

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

50 (5) • 2022

Роль лабораторных маркеров системы фибринолиза в оценке тяжести болезни малых сосудов головного мозга

Регуляторы ангиогенеза при химиоиндуцированной периферической полинейропатии

Временные трансформации внутренней картины болезни у пациентов с хронической болью в спине

Клинический полиморфизм мультисистемной атрофии

Методы когнитивной реабилитации у пациентов с рассеянным склерозом

Влияние стимуляции спинного мозга на коррекцию застываний при ходьбе у пациентов с болезнью Паркинсона и прогрессирующим надъядерным параличом

Болезнь Унферрихта – Лундборга как часть синдрома прогрессирующих миоклонус-эпилепсий

Проба Ромберга: от ходьбы в темноте до тестов на стабиллоплатформе

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.  
Периодичность – 8 выпусков в год  
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 50 • № 5 • 2022

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Глезер Мария Генриховна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

## Заместитель главного редактора

**Какорина Екатерина Петровна**, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Алексеев Сергей Алексеевич**, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

**Базарный Владимир Викторович**, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

**Васюк Юрий Александрович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Великанова Людмила Иосифовна**, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**Галстян Гагик Радикович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Ганюков Владимир Иванович**, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

**Годков Михаил Андреевич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Голухова Елена Зеликовна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Григорьев Евгений Валерьевич**, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

**Гуляева Людмила Федоровна**, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

**Давыдов Михаил Михайлович**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

**Добрынина Лариса Анатольевна**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Зыбина Наталья Николаевна**, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**Киров Михаил Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

**Коков Леонид Сергеевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Котов Алексей Сергеевич**, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Литвиненко Игорь Вячеславович**, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**Лобзин Юрий Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Львов Андрей Николаевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна** (Москва, Россия)

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Наймарк Олег Борисович**, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

**Нероев Владимир Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Пономаренко Геннадий Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Потекаев Николай Николаевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Проваторов Сергей Ильич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Пронин Игорь Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Романко Юрий Сергеевич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Синицын Валентин Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Ситкин Станислав Игоревич**, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

**Стилиди Иван Сократович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Трофимова Татьяна Николаевна**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Шишацкая Екатерина Игоревна**, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Баркан Ариель**, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

**Брагин Анатолий Григорьевич**, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

**Бухфельдер Михаэль**, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

**Вольффенбюттель Брюс**, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

**Густина Андреа**, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

**Де Херт Стефан**, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

**Литвинов Рустем Игоревич**, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

**Майр Йоханнес**, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

**Мурешану Дафин Ф.**, д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

**Палеев Николай Романович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Райниш Уолтер**, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

**Ян Чи**, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

## Содержание

### Оригинальные статьи

Хуторов Д.Н., Старцева О.Н., Тихомирова О.В.,  
Зыбина Н.Н.

**Роль лабораторных маркеров системы  
фибринолиза в оценке тяжести болезни  
малых сосудов головного мозга** ..... 287

Базарный В.В., Ковтун О.П., Корякина О.В.,  
Копенкин М.А., Фечина Л.Г.

**Регуляторы ангиогенеза при  
химиоиндуцированной периферической  
полинейропатии** ..... 295

Котельникова А.В., Кукушина А.А., Тихонова А.С.,  
Хаустова А.В.

**Временные трансформации внутренней картины  
болезни у пациентов с хронической болью  
в спине** ..... 304

### Клинические наблюдения

Андреев М.Н., Федотова Е.Ю., Коновалов Р.Н.,  
Иллариошкин С.Н.

**Клинический полиморфизм мультисистемной  
атрофии: серия клинических наблюдений** ..... 310

Ковалев В.В., Бриль Е.В., Семенов М.С.,  
Селивёрстов Ю.А., Лепсверидзе Л.Т.

**Влияние стимуляции спинного мозга  
на коррекцию застываний при ходьбе  
у пациентов с болезнью Паркинсона  
и прогрессирующим надъядерным параличом:  
серия клинических наблюдений** ..... 315

### Обзор

Москвина Е.Ю., Волкова Л.И., Корякина О.В.

**Методы когнитивной реабилитации у пациентов  
с рассеянным склерозом** ..... 321

### Лекция

Белоусова Е.Д.

**Болезнь Унферрихта – Лундборга  
как часть синдрома прогрессирующих  
миоклонус-эпилепсий** ..... 329

Мезенчук А.И., Кубряк О.В.

**Проба Ромберга: от ходьбы в темноте до тестов на  
стабилоплатформе** ..... 335

Подписной индекс 81988  
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе  
Российского индекса научного цитирования  
(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Журнал индексируется в Russian Science  
Citation Index на платформе Web of Science

© 2022 ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)  
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций.  
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит  
в перечень рецензируемых научных изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные  
научные результаты диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата наук, на соискание  
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

- 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.24 – Неврология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.23 – Дерматовенерология (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.30 – Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки) – с 13.10.2022

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах клинической медицины», распространяются по Лицензии «С указанием авторства – некоммерческая» – Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе читать, скачивать, копировать, делиться (распространять на любом носителе и в любом формате) и адаптировать материалы статьи (перерабатывать, видоизменять, создавать новые произведения) при соблюдении следующих условий: оформление ссылки на оригинальную публикацию в журнале «Альманах клинической медицины», указание на внесение изменений (в случае адаптации), использование исключительно в некоммерческих целях. По вопросам репринтов и коммерческого использования просьба обращаться в редакцию.

**Адрес редакции:**  
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8  
Тел.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o.pargara@monikiweb.ru](mailto:o.pargara@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional  
Research and Clinical Institute (MONIKI),  
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 50 • Number 5 • 2022

---

## EDITOR-IN-CHIEF

**Maria G. Glezer**, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

## Deputy Chief Editor

**Ekaterina P. Kakorina**, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

## EDITORIAL BOARD

**Sergei A. Alekseenko**, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

**Vladimir V. Bazarnyi**, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

**Elena A. Belousova**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Alexandr V. Bogachev-Prokophiev**, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

**Mikhail M. Davydov**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Larisa A. Dobrynina**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Oksana M. Drapkina**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Gagik R. Galstyan**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Vladimir I. Ganyukov**, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

**Mikhail A. Godkov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Elena Z. Golukhova**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Evgeny V. Grigoryev**, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

**Lyudmila F. Gulyaeva**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

**Mikhail Yu. Kirov**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

**Leonid S. Kokov**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Alexey S. Kotov**, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

**Nikolay E. Kushlinskii**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Igor V. Litvinenko**, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

**Yurii V. Lobzin**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

**Andrey N. Lvov**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Galina A. Mel'nichenko**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Anton V. Molochkov**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Oleg B. Naimark**, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

**Vladimir V. Neroev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Alexey M. Ovezov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Gennadiy N. Ponomarenko**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

## Managing Editor

**Olesya A. Parpara** (Moscow, Russia)

**Nikolay N. Potekaev**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Igor N. Pronin**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Sergei I. Provatorov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Yury S. Romanko**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Ekaterina I. Shishatskaya**, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

**Valentin E. Sinitsyn**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Stanislav I. Sitkin**, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

**Ivan S. Stilidi**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Tatyana N. Trofimova**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

**Yury A. Vasyuk**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Ludmila I. Velikanova**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

