН: зрачки равновеликие, реакция зрачков на свет (+), за предметами прослеживает кратковременно. Нистагма нет. Язык по средней линии, питается по назогастральному зонду, отмечается гиперсаливация. Имеется асимметрия носогубных складок. Вынужденное положение головы

(тортиколлис с элементами латероколлиса) и тела, обусловленное дистонией мышц, контрактурами. Мышечный тонус дистоничен, с тенденцией к повышению; имеется тенденция к перекресту на уровне с/3 голеней. СПР S=D. Брюшные рефлексы низкие, растормаживаются с трудом, D=S. Ребенок голову не держит, не переворачивается, не сидит, не ходит. Ограничения активных и пассивных движений в плечевых суставах во всех плоскостях; контрактуры локтевых суставов; сгибательные контрактуры в лучезапястных суставах; ограничение супинационно-пронационных движений в обеих кистях; контрактуры в тазобедренных суставах с ограничением движений во всех плоскостях; сгибательная контрактура правого коленного сустава, разгибательная контрактура левого коленного сустава; ригидно-эквиполоварусная деформация стоп. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. Функция тазовых органов не нарушена. Менингеальные знаки отрицательные.

По тяжести состояния пациента госпитализировали в отделение анестезиологии-реанимации (ОАР). За время нахождения в ОАР проводились неоднократные республиканские консилиумы с целью подбора плановой терапии по поводу дистонических атак: прием габапентина в дозах от 10 мг/кг/сут (при первой госпитализации) до 25 мг/кг/сут, при этом выраженной эффективности не наблюдалось, также в связи с данными жалобами выполнялось титрование морфина – без существенного клинического эффекта.

На протяжении последних госпитализаций выполнялись курсы локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А (всего 3) с целью снижения мышечного тонуса, купирования болевого синдрома, уменьшения количества дистонических атак, увеличения объема пассивных движений и упрощения ортопедической коррекции, а также паллиативного ухода.

Мышцы-мишени определялись с помощью как визуального, так и мануального функционального мышечного тестирования, с учетом опыта M. Hull et al. [6, с. 5]. Ботулинотерапия выполнялась с использованием УЗ-навигации (рис. 1) препаратом ботулинического токсина типа А. Внутримышечные инъекции проводились туберкулиновыми шприцами с иглой 29G, в качестве растворителя был использован изотонический раствор натрия хлорида в объеме 1 мл.

Первая сессия внутримышечных инъекций БТА проводилась в *musculus splenius capitis*, *musculus semispinalis cervicis* и *musculus paraspinalis* с обеих сторон [9, с. 290].

Спустя 2,5 месяца после первой сессии инъекций БТА дистонические атаки возобновились; интенсивность болевого синдрома и мышечный тонус вернулись к исходным значениям (при этом в верхних конечностях тонус продолжил повышаться), нами было принято решение о проведении второго курса ботулинотерапии. В связи с особенностями дистонических явлений в качестве мышц-мишеней определены: *musculus biceps brachii*, *musculus brachioradialis*, *musculus flexor carpi ulnaris*, *musculus flexor digitorum superficialis*, *musculus paraspinalis* с обеих сторон.

Спустя 2 месяца после выполнения второй сессии инъекций БТА дистонические атаки возобновились и приняли характер дистонических штормов: было принято решение о проведении третьего курса ботулинотерапии в субмаксимальной дозе. Мышцами-таргетами выступили: *musculus semispinalis cervicis*, *musculus pectoralis major*, *musculus paraspinalis*.

Сводная информация по основным показателям ботулинотерапии представлена в таблице.

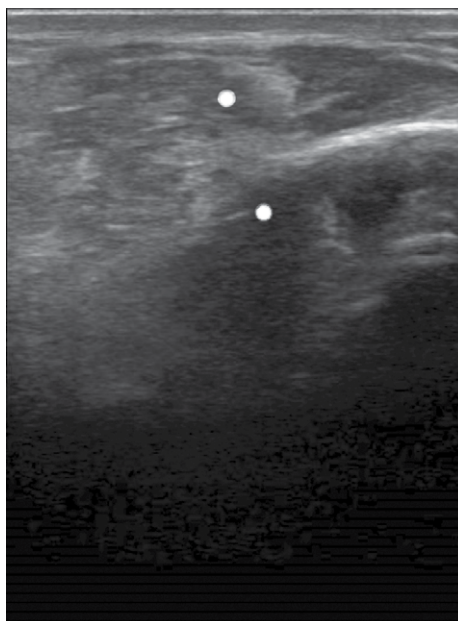


Рис. 1. Параспинальные мышцы, в которые выполнялись инъекции ботулинического токсина типа А у пациента X (отмечены белыми точками)

Fig. 1. Paraspinal muscles, which botulinum toxin type A injections were performed in for patient X (marked with white dots)