**Natalia N. Zybina**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

**Ariel L. Barkan**, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

**Anatol J. Bragin**, PhD (Los Angeles, USA)

**Michael Buchfelder**, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

**Stefan De Hert**, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

**Andrea Giustina**, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

**Rustem I. Litvinov**, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

**Johannes Mayr**, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

**Dafin F. Muresanu**, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

**Nikolay R. Paleev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Walter Reinisch**, MD (Vienna, Austria)

**Bruce H.R. Wolffenbittel**, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

**Chi Yang**, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

## Content

### Articles

*D.N. Khutorov, O.N. Startseva, O.V. Tikhomirova,  
N.N. Zybina*

**The role of the fibrinolytic system laboratory markers  
in the assessment of the cerebral small vessel disease  
severity** ..... 287

*V.V. Bazarnyi, O.P. Kovtun, O.V. Koryakina,  
M.A. Kopenkin, L.G. Fechina*

**Regulators of angiogenesis in chemotherapy-induced  
peripheral neuropathy** ..... 295

*A.V. Kotelnikova, A.A. Kukshina, A.S. Tikhonova,  
A.V. Khaustova*

**Time-dependent transformations of the internal picture  
of the disease in patients with chronic back pain** ..... 304

### Clinical Cases

*M.N. Andreev, E.Yu. Fedotova, R.N. Kononov,  
S.N. Illarionov*

**Clinical polymorphism of multiple system atrophy:  
a clinical case series** ..... 310

*V.V. Kovalev, E.V. Bril, M.S. Semenov, Yu.A. Seliverstov,  
L.T. Lepsveridze*

**Spinal cord stimulation for freezing of gait in  
Parkinson's disease and progressive supranuclear  
palsy: a case series** ..... 315

### Review Article

*E.Yu. Moskvina, L.I. Volkova, O.V. Koryakina*

**Cognitive rehabilitation methods in multiple  
sclerosis patients** ..... 321

### Lecture

*E.D. Belousova*

**The Unverricht-Lundborg disease as a part of the  
progressive myoclonic epilepsies syndrome** ..... 329

*A.I. Mezenchuk, O.V. Kubryak*

**The Romberg's sign: from walking in the dark to tests  
on the force plate** ..... 335

Subscription index 81988  
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific  
Citation (RISC): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

The journal is indexed by Russian Science Citation  
Index based on the Web of Science platform

© 2022 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)  
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for  
Supervision in the Sphere of Telecom, Information  
Technologies and Mass Communications.  
Registration certificate ПИИ № ФС77-34730 was  
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is  
included in the List of leading referred journals, re-  
commended by VAK (Higher Attestation Committee)  
for publication of scientific results of dissertations for  
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible  
for claims made in the advertisements published in  
the journal.

"Almanac of Clinical Medicine" is an open access  
journal which means that everybody can read,  
download, copy, distribute, print, search, or link  
to the full texts of these articles in accordance with  
Creative Commons Attribution – NonCommercial  
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

### Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,  
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,  
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o.parpapa@monikiweb.ru](mailto:o.parpapa@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)



Оригинальная статья

# Роль лабораторных маркеров системы фибринолиза в оценке тяжести болезни малых сосудов головного мозга

Хуторов Д.Н.<sup>1</sup> • Старцева О.Н.<sup>1</sup> • Тихомирова О.В.<sup>1</sup> • Зыбина Н.Н.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Болезнь малых сосудов (БМС) – распространенное заболевание головного мозга, вызывающее развитие около 40% всех деменций и 25% ишемических инсультов, что определяет важность изучения патогенеза и поиска биомаркеров. В ряде исследований показана важная роль эндотелиальной дисфункции и неспецифического воспаления, а также некоторых отдельных параметров нарушения гемостаза в развитии БМС.

**Цель** – определить роль лабораторных маркеров системы фибринолиза в оценке выраженности поражения белого вещества головного мозга у пациентов с БМС.

**Материал и методы.** В рамках одноцентрового поперечного неконтролируемого обсервационного исследования обследованы 117 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (хроническая ишемия головного мозга) в возрасте  $57,7 \pm 11,5$  года. Всем пациентам проведены лабораторные исследования по оценке системы фибринолиза, дисфункции эндотелия, маркеров воспаления, а также интегральной оценке плазменного гемостаза. Определяли XIIa-зависимый фибринолиз, концентрацию плазминогена, альфа2-антиплазмина, ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), фибриногена, фактора фон Виллебранда (FW), активность фактора свертывания крови VIII (FVIII), содержание высокочувствительного

C-реактивного белка и параметры теста тромбодинамики. Всем больным выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с оценкой поражения белого вещества по шкале Фазекаса.

**Результаты.** В зависимости от наличия нейровизуализационных маркеров БМС (оценка по шкале Фазекаса) обследованные были распределены в группу с БМС ( $n=54$ ) и в группу без БМС ( $n=63$ ). Пациенты с БМС были старше пациентов без БМС ( $65 \pm 9$  против  $51 \pm 10$  лет;  $p < 0,001$ ), у них чаще диагностировали гипертензивную болезнь ( $p < 0,001$ ), сахарный диабет ( $p = 0,029$ ) и тромботические события ( $p < 0,001$ ) в анамнезе. В группе пациентов с БМС по сравнению с пациентами без БМС обнаружено более длинное время XIIa-зависимого фибринолиза ( $7,6 \pm 2,9$  против  $6,5 \pm 1,7$  мин;  $p = 0,032$ ), у них была выше концентрация альфа2-антиплазмина ( $111 [95–117]$  против  $105 [95–111]\%$ ;  $p = 0,016$ ) и параметр плотности сгустка (D) ( $22789 [20567–26411]$  против  $20627 [18324–22650]$  у.е.;  $p < 0,001$ ), хотя показатели находились в референтных интервалах. Что касается показателей тромбодинамики, в группе с БМС наблюдались более высокие значения по всем параметрам теста, также выявлены более высокие показатели маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Установлено, что с увеличением времени XIIa-зависимого фибринолиза возрастает

вероятность 2-й и более стадии перивентрикулярного и подкоркового лейкоареоза по шкале Фазекаса (отношение шансов (ОШ)  $1,31 [1,07–1,60]$ ;  $p = 0,009$ ), в том числе увеличения размера и количества очагов глиоза, а при увеличении концентрации плазминогена вероятность лейкоареоза по шкале Фазекаса снижается (ОШ  $0,97 [0,95–0,98]$ ;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Выраженность нарушений фибринолиза и параметров системы гемостаза коррелирует с тяжестью БМС головного мозга, формируя гипофибринолитический и протромботический статус пациентов с данным заболеванием.

**Ключевые слова:** болезнь малых сосудов, гемостаз, фибринолиз, тест тромбодинамики

**Для цитирования:** Хуторов ДН, Старцева ОН, Тихомирова ОВ, Зыбина НН. Роль лабораторных маркеров системы фибринолиза в оценке тяжести болезни малых сосудов головного мозга. Альманах клинической медицины. 2022;50(5):287–294. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-045.

Поступила 02.11.2022; доработана 23.11.2022; принята к публикации 28.11.2022; опубликована онлайн 07.12.2022

**Б**лезнь малых сосудов головного мозга (БМС) объединяет группу заболеваний, при которых происходит поражение церебральных сосудов малого диаметра, включающих мелкие артерии, артериолы, капилляры, венулы и мелкие вены.

Спорадическая (возрастная) БМС считается наиболее распространенной формой и в общей популяции встречается примерно у 80% людей старше 60 лет [1]. Клинические проявления могут быть связаны с изменением тонких психических (замедление мышления, депрессивное настроение,

апатия) [2, 3] или моторных (замедление походки) функций [4], а также с проблемами мочеиспускания (недержание мочи) [5]. Такие изменения часто воспринимаются как часть нормального процесса старения. Прогрессирование заболевания характеризуется развитием деменции [6] и выраженными нарушениями походки. БМС становится причиной 25% всех случаев ишемического инсульта [7].

Центральную роль в диагностике и оценке тяжести БМС играет нейровизуализация с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ). Паренхиматозные поражения вещества головного мозга, вызванные изменениями мелких сосудов, были приняты в качестве маркеров этого заболевания и оформлены в виде стандартов описания МРТ STRIVE (STandards for Reporting Vascular change on nEuroimaging) [8]. Согласно этим стандартам, принято выделять недавние небольшие подкорковые инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества, лакуны, церебральные микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства и атрофию головного мозга.

Важное место в патогенезе БМС занимает эндотелиальная дисфункция [9]. В физиологических условиях эндотелий головного мозга имеет решающее значение в регуляции мозгового кровотока и целостности гематоэнцефалического барьера, регулирует тонус сосудов, участвует в ангиогенезе, процессах повреждения и воспаления, а также регулирует гемодинамическую стабильность, предотвращая тромбоз с помощью различных антикоагулянтных и антитромбоцитарных механизмов [10].

Ключевым способом, которыми эндотелиальные клетки регулируют механизм свертывания крови, относят фибринолиз. Фибринолитическая система растворяет фибрин и поддерживает сосудистый гомеостаз. Последствия эндотелиальной дисфункции включают нарушение баланса между коагуляцией и фибринолизом, активацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию воспалительных процессов, которые в совокупности создают протромботическую среду [9, 11]. Однако роль нарушений фибринолиза в развитии БМС до сих пор не выяснена.

Цель настоящего исследования – определить роль лабораторных маркеров системы фибринолиза в оценке выраженности поражения белого вещества головного мозга у пациентов с БМС.

## Материал и методы

В поперечное неконтролируемое обсервационное исследование включены 117 пациентов

**Хуторов Дмитрий Николаевич** – врач-невролог отделения клинической неврологии и медицины сна<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-4088>  
✉ 197082, г. Санкт-Петербург, Лыжный пер., 8–1–600, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (911) 819 39 98.  
E-mail: ddrdim@yahoo.com

**Старцева Ольга Николаевна** – канд. биол. наук, врач-биолог лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3524-3603>.  
E-mail: startceva@mail.ru

**Тихомирова Ольга Викторовна** – д-р мед. наук, доцент, заведующая отделением клинической неврологии и медицины сна<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4722-0900>.  
E-mail: olvitikhomirova@gmail.com

**Зыбина Наталья Николаевна** – д-р биол. наук, профессор, заведующая отделом лабораторной диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>.  
E-mail: zybinan@inbox.ru

с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии (хроническая ишемия головного мозга), последовательно поступавших для планового обследования и лечения в отделение неврологии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова в период с января 2020 по сентябрь 2021 г.

Критериями включения были наличие одного или нескольких факторов риска развития БМС (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, курение), наличие нейровизуализационных маркеров БМС согласно критериям STRIVE. Критериями исключения служили наличие нейродегенеративных и других несосудистых заболеваний центральной нервной системы; болезни крови.

Все участники исследования дали информированное согласие на обработку персональных и медицинских данных. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (протокол № 1/20 от 27.01.2020).

Всем пациентам были проведены лабораторные исследования по оценке системы фибринолиза, дисфункции эндотелия, маркеров воспаления и интегральной оценке плазменного гемостаза. Определяли ХIIа-зависимый фибринолиз (набор фирмы «Ренам»), фибриноген, фактор фон Виллебранда (FW) и активность фактора свертывания крови VIII (FVIII) (автоматический коагулометр ACL TOP, Instrumentation Laboratory, США), концентрацию плазминогена, альфа2-антиплазмина, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) (набор Technozym фирмы Technoclone, универсальный счетчик Victor-2™), содержание высокочувствительного С-реактивного белка (анализатор иммунохемилюминесцентный Immulite 2000, США), а также параметры теста тромбодинамики (Регистратор тромбодинамики Т-2, ООО «ГемаКор», Россия).

По результатам теста тромбодинамики мы остановились на следующих параметрах: V (мкм/мин) – скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15–25 минут после начала роста, которая характеризует фазу распространения свертывания; Tsp (мин) – время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующем со вставкой-активатором, характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы; D (y.e.) – плотность сгустка, зависящая от концентрации фибриногена в совокупности с активностью FXIII.

Для оценки полученных результатов использовали референтные интервалы, установленные фирмой-производителем. Материалом для

<sup>1</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с БМС (оценка по шкале Фазекаса > 0) n = 54	Пациенты без БМС (оценка по шкале Фазекаса = 0) n = 63	Значение <i>p</i>
Возраст, годы (M ± SD)	65 ± 9	51 ± 10	< 0,001
Мужской пол, n (%)	51 (94,4)	60 (95,2)	1,0
Женский пол, n (%)	3 (5,6)	3 (4,8)	1,0
Гипертоническая болезнь, n (%)	51 (94,4)	36 (57,1)	< 0,001
Сахарный диабет, n (%)	11 (20,4)	4 (6,3)	0,029
Гиперхолестеринемия, n (%)	42 (77,8)	40 (64,5)	0,153
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (20,4)	5 (8,1)	0,064
Курение, n (%)	15 (27,8)	18 (29,0)	1,0
Тромботические события, n (%)	25 (46,3)	6 (9,5)	< 0,001

БМС – болезнь малых сосудов

исследования служила плазма или сыворотка крови, полученная в соответствии с рекомендациями производителя реактивов.

MPT головного мозга выполняли на аппарате Magnetom Verio (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 3 Тл. Стандартное обследование проходило с использованием T1- и T2-взвешенных изображений в трех плоскостях и тяжело-взвешенных по T2 в аксиальной плоскости (TIRM) с оценкой выраженности поражения белого вещества по шкале Фазекаса. Классификация по шкале Фазекаса осуществлялась следующим образом: отсутствие лейкоареоза (0-я степень), точечный лейкоареоз (1-я степень), мелкие сливные очаги (2-я степень) и крупные сливные очаги (3-я степень). Отдельно оценивали степень поражения субкортикального (Fск) и перивентрикулярного (Fпв) белого вещества, а также суммарный лейкоареоз (Fпв+ск).

Статистический анализ выполнен в программах SPSS v26.0 (IBM) и Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проверка на соответствие переменных нормальному распределению выполнялась с помощью *W*-теста Шапиро – Уилка, анализа эксцесса и асимметрии. Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего арифметического (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Несоответствующие нормальному распределению переменные представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей [*Q*<sub>25</sub>–*Q*<sub>75</sub>]. Построение

прогностических моделей осуществляли с использованием однофакторной линейной регрессии, а также бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением на основании статистики Вальда. Информативность модели оценивали по коэффициенту детерминации. Оптимальное пороговое значение логистической регрессионной модели определено ROC-анализом с построением ROC-кривой. Пороговое значение статистической значимости принято для *p* < 0,05.