Схемы ботулинотерапии у пациента X: мышечные группы, доза препарата, объем инъекции, расчетная доза на единицу массы тела

Botulinum therapy schemes for patient X: muscle groups, drug dose, injection volume, calculated dose per unit of body weigh

№ п/п	Мышцы-мишени	Доза на одну инъекцию	Количество инъекций	Суммарная доза, Ед	Доза на кг массы тела, Ед/кг
1	M. splenius capitis dexter et sinister	25,0	2	250,0	17,8
	M. semispinalis cervicis dexter et sinister	25,0	2		
	M. paraspinalis dexter et sinister	25,0	6		
2	M. biceps brachii dexter et sinister	25,0	2	350,0	25,0
	M. brachioradialis dexter et sinister	25,0	2		
	M. flexor carpi ulnaris dexter et sinister	25,0	2		
	M. flexor digitorum superficialis dexter et sinister	25,0	2		
	M. paraspinalis sinister	25,0	2		
	M. paraspinalis dexter	25,0	4		
3	M. semispinalis cervicis dexter	50,0	1	450,0	26,47
	M. pectoralis major dexter et sinister	50,0	2		
	M. paraspinalis sinister	50,0	2		
	M. paraspinalis dexter	100,0	2		



Рис. 2. Клинический эффект после проведения первой ботулинотерапии: незначительная коррекция вынужденного положения головы и тела ребенка: а – до проведения; б – после проведения локальных инъекций, на 14-й день; с – после проведения локальных инъекций, спустя 1 месяц

Fig. 2. Clinical effect after first botulinum therapy: partial correction of postural disorders: а – before local injections; b – after local injections, on day 14; с – after local injection, 1 month later

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При динамическом наблюдении в раннем постинъекционном периоде после первой сессии внутримышечных инъекций БТА наблюдалась положительная динамика:

1. Оптимизация мышечного тонуса мышц-таргетов (мышечный тонус с обеих сторон стал ближе к физиологическому: снижение мышечного тонуса с 3 баллов согласно шкале Эшворта до 0 баллов).
2. Скорректировано вынужденное положение головы посредством увеличения объема пассивных движений (рис. 2) за счет шейного отдела позвоночника, вынужденное положение тела посредством изменения угла изгиба позвоночника.
3. Снижение выраженности болевого синдрома (с 4–5 баллов до 2 баллов по FPS), а также прекращение дистонических атак на 10-е сутки после применения ботулинотоксина типа А (купирование дистонического шторма).
4. Медицинский персонал отметил упрощение ухода за ребенком.

В продолжение динамического наблюдения после второй сессии БТА наблюдались следующие клинические эффекты в раннем постинъекционном периоде:

1. Коррекция мышечного тонуса мышц-таргетов (мышечный тонус с обеих сторон снизился с 3 баллов согласно шкале Эшворта до 1 балла).
2. Незначительно скорректировано вынужденное положение головы посредством увеличения объема пассивных движений (рис. 3) за счет шейного отдела позвоночника, вынужденное положение тела посредством изменения угла изгиба позвоночника. Также увеличился объем пассивных движений в локтевых суставах на 15°.
3. Снижение выраженности болевого синдрома (с 4–5 баллов до 2–3 баллов по FPS), а также прекращение дистонических атак на 12-е сутки после применения ботулинотоксина типа А (купирование дистонического шторма).



Рис. 3. Клинический эффект после проведения второй ботулинотерапии: незначительная коррекция вынужденного положения головы и тела ребенка: а – до проведения; б – после проведения локальных инъекций, спустя 1 месяц
Fig. 3. Clinical effect after second botulinum therapy: partial correction of postural disorders: a – before local injections; b – after local injection, 1 month later

4. Медицинский персонал отметил незначительное упрощение ухода за ребенком. В завершение динамического наблюдения после третьей сессии БТА наблюдались следующие клинические эффекты в раннем постинъекционном периоде:
 1. Незначительная коррекция мышечного тонуса мышц-таргетов (мышечный тонус с обеих сторон снизился с 3 баллов согласно шкале Эшворта до 2 баллов).
 2. Минимально скорректировано вынужденное положение головы посредством увеличения объема пассивных движений (рис. 4) за счет шейного отдела позвоночника, вынужденное положение тела посредством изменения угла изгиба позвоночника.
 3. Снижение выраженности болевого синдрома (с 4–5 баллов до 3–4 баллов по FPS), снижение частоты и интенсивности дистонических атак на 12-е сутки после применения ботулинического токсина типа А.
 4. Медицинский персонал не отметил упрощения ухода за ребенком.
- При проведении повторных сеансов ботулинотерапии отмечалась постепенная стабилизация клинических эффектов в постинъекционный период (нормализация мышечного тонуса, коррекция позиционирования, облегчение ухода, уменьшение болевого синдрома).



Рис. 4. Клинический эффект после проведения третьей ботулинотерапии: незначительная коррекция вынужденного положения головы и тела ребенка: а – до проведения; б – после проведения локальных инъекций, спустя 1 месяц

Fig. 4. Clinical effect after third botulinum therapy: partial correction of postural disorders: a – before local injections; b – after local injection, 1 month later

■ ВЫВОДЫ

1. Необходимо учитывать возможность сочетания у пациентов нескольких заболеваний с похожей клинической картиной, но с различным происхождением и последующим течением.
2. Включение в индивидуальные программы паллиативной абилитации детей неврологического профиля регулярных сессий локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А считается целесообразным для достижения следующих целей:
 - 2.1. Снижение тонуса мышц, вовлеченных в патологическую рефлекторно-тоническую цепь. Раннее и регулярное применение внутримышечных инъекций БТА с последующим эффективным позиционированием позволяет отсрочить или избежать ортопедо- и нейрохирургической коррекции (ахиллотомии, использования баклофеновой помпы, селективной дорзальной ризотомии и др.) у детей с прогрессирующей неврологической симптоматикой.
 - 2.2. Снижение или купирование болевого синдрома (как острого, так и хронического) в составе комплексной двухступенчатой медикаментозной анальгетической терапии («лестница обезболивания»).



- 2.3. Повышение качества жизни пациентов за счет снижения выраженности болевого синдрома, облегчения проведения мероприятий ортопедической коррекции, предотвращения развития вторичных и третичных осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата, а также выполнения (при возможности) ведущей возрастной деятельности в пределах функционального класса.
- 2.4. Профилактика соединительнотканного перерождения вовлеченных в патологический процесс мышц путем увеличения амплитуды движений, продолжительности физической активности и включения их в оптимальный паттерн двигательных актов.
- 2.5. Повышение эффективности использования кадровых и материальных ресурсов в паллиативном уходе за детьми с моторными ограничениями с расширением при этом возможности для проведения эффективной физической реабилитации у пациентов паллиативной группы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bezler J.A., Bomberova L.A., Gorchakova A.G. Development of the pediatric palliative care in the Republic of Belarus. *PALLIUM: palliative and hospice care*. 2019;3(4):48–52. (in Russian)
2. For some issues of providing palliative medical care to children [Electronic resource]: order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, April 4, 2019, № 403. *ETALON. Legislation of the Republic of Belarus*. National Center for Legal Information. Republic of Belarus. Minsk, 2023. (in Russian)
3. Shahade A., De Jesus O. *Opisthotonus*. The National Center for Biotechnology Information; 2023 [updated 23 August 2023; accessed 15 April 2025]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559170/>
4. Grosso S., Verrotti A., Messina M., et al. Management of status dystonicus in children. Cases report and review. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012;16(4):390–5. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.12.007
5. Stamelou M., Lai S.C., Aggarwal A., et al. Dystonic Opisthotonus: A "Red Flag" for Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation Syndromes? *Movement Disorders*. 2013;28(10):1325–9. doi: 10.1002/mds.25490
6. Hull M., Parnes M., Jankovic J. Botulinum Neurotoxin Injections in Childhood Opisthotonus. *Toxins*. 2021;13(2):137. Available at: <https://doi.org/10.3390/toxins13020137>
7. Shalkevich L., Stashkov A., Yakovlev A. Principles of the therapy of pain syndrome in children with orthopedoneurological complications of spastic forms of cerebral palsy. *Modern perinatal medical technologies in solving the problems of demographic security*. 2024;17:371–381. Available at: <https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.27> (in Russian)
8. Shalkevich L. Cerebral palsy: modern conception of classification systems. *Medical news*. 2021;1:19–23. Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=9258>
9. Yakovlev A., Shalkevich L., Charnukha T., Stashkov A., Khorlikova O. Botulinotherapy of Opisthotonus in Children: A Case Report. *Neurology and Neurosurgery Eastern Europe*. 2025;15(2):284–292. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.047> (in Russian)



Липницкий А.Л.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Констатация смерти мозга у пациента со злокачественным инфарктом мозжечка и продолговатого мозга: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Этическое заявление: автор получил согласие локального комитета по этике на опубликование данной статьи.

Подана: 21.08.2025

Принята: 25.11.2025

Контакты: lipnitski.al@gmail.com

Резюме

Понятие смерти мозга (эквивалент «биологической смерти») как полного прекращения всех функций головного мозга принято в законодательстве и в медицинских сообществах большинства стран мира, в том числе в Республике Беларусь. Юридическая констатация смерти пациента на основании критериев смерти головного мозга закреплена в постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.12.2008 № 228 «Об утверждении Инструкции о порядке констатации смерти». Сомнения касательно определенности и точности установления факта смерти мозга является основной критической проблемой при принятии решения о прекращении лечения пациента. Несмотря на то, что изначально концепция мозговой смерти была выдвинута врачами-неврологами с целью обеспечения достойного ухода и помощи в конце жизни пациента (концепция End-of-life care), своевременная и правильно организованная констатация смерти мозга дает возможность оказать помощь безнадежным реципиентам из листа ожидания трансплантации органов.