## Результаты

В зависимости от наличия/отсутствия нейровизуализационных маркеров БМС пациенты были разделены на 2 группы: в группу с БМС вошли 54 пациента, имевшие 1-ю и выше степени лейкоареоза по шкале Фазекаса, в группу без БМС – 63 обследованных с 0-й степенью по шкале Фазекаса. Пациенты с БМС были старше пациентов без БМС, у них чаще диагностировали гипертоническую болезнь, сахарный диабет и тромботические события в анамнезе (табл. 1).

По результатам лабораторных исследований у пациентов в группе с БМС по сравнению с пациентами без БМС были повышены значения времени ХПа-зависимого фибринолиза (*p* = 0,032) и концентрация альфа2-антиплазмина (*p* = 0,016), что указывает на замедление процессов фибринолиза. Вместе с тем, несмотря на различия в лабораторных показателях, они находились в референтных интервалах. По показателям тромбодинамики в группе с БМС наблюдали более высокие значения скорости, размера и плотности сгустков (*V*, *CS* и *D*). При этом по показателю появления спонтанных сгустков (*Tsp*) в группе с БМС в среднем в 2,5 раза чаще возникало спонтанное тромбообразование в период до 30 минут, чем в контрольной группе (отношение шансов 2,56 [1,06–5,88]). Следует обратить внимание на более высокий показатель плотности сгустка (*D*) в тесте тромбодинамики (*p* < 0,001), который косвенно зависит от работы системы фибринолиза. У пациентов с БМС также отмечены более высокие уровни концентрации фактора фон Виллебранда (*p* = 0,051) и высокочувствительного *C*-реактивного белка (*p* = 0,005), что можно рассматривать как признаки эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления (табл. 2).

Определены предикторы для прогнозирования 2-й и более стадии перивентрикулярного и субкортикального лейкоареоза по шкале Фазекаса (рис. 1). Статистика предикторов модели отражена в табл. 3. Выявлено, что с увеличением показателя ХПа-зависимого фибринолиза

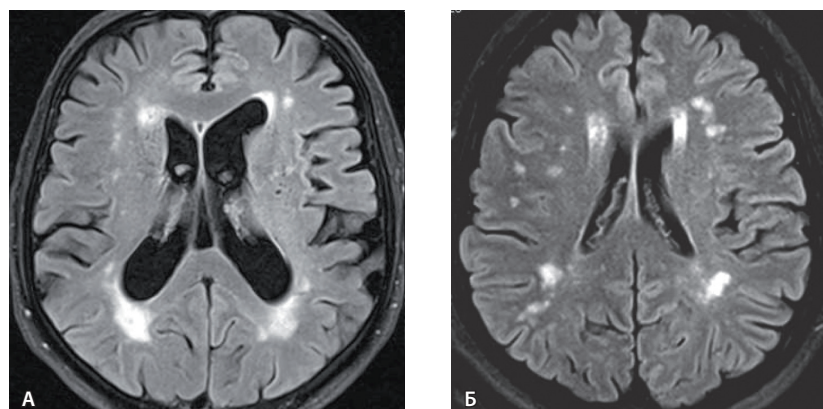


**Таблица 2.** Сравнительная характеристика лабораторных показателей системы фибринолиза, эндотелиальной дисфункции и воспаления у пациентов с наличием магнитно-резонансных маркеров поражения белого вещества головного мозга по шкале Фазекаса и без таковых,  $M \pm SD / Me [Q_{25} - Q_{75}]$

Показатель (референтные интервалы)	Пациенты с БМС (оценка по шкале Фазекаса > 0), n = 54	Пациенты без БМС (оценка по шкале Фазекаса = 0), n = 63	Значение <i>p</i>
<b>Показатели диагностики нарушений фибринолиза</b>			
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5–12)	7,6 ± 2,9	6,5 ± 1,7	0,032
Плазминоген, % (75–140)	91 [83–100]	94 [86–106]	0,325
Альфа2-антиплазмин, % (80–120)	111 [95–117]	105 [95–111]	0,016
PAI-1, Е/мл (7,0–43,0)	13,4 [9,3–42,5]	12,9 [8,3–40,1]	0,898
<b>Показатели теста тромбодинамики</b>			
V, мкм/мин (20–29)	36,2 [30,7–46,2]	30,8 [27,3–38,9]	0,004
D, у.е. (15000–32000)	22789 [20567–26411]	20627 [18324–22650]	< 0,001
<b>Показатели эндотелиальной дисфункции и воспаления</b>			
FW, % (60–150)	173 ± 56	145 ± 45	0,051
вчСРБ, мг/л (0,0–14,0)	2,67 [0,90–6,60]	0,87 [0,44–2,04]	0,005
Фибриноген, г/л (1,6–4,6)	3,17 ± 0,82	2,85 ± 0,53	0,099
FVIII, % (50–150)	165 ± 52	151 ± 48	0,167

D – плотность сгустка, PAI-1 – ингибитор активации плазминогена 1-го типа, V – скорость роста сгустка, БМС – болезнь малых сосудов, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

вероятность 2-й и более стадии лейкоареоза возрастает, а с увеличением концентрации плазминогена – снижается. Шанс развития лейкоареоза увеличивается в 1,31 раза на каждую единицу XIIa-зависимого фибринолиза и снижается



**Рис. 1.** Умеренный лейкоареоз вокруг желудочков – 2-я степень по шкале Фазекаса в перивентрикулярной зоне (А) и умеренное поражение субкортикальной зоны с множественными точечными и единичными сливными очагами глиоза – 2-я степень по шкале Фазекаса в субкортикальной зоне (Б). Суммарная оценка (перивентрикулярная зона + субкортикальная зона) – 4-я степень по шкале Фазекаса

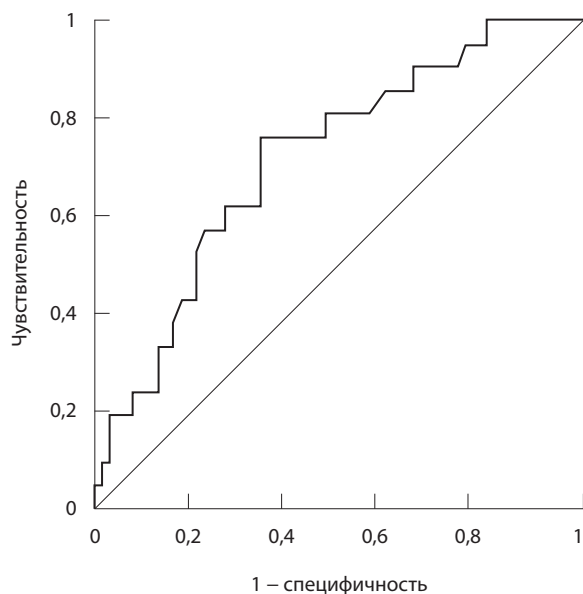
в 1,03 раза на каждую единицу плазминогена. Модель согласуется с фактическими данными (тест Хосмера – Лемешова,  $p = 0,638$ ), является статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и имеет информативность Нейджелкера  $R^2 = 0,44$ .

Линейное уравнение логистической модели имеет следующий вид:

$$Y = 0,27 \times \text{XIIa-зависимый фибринолиз (мин)} - 0,033 \times \text{Плазминоген (\%)}$$

Для определения оптимального порогового значения функции вероятности  $P$  выполнен ROC-анализ (рис. 2). Пороговое значение выбрано по принципу равенства чувствительности и специфичности. При значении функции вероятности  $P = 0,228$  модель имеет чувствительность 76% и специфичность 66% (AUC (англ. area under the curve, площадь под кривой) = 0,716;  $p < 0,001$ ).