Ключевые слова: инфаркт мозга, инфаркт мозжечка, смерть мозга, концепция смерти мозга, потенциальный донор



Lipnitski A.
Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Declaration of Brain Death in a Patient with Malignant Infarction of the Cerebellum and Brainstem: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Ethics statement: the author received the consent from the local ethics committee to publish this article.

Submitted: 21.08.2025

Accepted: 25.11.2025

Contacts: lipnitski.al@gmail.com

Abstract

The concept of brain death (equivalent to "biological death") as the full cessation of all brain functions is accepted in laws and medical communities in most countries around the world, including the Republic of Belarus. The legal confirmation of a patient's death based on the criteria of brain death is enshrined in the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 20.12.2008 No 228 "On approval of the Instruction on the procedure for confirming death". Doubts regarding the certainty and accuracy of establishing the fact of brain death are the main critical challenge when deciding to terminate the patient's treatment. Despite the fact that the concept of brain death was initially put forward by neurologists in order to ensure decent care at the end of life (End-of-life care), timely and properly arranged the brain death confirmation allows providing life-saving assistance to hopeless recipients from the transplant waiting list.

Keywords: cerebral infarction, cerebellar infarction, brain death, concept of brain death, potential donor

■ ВВЕДЕНИЕ

В Республике Беларусь, как и в подавляющем большинстве стран, принята концепция смерти мозга, которая подразумевает юридическое признание человека умершим на основании произошедшей у него гибели всего головного мозга. Изначально концепция мозговой смерти была выдвинута врачами-неврологами с целью обеспечения достойного ухода в конце жизни (End-of-life care) безнадежных пациентов. В дальнейшем, в случае принятия закона о посмертном донорстве в каждом конкретном государстве, данная концепция активно начала применяться и для организации посмертного органного донорства с целью изъятия органов для трансплантации.

До сегодняшнего дня определение смерти мозга не претерпело значимых изменений по сравнению с первоначальной формулировкой, разработанной специальной комиссией в 1960-е годы (Гарвардские критерии смерти мозга) [1]. Комиссией были описаны четыре критерия диагностики данного состояния: отсутствие реакции на внешние болевые раздражители; отсутствие спонтанной дыхательной активности, подтвержденное отключением от аппарата ИВЛ; отсутствие какой-либо

рефлекторной активности – рефлексов ствола мозга и спинного мозга; изоэлектрическая ЭЭГ, при этом монтаж и протокол ЭЭГ были подробно описаны. Было предписано, чтобы эти тесты повторялись с интервалом не менее 24 часов, была исключена гипотермия и терапия барбитуратами. Члены комиссии предполагали, что их критерии будут использоваться для установления юридической смерти человека, что позволит снизить нагрузку на общество, предоставив врачам и родственникам пациента возможность прекратить бесполезную ИВЛ, а также предотвратить разногласия при заборе органов для трансплантации.

Один из основных аргументов, которые сразу же выдвинули противники констатации смерти мозга, – это невозможность точно установить конкретное время прекращения функции головного мозга и доказать полное отсутствие функции всех его структур. В ответ на эту критику в 1968 г. Всемирная медицинская ассамблея в Сиднее заявила, что «смерть – это постепенный процесс на клеточном уровне, при котором ткани различаются по своей способности противостоять недостатку кислорода, но клинический интерес заключается не в состоянии сохранности изолированных клеток, а в судьбе человека... момент смерти различных клеток и тканей не так важен, как уверенность в том, что процесс стал необратимым» [2]. Это была первая попытка доказать, что установление критериев смерти мозга у пациента неизменно приведет к его гибели, даже несмотря на функциональную активность отдельных групп клеток мозга. Таким образом, устанавливалось различие между смертью клетки и смертью человека.

Вместе с тем с момента принятия первых Гарвардских критериев смерти мозга изменились и стали повсеместно доступны не только новые методы инструментальной диагностики функционирования и остановки кровотока в головном мозге, но и активно стали применяться новые методы лечения и интенсивной терапии пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Поэтому вопрос своевременного и точного установления наличия у пациента смерти мозга остается крайне актуальным и в наши дни.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А. 52 лет поступил в больницу в тяжелом состоянии. Из анамнеза известно, что пациента последние несколько лет беспокоили боли в области сердца при физической нагрузке и нарушение ритма, артериальная гипертензия. Ранее был выставлен основной диагноз: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, стенозирующий коронароангиосклероз. Дилатационная кардиомиопатия. Устойчивый пароксизм желудочковой тахикардии, купирован, частая желудочковая экстрасистолия. ХСН. Были выставлены показания к проведению срочного оперативного лечения. Из особенностей при ультразвуковом обследовании пациента был обнаружен стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА), анатомически малый диаметр левой позвоночной артерии, нельзя исключить окклюзию левой позвоночной артерии (ЦДК кровотоков достоверно не картируется). Оперативное вмешательство проходило в условиях искусственного кровообращения, без выявленных осложнений, общая длительность операции составила 4 часа. Во время операции гемодинамика поддерживалась титрованием норадреналина (до 0,12 мкг/кг/мин) и добутамином (до 8 мкг/кг/мин).



В послеоперационном периоде пациент был переведен в отделение анестезиологии и реанимации, где была продолжена искусственная вентиляция легких и седация титрованием пропофола со скоростью 2 мг/кг/ч. Зрачки пациента были узкими, реакции на свет не отмечалось. Через 2 часа, учитывая стабильное послеоперационное состояние, было принято решение прекратить седацию пропофолом и выводить пациента на спонтанное дыхание и сознание.

Однако через 2 часа после отключения седации в сознание пациент не пришел, реакция на санацию трахеи отсутствовала, зрачки стали умеренно расширенными без реакции на свет. После консультации врача-невролога в срочном порядке было принято решение о проведении КТ головного мозга. На КТ было выявлено: «С обеих сторон прилежащие ликворные пространства мозжечка не дифференцируются, четвертый желудочек уменьшен в размерах (сдавлен) – все как косвенные признаки ишемии. Отмечается умеренно выраженное неравномерное снижение плотностных показателей белого вещества перивентрикулярных тканей с двух сторон». Заключение: инсульт обоих полушарий мозжечка? Умеренно выраженная открытая наружная гидроцефалия. С учетом данных неврологической симптоматики (кома III) и данных КТ, показания к нейрохирургическому вмешательству (краниотомия задней черепной ямки (ЗЧЯ), ликворошунтирование) отсутствовали. Дополнительно к стандартному мониторингу пациенту была налажена церебральная оксиметрия. Церебральная оксиметрия является неинвазивным методом оценки регионарной оксигенации головного мозга (датчик церебрального оксиметра располагается над лобными долями с двух сторон). Так как в корковых отделах головного мозга до 85% крови является венозной, то показания церебрального оксиметра отражают в основном насыщение кислородом гемоглобина венозной крови мозга. Были получены следующие показатели: rSO₂ справа – 85% (повышение, что может свидетельствовать о небольшом снижении потребления кислорода и понижении метаболизма головного мозга), слева – 80% (норма).

Было продолжено консервативное лечение пациента. Через 12 часов неврологическое обследование пациента выявило отсутствие всех рефлексов со ствола мозга, отсутствие реакции на болевые раздражители, отсутствие попыток спонтанного дыхания, что клинически соответствовало картине смерти мозга. Была выполнена повторная КТ головного мозга с контрастированием (КТА). Описание: «Выраженная отрицательная динамика. С обеих сторон в височных и затылочных долях, обоих полушариях мозжечка, продолговатом и среднем мозге появились массивные сливные низкоплотные зоны с относительно четким неровным контуром; прилежащие ликворные пространства и четвертый желудочек не дифференцируются (сдавлены); прилежащие цистерны основания мозга значительно сдавлены. При контрастном усилении задние мозговые артерии с обеих сторон не дифференцируются; правая позвоночная артерия не дифференцируется; базилярная и левая позвоночная артерии дифференцируются фрагментарно на отдельных участках. Заключение: КТ-картина инфаркта головного мозга с обеих сторон в височных и затылочных долях, обоих полушариях мозжечка, продолговатом и среднем мозге. Умеренно выраженная внутренняя окклюзионная гидроцефалия». Был выставлен диагноз: кардиоэмболический инфаркт головного мозга в вертебрально-базилярном бассейне, острый период, отек головного мозга. Наличие у пациента глубокой комы (кома 3-й ст.,