Для определения зависимости значений XIIa-зависимого фибринолиза от количества и размера очагов глиоза выполнена однофакторная линейная регрессия. Полученные модели представлены в табл. 4. Таким образом, установлена



**Рис. 2.** ROC-кривая логистической модели прогноза 2-й и более стадии перивентрикулярного и субкортикального лейкоареоза по шкале Фазекаса

статистически значимая положительная линейная связь XIIa-зависимого фибринолиза с количеством (рис. 3) и размером (рис. 4) очагов глиоза. На каждый дополнительный очаг глиоза данный показатель увеличивается в среднем на 0,073 единицы, а на каждый 1 мм размера очага – на 0,164 единицы.

## Обсуждение

В последнее время уделяется большое внимание исследованию лабораторных биомаркеров у пациентов с БМС, накоплены убедительные данные о связи тяжести заболевания с уровнем и концентрацией плазменных маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления. В исследованиях лабораторных биомаркеров БМС также выявляют тесные связи с фактором некроза опухоли-альфа, интерлейкином-6, диметиларгинином (ADMA), матриксной металлопротеиназой-9, факторами адгезии, а также гомоцистеином, сывороточным альбумином и сывороточным нейрофиламентом [12–14]. Роль системы гемостаза в механизме развития БМС представляет для исследователей не меньший интерес, есть данные о связи заболевания с активатором плазминогена, тканевым фактором, PAI-1, фибриногеном и D-димером [15–17].

В результате проведенного исследования мы обнаружили снижение активности системы фибринолиза, активацию системы свертывания, а также повышение маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления у пациентов

**Таблица 3.** Статистика модели прогнозирования 2-й и более стадии перивентрикулярного и субкортикального лейкоареоза по шкале Фазекаса

Предиктор	B	SE	Значение p	ОШ	95% ДИ
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	0,27	0,1	0,009	1,31	1,07–1,60
Плазминоген, %	-0,033	0,009	< 0,001	0,97	0,95–0,98

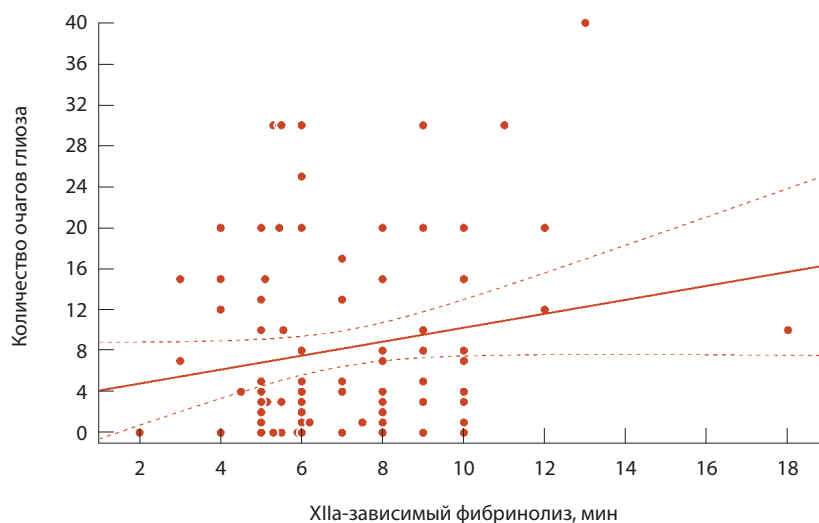
B – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов

**Таблица 4.** Статистика переменных линейных регрессионных моделей

Переменная	R <sup>2</sup>	B	SE	t	Значение p
<b>Модель 1</b>					
Константа	–	6,695	0,308	21,7	< 0,001
Количество очагов глиоза	0,093	0,073	0,026	2,9	0,006
<b>Модель 2</b>					
Константа	–	6,607	0,336	19,7	< 0,001
Размер очагов глиоза	0,079	0,164	0,063	2,6	0,010

B – коэффициент регрессии, R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации, SE – стандартная ошибка, t – критерий Стьюдента

с нейровизуализационными признаками БМС по сравнению с пациентами из контрольной группы, у которых БМС не наблюдалась. Выявлено увеличение времени фибринолиза в тесте XIIa-зависимого фибринолиза у пациентов с БМС. Этот тест отражает способность системы фибринолиза лизировать стандартный сгусток, соответственно, более длинное время лизиса отражает снижение



**Рис. 3.** Регрессионная связь XIIa-зависимого фибринолиза с количеством очагов глиоза (модель 1)

фибринолитической активности [18]. Более высокая концентрация альфа2-антиплазмина также может отражать гипофибринолитическое состояние, так как он играет роль основного ингибитора плазмينا в организме [19]. Известно, что альфа2-антиплазмин способствует развитию микрососудистого тромбоза и усиливает экспрессию матриксной металлопротеиназы-9, которая связана с тяжестью БМС [20]. Кроме этого, в ходе теста глобальной оценки системы гемостаза (тест тромбодинамики, который позволяет исследовать пространственную динамику свертывания крови и выявлять состояния гиперкоагуляции [21]) мы обнаружили повышение почти всех показателей и зафиксировали образование спонтанных сгустков в 2,5 раза чаще у пациентов с БМС, чем у пациентов без БМС. Мы обратили внимание на показатель D-теста тромбодинамики (плотность фибринового сгустка), который зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора FXIII. Из-за связи с фибриногеном он может быть маркером неспецифического воспаления, а также косвенно отражать активность работы системы фибринолиза.

Нам удалось построить прогностические модели, отражающие тот факт, что при увеличении времени XIIa-зависимого фибринолиза и уменьшении концентрации плазминогена будет увеличиваться вероятность тяжести поражения вещества головного мозга 2-й и более степени по шкале Фазекаса, что соотносится с замедлением процессов фибринолитической системы, увеличивая общий протромбогенный потенциал плазмы крови.

Фибринолитическая система – важная часть системы гемостаза. Основные реакции включают образование плазмينا (из плазминогена) и гидролитическое расщепление фибрина до продуктов его деградации (под действием плазмينا). Фибринолитическая активность может регулироваться ингибированием как активации плазминогена (ингибиторы PAI-1 и PAI-2), так и активности плазмينا (альфа2-антиплазмин). Фактор XIIa запускает внутренний фибринолиз и внутренний путь коагуляции и, таким образом, играет ключевую роль в достижении равновесия между коагуляционным и фибринолитическим процессами [11, 18]. В физиологических условиях существует баланс между коагуляцией и фибринолизом, который может быть изменен в патофизиологических условиях. Изучение потенциальных биомаркеров сложных процессов гемостаза в более широком масштабе остается трудной задачей, и их клиническую значимость у пациентов с БМС еще предстоит определить.

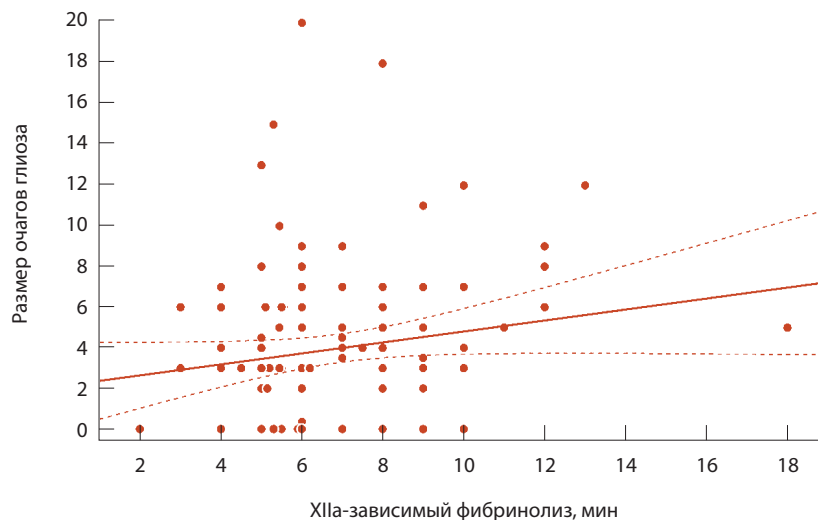


Рис. 4. Регрессионная связь XIIa-зависимого фибринолиза с размером очагов глиоза (модель 2)

Существуют некоторые разногласия относительно того, какой биомаркер больше подходит для диагностики БМС. Подход с использованием нескольких биомаркеров может помочь преодолеть некоторые ограничения отдельных маркеров, это касается и методов оценки фибринолитической активности, так как из-за сложности системы фибринолиза до сих пор не разработан универсальный анализ, отражающий ее работу. Мы считаем, что стратегия комбинирования биомаркеров из разных путей с большей вероятностью будет клинически полезной, чем биомаркеры из одного и того же пути, позволит обеспечить большую репрезентативную способность исследований и может помочь с поиском универсальной «панели биомаркеров» для пациентов с БМС.

## Заключение

Наше исследование предоставляет новые доказательства того, что система гемостаза и фибринолиза играет важную роль в понимании механизмов патогенеза болезни малых сосудов головного мозга. Выраженность нарушений фибринолиза и гемостаза связана с тяжестью болезни малых сосудов головного мозга, формируя гипофибринолитический и протромботический статус у пациентов с БМС. Таким образом, хотя на данный момент основным методом диагностики БМС признана нейровизуализация, необходимо дальнейшее изучение лабораторных биомаркеров БМС, что позволит преодолеть проблемы более ранней диагностики и прогнозирования заболевания, а также поиска мишеней для лекарственной терапии. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы

и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

### Благодарности

Коллектив авторов благодарит канд. мед. наук Ирину Михайловну Левашкину, врача-рентгенолога кабинета магнитно-резонансной томографии отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, за помощь в анализе данных, полученных при магнитно-резонансной томографии головного мозга.

## Литература / References

- de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, van Gijn J, Breteler MM. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. *The Rotterdam Scan Study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(1):9–14. doi: 10.1136/jnnp.70.1.9.
- Fang Y, Qin T, Liu W, Ran L, Yang Y, Huang H, Pan D, Wang M. Cerebral Small-Vessel Disease and Risk of Incidence of Depression: A Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e016512. doi: 10.1161/JAHA.120.016512.
- van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Crisby M, Waldemar G, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke*. 2005;36(10):2116–2120. doi: 10.1161/01.STR.0000179092.59909.42.
- Su C, Yang X, Wei S, Zhao R. Association of Cerebral Small Vessel Disease With Gait and Balance Disorders. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:834496. doi: 10.3389/fnagi.2022.834496.
- Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Yamanishi T, Uchiyama T, Yamamoto T, Yano M. Is overactive bladder a brain disease? The pathophysiological role of cerebral white matter in the elderly. *Int J Urol*. 2014;21(1):33–38. doi: 10.1111/iju.12288.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Hirschfeld RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000;31(5):1062–1068. doi: 10.1161/01.str.31.5.1062.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, van Oostenbrugge R, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822–838. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- Bai T, Yu S, Feng J. Advances in the Role of Endothelial Cells in Cerebral Small Vessel Disease. *Front Neurol*. 2022;13:861714. doi: 10.3389/fneur.2022.861714.
- Sturtzel C. Endothelial Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:71–91. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8\_4.
- Жалялов АС, Баландина АН, Купраш АД, Шривастава А, Шибекко АМ. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017;16(1):69–82. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82. [Zhalyalov AS, Balandina AN, Kuprash AD, Srivastava A, Shibeko AM. [The overview of fibrinolysis system contemporary concepts and of its disorders diagnostic methods]. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(1):69–82. Russian. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82.]
- Lavallée PC, Labreuche J, Faille D, Huisse MG, Nicaise-Roland P, Dehoux M, Gongora-Rivera F, Jaramillo A, Brenner D, Deplanque D, Klein IF, Touboul PJ, Vicaud E, Ajzenberg N; Lacunar-B.I.C.H.A.T. Investigators. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(2):131–138. doi: 10.1159/000353671.
- Liu X, Sun P, Yang J, Fan Y. Biomarkers involved in the pathogenesis of cerebral small-vessel disease. *Front Neurol*. 2022;13:969185. doi: 10.3389/fneur.2022.969185.
- Ren B, Tan L, Song Y, Li D, Xue B, Lai X, Gao Y. Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Features, Biochemical Markers, Influencing Factors, Pathological Mechanism and Treatment. *Front Neurol*. 2022;13:843953. doi: 10.3389/fneur.2022.843953.
- Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(1):64–75. doi: 10.1159/000356789.
- Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, Skrobowska E, Stępień A. Association between hemostatic markers, serum lipid fractions and progression of cerebral small vessel disease: A 2-year follow-up study. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52(1):54–63. doi: 10.1016/j.pjnns.2017.11.005.
- Nagai M, Hoshida S, Kario K. Association of prothrombotic status with markers of cerebral small vessel disease in elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2012;25(10):1088–1094. doi: 10.1038/ajh.2012.85.
- Литвинов РИ. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза. Казанский медицинский журнал. 2013;94(5):711–718. doi: 10.17816/KMJ1926. [Litvinov RI. [Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis]. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(5):711–718. Russian. doi: 10.17816/KMJ1926.]
- Singh S, Saleem S, Reed GL. Alpha2-Antiplasmin: The Devil You Don't Know in Cerebrovascular and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:608899. doi: 10.3389/fcvm.2020.608899.
- Zhao J, Li Q, Meng L, Wang F, Li Q, Yang F, Wang M, Yu M, Zhang J, Li S, Ji S. Relationship between MMP-9 serum levels and tHcy levels and total imaging load and cognitive dysfunction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(12):106759. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106759.
- Баландина АН, Кольцова ЕМ, Шибекко АМ, Купраш АД, Атауллаханов ФИ. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(4):114–126. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126. [Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, Kuprash AD, Ataullakhonov FI. [Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders]. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(4):114–126. Russian. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.]



## The role of the fibrinolytic system laboratory markers in the assessment of the cerebral small vessel disease severity

D.N. Khutorov<sup>1</sup> • O.N. Startseva<sup>1</sup> • O.V. Tikhomirova<sup>1</sup> • N.N. Zybina<sup>1</sup>

**Background:** Small vessel disease (SVD) is a common brain disease causing about 40% of all dementias and about 25% of ischemic strokes, which makes important the study of its pathophysiology and the search for its biomarkers. A number of studies have shown a significant role of endothelial dysfunction and nonspecific inflammation, as well as of some individual parameters of hemostasis disorders in the development of SVD.

**Aim:** To identify the role of the laboratory markers of fibrinolytic system in the assessment of the severity of white matter lesions in patients with SVD.