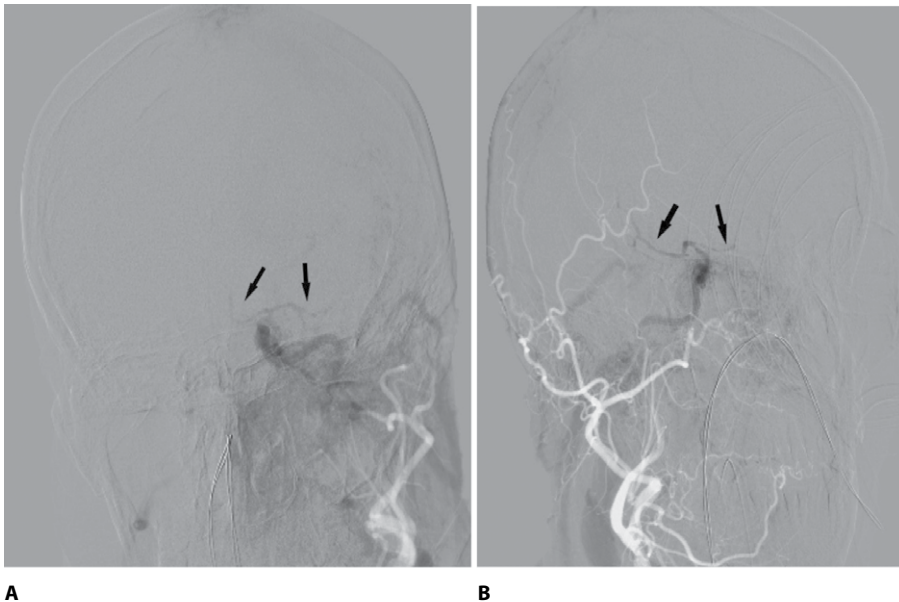
3 балла по шкале комы Глазго, 0 баллов по шкале FOUR) было абсолютным противопоказанием к проведению нейрохирургического вмешательства.

Несмотря на наличие неврологической картины смерти мозга, консилиум по ее констатации не проводился в связи с наличием мозгового кровотока в бассейне внутренней сонной артерии с обеих сторон на КТА (контрастирование передних (ПМА) и средних мозговых артерий (СМА) на всем протяжении). Церебральная оксиметрия также демонстрировала нормальные показатели: rSO_2 справа – 75%, слева – 70%. При ультразвуковом исследовании БЦА линейная скорость кровотока по внутренней сонной артерии (ВСА) справа – 120 см/с, слева – 90 см/с; правая позвоночная артерия (ПА) – кровоток в устье и 1-м сегменте достоверно не лоцирован, во 2-м сегменте кровотоки периферического типа, вероятно дистальное сопротивление, левая ПА – кровоток достоверно не картируется. В связи с полученными данными принято решение о ежедневной оценке неврологической картины и контроле за кровотоком в головном мозге с помощью транскраниальной доплерографии (ТКД).

На 2-е сутки после операции состояние пациента остается крайне тяжелым, продолжается ИВЛ в принудительном режиме, попыток спонтанного дыхания не выявлено, седация не проводится, гемодинамика поддерживается небольшой дозой (0,1 мкг/кг/мин) норадреналина (АДинв. – 120–140/70–90 мм рт. ст.). Неврологическая картина остается прежней – кома 3-й ст., 3 балла по шкале комы Глазго, 0 баллов по шкале FOUR, отсутствие реакции на болевые раздражители, всех рефлексов со ствола мозга. При проведении ТКД были визуализированы средние мозговые и передние мозговые артерии с двух сторон из транстемпорального доступа. Позвоночные артерии из субокципитального доступа не визуализировались. Были получены следующие показатели кровотока в СМА: справа (пиковая систолическая скорость (PS) 78 см/с, конечно-диастолическая скорость (ED) 38 см/с, максимальная скорость, усредненная по времени (TAMAX) 63 см/с, индекс пульсаций (PI) 0,76) и слева (PS – 70 см/с, ED – 29,5 см/с, TAMAX – 46,4 см/с, PI – 0,9). Учитывая наличие кровотока в головном мозге продолжено наблюдение за пациентом.

На 3-и сутки после операции состояние пациента остается крайне тяжелым без изменений. Неврологическая картина остается прежней. На ТКД получены следующие показатели кровотока: в правой СМА было отмечено наличие реверберирующего кровотока (PS 43,4 см/с, ED 0 см/с, TAMAX 17,7 см/с, PI 2,5); в левой СМА – наличие ранних систолических пиков (PS – 50,5 см/с, ED – 0 см/с, TAMAX – 7,4 см/с, PI – 9,4). Учитывая наличие признаков останавливающегося кровотока в головном мозге было принято решение о проведении повторного обследования через 12 часов.

На 4-е сутки после операции на ТКД в обеих СМА регистрировались только ранние систолические пики (справа – PS 45 см/с, PI 10,7; слева – PS 39 см/с, PI 9,8). На основании имеющихся данных было принято решение о проведении консилиума по констатации смерти мозга. Однако учитывая имевшиеся данные о длительном наличии кровотока в головном мозге, пациенту была проведена селективная церебральная ангиография (рис. 1). Во время данного исследования было выявлено: «Окклюзия правой и левой СМА в М2-сегменте, окклюзия правой ПМА в А1-сегменте, окклюзия левой ПМА в А2-сегменте, окклюзия правой ПА до входа в череп, окклюзия левой ПА в области устья, отсутствие контрастирования корковых ветвей мозговых артерий (паренхиматозной фазы), отсутствие контрастирования глубоких вен головного мозга (венозной фазы)».