**Materials and methods:** This single center cross-sectional non-controlled observational study included 117 patients with dyscirculatory encephalopathy (chronic brain ischemia), with a mean ( $\pm$  SD) age of  $57.7 \pm 11.5$  years. Laboratory tests of the fibrinolytic system, endothelial dysfunction, markers of inflammation and for an integral assessment of plasma hemostasis were performed in all patients, including XIIa-dependent fibrinolysis, levels of plasminogen, alpha2-antiplasmin, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), fibrinogen, von Willebrand factor (vWF) and activity of blood coagulation factor VIII (FVIII), highly sensitive C-reactive protein and parameters of the thrombodynamics assay. In all the patients, brain magnetic resonance imaging was performed with the assessment of the white matter lesions by the Fazecas scale.

**Results:** Depending on the identified neuroimaging SVD markers (assessed with the Fazecas scale), the patients were divided into the SVD group ( $n=54$ ) and no-SVD group ( $n=63$ ). Those with SVD were older than those without ( $65 \pm 9$  vs  $51 \pm 10$  years;  $p < 0.001$ ), had higher prevalence of arterial hypertension ( $p < 0.001$ ), diabetes mellitus ( $p = 0.029$ ) and past thrombotic events

( $p < 0.001$ ). The SVD patients, compared to those without SVD, had a higher time of XIIa-dependent fibrinolysis ( $7.6 \pm 2.9$  vs  $6.5 \pm 1.7$  min,  $p = 0.032$ ), higher alpha2-antiplasmin levels (111 [95–117] vs 105 [95–111]%,  $p = 0.016$ ) and higher clot density (D) (22789 [20567–26411] vs 20627 [18324–22650] U,  $p < 0.001$ ), although the parameters were within the reference ranges. As far as the thrombodynamics is concerned, the SVD group had higher values for all test parameters, as well as higher levels of the inflammation and endothelial dysfunction markers. Increased time of XIIa-dependent fibrinolysis was associated with higher probability of periventricular and subcortical leukoariosis grade  $\geq 2$  by the Fazecas scale (odds ratio 1.31 [1.07–1.60],  $p = 0.009$ ), including an increase in the size and number of gliosis areas. Higher plasminogen levels were associated with a lower probability of leukoariosis by the Fazecas scale (odds ratio 0.97 [0.95–0.98],  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The severity of fibrinolytic and hemostatic abnormalities correlates with the severity of brain SVD, thus forming the hypofibrinolytic and prothrombotic status of the patients with this disorder.

**Key words:** small vessel disease, hemostasis, fibrinolysis, thrombodynamics assay

**For citation:** Khutorov DN, Startseva ON, Tikhomirova OV, Zybina NN. The role of the fibrinolytic system laboratory markers in the assessment of the cerebral small vessel disease severity. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(5):287–294. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-045.

Received 2 November 2022; revised 23 November 2022; accepted 28 November 2022; published online 7 December 2022

**Dmitrii N. Khutorov** – Neurologist, Department of Clinical Neurology and Sleep Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3907-4088>

✉ Lyzhnyy per. 8–1–600, Saint Petersburg, 197082, Russian Federation. Tel.: +7 (911) 819 39 98. E-mail: drdim@yahoo.com

**Olga N. Startseva** – PhD (in Biol.), Biologist, Laboratory of Clinical Chemistry, Department of Laboratory Diagnostics<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3524-3603>. E-mail: startseva@mail.ru

**Olga V. Tikhomirova** – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Clinical Neurology and Sleep Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4722-0900>. E-mail: olvitikhomirova@gmail.com

**Natalia N. Zybina** – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Department of Laboratory Diagnostics<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: zybina@inbox.ru

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contribution

All the authors have equally contributed to the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

### Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Irina M. Levashkina, MD, PhD, radiologist (Department of Magnetic Resonance Imaging, Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine) for her assistance in the analysis of magnetic resonance imaging data.

<sup>1</sup>Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine; ul. Akademika Lebedeva 4/2, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation



Оригинальная статья

# Регуляторы ангиогенеза при химиоиндуцированной периферической полинейропатии

Базарный В.В.<sup>1</sup> • Ковтун О.П.<sup>1</sup> • Корякина О.В.<sup>1,2</sup> • Копенкин М.А.<sup>1</sup> • Фечина Л.Г.<sup>2</sup>

**Базарный Владимир Викторович** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаборатории<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>. E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

**Ковтун Ольга Петровна** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>. E-mail: usma@usma.ru

**Корякина Оксана Валерьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики<sup>1</sup>; врач-невролог неврологического отделения<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

✉ 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация. Тел.: +7 (343) 231 92 73. E-mail: koryakina09@mail.ru

**Копенкин Максим Александрович** – мл. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаборатории<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>. E-mail: maximkopenkin@yandex.ru

**Фечина Лариса Геннадьевна** – канд. мед. наук, заместитель главного врача по онкологии и гематологии<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>. E-mail: fechinalg@mis66.ru

**Обоснование.** Химиоиндуцированная периферическая полинейропатия относится к основным нейротоксическим осложнениям при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Патогенетические механизмы повреждения периферической нервной системы до конца не изучены, однако исследования показали участие факторов роста эндотелия сосудов.

**Цель** – оценить содержание уровня ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей при ОЛЛ и определить их связь с формированием периферической полинейропатии, индуцированной винкристином.

**Материал и методы.** В одноцентровом проспективном исследовании участвовал 41 пациент в возрасте от 3 до 17 лет с ОЛЛ. Все пациенты получали химиотерапию по протоколу ALL-MB 2015. В зависимости от развития периферической полинейропатии, индуцированной винкристином, пациенты были разделены на две группы: в основную (n=22) вошли больные, имеющие неврологические признаки периферической полинейропатии, в группу сравнения (n=19) – дети без клинических симптомов поражения периферической нервной системы. Методом мультипараметрического иммунофлуоресцентного анализа в плазме крови определяли уровень ангиогенных факторов роста (VEGF-A, VEGF-D, PlGF-1, PDGF-BB).

**Результаты.** В течение 3-месячного периода наблюдения признаки периферической полинейропатии на фоне химиотерапии появились у 53,6% (n=22) детей. При этом у 72,7% (n=16) больных химиоиндуцированная периферическая полинейропатия характеризовалась сочетанием неврологических нарушений

с преобладанием моторных симптомов. Сравнительный анализ плазменных ангиогенных факторов роста в группах детей с ОЛЛ в зависимости от формирования периферической полинейропатии, индуцированной винкристином, показал, что у больных с химиоиндуцированной периферической полинейропатией в отличие от пациентов, не имеющих данных за поражение периферической нервной системы, установлено статистически значимое снижение фактора роста эндотелия сосудов А (Ме [Q1; Q3]: 178,20 [138,40; 228,45] и 558,50 [160,10; 650,0] соответственно, p<0,017). При оценке клинической ценности данного параметра диагностическая чувствительность составила 77,7%, а специфичность – 76,9%.

**Заключение.** Нами показана высокая клиническая ценность плазменного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), что позволяет рассматривать его как значимый биологический маркер нейротоксичности при периферической полинейропатии, вызванной винкристином.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, дети, химиотерапия, нейротоксичность, ангиогенные факторы роста, полинейропатия

**Для цитирования:** Базарный ВВ, Ковтун ОП, Корякина ОВ, Копенкин МА, Фечина ЛГ. Регуляторы ангиогенеза при химиоиндуцированной периферической полинейропатии. Альманах клинической медицины. 2022;50(5):295–303. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-038.