После селективной инъекции контраста (А – в левую, В – в правую общую сонную артерию) с большой задержкой виден стаз контраста в сегменте М2 средней мозговой артерии с обеих сторон (стрелки), сегменте А1 (справа) и А2 (слева) передней мозговой артерии. Внутричерепного венозного оттока не отмечено
After selective injection of contrast (A – into the left, B – into the right common carotid artery) with a long delay, contrast stasis is seen in the M2 segment of the middle cerebral artery on both sides (arrows), and in the A1 (right) and A2 (left) segments of the anterior cerebral artery. No intracranial venous outflow is observed

Во время консилиума было подтверждено отсутствие у пациента сознания, отсутствие двигательных реакций мышц лица и координированных движений тела в ответ на болевые раздражители с обеих сторон, отсутствие реакции зрачков на свет, отсутствие роговичного, окулоцефалического, окуловестибулярного рефлексов с обеих сторон, отсутствие трахеального и фарингеального рефлексов. Через 24 часа было проведено повторное неврологическое обследование, подтвердившее отсутствие перечисленных выше рефлексов. Также был проведен тест на отсутствие спонтанного дыхания (апноэ-тест) в течение 10 минут, при котором было выявлено отсутствие попыток спонтанного дыхания при нарастании уровня pCO_2 в артериальной крови выше 60 мм рт. ст. Решением консилиума принято заключение о наличии у пациента смерти мозга и констатирована юридическая смерть пациента (биологическая смерть).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В 1971 г. Mohandas A. и Chou S. провели вскрытие 25 пациентов, у которых была констатирована смерть мозга на основании Гарвардских критериев смерти мозга. У 23 пациентов были выявлены значительные необратимые изменения в стволе мозга, однако у двоих пациентов наблюдался нормальный макроскопический

и микроскопический вид ствола мозга, несмотря на отсутствие рефлексов и изоэлектрическую ЭЭГ [3]. Был сделан вывод, что исследование функционирования больших полушарий мозга, в том числе с помощью ЭЭГ, не дает дополнительной информации в диагностике смерти мозга, а основой ее диагностики должно быть подтверждение необратимости повреждения ствола мозга. В том числе данные выводы послужили тому, что в отдельных странах (Великобритания, Индия и др.) была утверждена концепция смерти ствола мозга как синоним смерти мозга, которая действует и на данный момент [4]. По этой концепции были сгруппированы свои принципы критериев с обязательным исключением метаболических и фармакологических факторов. Британские критерии были первыми, где на тот момент был описан подробный тест на апноэ с интерпретацией газового состава крови для обеспечения того, чтобы уровень PaCO_2 был выше ожидаемого для стимуляции дыхания (50 мм рт. ст.). В отличие от Гарвардских критериев, было преуменьшено значение тестов на кортикальную смерть (т. е. ЭЭГ и ангиография считались не только не обязательными, но и не нужными в случаях, когда причина необратимого повреждения мозга была хорошо известна). Эта дихотомия в определениях смерти пациента по мозговым критериям теоретически позволяет пациента с доказательством наличия сохраняющегося кортикального кровотока (например, на ангиографии) и/или сохраняющейся активности ЭЭГ признать мертвым по критериям смерти ствола мозга в одной стране, а в другой нет [5]. Однако, несмотря на это, концепция смерти ствола подчеркивает, что смерть ствола мозга является инфратенториальным последствием супратенториальной катастрофы.

Основная критика данного подхода возникает при определении мозговой смерти у пациентов с первичным поражением мозга в области задней черепной ямки. Продемонстрированный клинический случай является крайне показательным при этом. При поиске в медицинской базе данных PubMed было обнаружено описание всего нескольких клинических случаев изолированного повреждения мозга в области задней черепной ямки с клиникой смерти мозга с сохранявшимся супратенториальным кровотоком [6]. В нашем клиническом случае после длительного наблюдения смерть пациента была констатирована на основании критериев смерти мозга после подтверждения полной остановки кровотока во всем головном мозге.

При наблюдении за пациентами с необратимым повреждением головного мозга можно выделить несколько схожих механизмов утраты функционирования ствола мозга [7]. Самый частый механизм возникает, когда большое супратенториальное объемное образование приводит к быстрому нарастанию ВЧД и смещению ствола мозга в ретроаудальном направлении с потерей всех стволовых рефлексов (это пациенты с массивными инфарктами мозга и кровоизлияниями, тяжелой ЧМТ). Более редкий механизм возникает, когда функции супратенториального мозга и ствола мозга необратимо утрачиваются одновременно, например, после остановки сердца или после иных причин, вызывающих гипоксически-ишемическое повреждение всего мозга.

Самый редкий вариант встречается у очень небольшого процента пациентов, клинический пример разновидности которого и представлен в данной работе (доверенные данные о частоте встречаемости отсутствуют). Это пациенты с массивным первичным повреждением ствола мозга или мозжечка, и основным механизмом



обычно является тромбоз базилярной артерии или крупное кровоизлияние в ствол мозга или мозжечок. У этих пациентов может сохраняться мозговой кровоток и ЭЭГ-активность и даже зрительные вызванные потенциалы, которые являются показателями целостности и функционирования супратенториального отдела мозга. При этом так и не установлено, присутствует ли у данных пациентов супратенториальная интегративная способность и возможность восстановления сознания.

Указанный клинический пример порождает ряд вопросов. Если отсутствие мозгового кровотока равнозначно отсутствию функции нейронов, то может ли также считаться верным обратное утверждение – равнозначно ли наличие супратенториального кровотока наличию функции головного мозга (что самое важное, именно интегративной функции)? Если супратенториальное кровообращение выявлено, является ли это причиной отложить заключение о смерти мозга и на какое время, учитывая, что данные пациенты крайне нестабильны и у них может произойти остановка сердечной деятельности в любой момент? На основании каких критериев и когда следует констатировать смерть мозга у пациентов с обширными повреждениями мозжечка и ствола в учреждениях здравоохранения, где невозможно проведение дополнительных инструментальных методов, подтверждающих остановку кровотока?

В заключение следует подчеркнуть, что на данный момент не зарегистрировано ни одного случая выживания пациента с изолированным необратимым повреждением ствола мозга. В других известных клинических случаях у пациентов наблюдалась либо последующая остановка кровообращения всего мозга, либо остановка сердечной деятельности [6]. В одном случае даже проведение субокципитальной краниотомии не смогло предотвратить последующее прекращение супратенториального кровотока, хотя и значительно отсрочило это до 6-х суток от проведения операции [8]. Основная причина последующей остановки церебрального кровотока у данных пациентов – это развитие обструктивной гидроцефалии на уровне Сильвиева водопровода, которая приводит к быстрому повышению ВЧД. Изменит ли значительно прогноз для данных пациентов более агрессивная нейрохирургическая тактика лечения, совмещающая в себе совместно краниотомию ЗЧЯ и ликворное дренирование, пока остается не известным.

На данный момент в Республике Беларусь согласно действующей Инструкции по констатации смерти мозга не требуется обязательное проведение методов диагностики остановки мозгового кровотока или исследования функции больших полушарий. Вместе с тем наша инструкция, как и в большинстве других стран, подразумевает установление необратимого повреждения всего головного мозга.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированный клинический случай показывает, что проведение дополнительных инструментальных методов, подтверждающих остановку мозгового кровообращения, у пациентов в случаях инфратенториальных повреждений головного мозга может быть необходимым.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 1968 Aug 5;205(6):337–40.
2. Gilder SS. Twenty-second World Medical Assembly. *Br Med J*. 1968;3:493–4.
3. Mohandas A, Chou SN. Brain death. A clinical and pathological study. *J Neurosurg*. 1971 Aug;35(2):211–8. doi: 10.3171/jns.1971.35.2.0211
4. Diagnosis of brain death. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. *Br Med J*. 1976 Nov 13;2(6045):1187–8. doi: 10.1136/bmj.2.6045.1187
5. Wijdevicks EF. The transatlantic divide over brain death determination and the debate. *Brain*. 2012 Apr;135(Pt 4):1321–31. doi: 10.1093/brain/awr282
6. Ferbert A, Buchner H, Ringelstein EB, Hacke W. Isolated brainstem death. Case report with demonstration of preserved visual evoked potentials (VEPs). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986;65:157–60.
7. Varelas PN. Brainstem or entire brain-based declaration of death: is there a difference? *Pract Neurol*. 2016;16:85–6.
8. Ayling OGS, Alotaibi NM, Wang JZ, et al. Suboccipital Decompressive Craniectomy for Cerebellar Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018 Feb;110:450–459.e5. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.144

Rexetin (paroxetine) 20 mg №30

РЕКСЕТИН



К ОСВОБОЖДЕНИЮ ОТ ТРЕВОГИ

ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ ВИДОВ
ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ И ДЕПРЕССИИ

Рег. уд. ЛП-№008861-ГП-ВУ от 02.07.2025



ГЕДЕОН РИХТЕР

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ПРОТИВПОКАЗАН ДЕТЯМ. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ.
Для сообщений о нежелательных реакциях: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Геден Рихтер ОАО. Представительство в Республике Беларусь,
г. Минск, пр. Победителей 5, офис 505, 510. Тел./факс (017)215-25-21
E-mail: belgedeon@gedeon.by