Поступила 18.09.2022; доработана 18.10.2022; принята к публикации 20.10.2022; опубликована онлайн 27.10.2022

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; 620149, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32, Российская Федерация

**С**овременные высокоэффективные протоколы лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей значительно улучшили прогноз и повысили выживаемость пациентов [1, 2]. Однако применение полихимиотерапии сопровождается развитием серьезных побочных эффектов, проявления которых существенно ограничивают качество жизни пациентов. Среди нейротоксических осложнений противоопухолевых препаратов нередко регистрируют химиоиндуцированную периферическую полинейропатию (ХИПН), частота развития которой может достигать 90% [3, 4]. Основные клинические проявления заболевания характеризуются отдельными расстройствами или сочетанием двигательных, чувствительных и вегетативных симптомов различной степени выраженности и продолжительности. Высокая распространенность ХИПН, присоединение неврологических нарушений к основному онкологическому заболеванию, отсутствие эффективных методов профилактики и лечения усугубляют тяжесть состояния больных и влияют на прогноз [5].

В настоящее время диагностика ХИПН основана на комплексе клинико-инструментальных методов. Однако возможности существующих опросников, шкал и нейрофизиологических исследований ограничены в плане определения доклинических проявлений полинейропатии, оценки степени тяжести и прогнозирования токсического осложнения [6]. И хотя спектр специфических лабораторных диагностических методов лимитирован и еще не сформировалась концепция лабораторного мониторинга пациентов с ХИПН, актуальным направлением видится поиск доступных и информативных биологических маркеров нейротоксичности химиотерапевтических препаратов, что необходимо для понимания патогенетической основы повреждения нервной ткани и разработки новых диагностических подходов.

Цель исследования – оценить содержание уровня ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей при ОЛЛ и определить их связь с формированием периферической полинейропатии, индуцированной винкристином.

## Материал и методы

В одноцентровом проспективном исследовании принял участие 41 пациент в возрасте от 3 до 17 лет с ОЛЛ. Диагноз был поставлен на основании стандартных диагностических критериев, включающих иммунофенотип blasts и молекулярно-генетические исследования. Больные

находились на лечении в Областной детской клинической больнице (ОДКБ) г. Екатеринбурга в период с 2019 по 2021 г. Все дети получали специфическое лечение по протоколу ALL-MB 2015 (Acute Lymphoblastic Leukemia Moscow-Berlin 2015 – Кооперативная группа «Москва – Берлин» по исследованию острого лимфобластного лейкоза у детей). Критериями исключения служили критическое состояние по основному заболеванию, органическое поражение центральной нервной системы.

За период наблюдения, продолжительность которого составила 3 месяца, на фоне проводимой химиотерапии пациенты были разделены на две группы: основную (n = 22) составили больные с ОЛЛ, имеющие проявления периферической полинейропатии, группу сравнения (n = 19) – дети с ОЛЛ без клинических симптомов поражения периферической нервной системы. По полу и возрасту пациенты в группах были сопоставимы, что оценивалось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

В исследуемых группах оценивали неврологический статус по общепринятой методике, первый осмотр проводили при поступлении пациентов в стационар (до назначения химиотерапии), повторный осмотр – при появлении жалоб неврологического характера, а в группе детей без клинических проявлений ХИПН – на 36-й день химиотерапии. Степень тяжести нейротоксичности определяли по шкале Национального института онкологии США Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v.5.0 от 2017 г. [7]. У детей с клиникой периферической полинейропатии диагноз был подтвержден с помощью стандартного электронейромиографического исследования.

Методом мультипараметрического иммунофлуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, США) с использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, США) в плазме крови определяли содержание фактора роста эндотелия сосудов A (vascular endothelial growth factor (VEGF)-A), фактора роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), плацентарного фактора роста (placental growth factor, PlGF) и тромбоцитарного фактора роста BB (platelet-derived growth factor (PDGF)-BB). Оценку уровня перечисленных показателей выполняли на следующих этапах: исследование 1 – до начала химиотерапии, исследование 2 – индукция ремиссии (36-й день химиотерапии), исследование 3 – консолидация ремиссии (85-й день химиотерапии).



Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ОДКБ (протокол № 8 от 23.11.2021). От законных представителей пациентов получены информированные согласия на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на основе принципов вариационной статистики. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Совокупности количественных лабораторных показателей описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Статистическая значимость в независимых выборках оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для выявления различий в связанных выборках применялся критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для определения диагностических характеристик изучаемых показателей рассчитывали диагностическую чувствительность и специфичность. Для оценки диагностической эффективности использовали ROC-анализ. Статистический анализ выполняли при помощи программных средств Microsoft Excel (Office 2019), MedCalc (версия 20.113).

## Результаты

В исследовании участвовал 41 ребенок с впервые выявленным ОЛЛ в возрасте от 3 до 17 лет (медиана 4 [3; 8] года). Преобладали пациенты с В-клеточным вариантом заболевания – 92,7% ( $n = 38$ ). Все дети получили химиотерапию по протоколу ALL-MB 2015. За период наблюдения на фоне лечения у 22 (53,6%) пациентов появились признаки периферической полинейропатии, эти пациенты составили основную группу. Больных, не имеющих симптомов поражения нервной системы, было 19 (46,4%), эти дети вошли в группу сравнения.

У пациентов с ХИПН в большинстве случаев ( $n = 20$ ) дебют неврологических нарушений отмечался на индукционном этапе (медиана 17,5 [11,7; 28,0] дня), у 2 детей – в период реиндукции консолидации 1. Суммарная доза винкристина, на фоне которой появились первые клинические признаки, составила 3,1 [1,4; 5,4] мг/м<sup>2</sup>. У 16 (72,7%) больных периферическая полинейропатия характеризовалась сочетанием неврологических расстройств, у 6 (27,3%) присутствовал в виде изолированного нарушения (табл. 1).

У большинства пациентов наблюдались симптомы моторной нейропатии – 90,9% ( $n = 20$ ). Основной жалобой у каждого ребенка была мышечная слабость в нижних конечностях,

**Таблица 1.** Характеристика неврологических нарушений при периферической полинейропатии, индуцированной винкристином

Неврологические нарушения	Количество больных, абс. (%) ( $n = 22$ )
Сочетанный характер	16 (72,7)
моторные и сенсорные	10 (45,5)
моторные, сенсорные и вегетативные	4 (18,3)
сенсорные и вегетативные	1 (4,5)
моторные и вегетативные	1 (4,5)
Изолированный характер	6 (27,3)
моторные	5 (22,7)
сенсорные	1 (4,5)

приводящая к нарушению походки ( $n = 16$ ). При этом в 3 наблюдениях расстройство функции нижних конечностей значительно влияло на повседневную двигательную активность и проявлялось невозможностью стояния и ходьбы без посторонней помощи. У 3 детей отмечалась мышечная слабость в верхних конечностях с нарушением мелкой моторики. Продолжительность моторных симптомов составила 27,5 [15,5; 30,0] дня с полным их купированием, у 3 больных наблюдалось формирование остаточных явлений по типу нижнего периферического парапареза. Признаки сенсорной нейропатии определялись у 16 больных и проявлялись болью в нижних конечностях ( $n = 13$ ), нижней челюсти ( $n = 4$ ), чувством «онемения» в верхних конечностях ( $n = 2$ ). При оценке боли по визуально-аналоговой шкале интенсивность составила 6 [4,0; 7,7] баллов. При этом болевой синдром контролировался анальгетиками у 11 пациентов, из них трое получали наркотические анальгетики. Продолжительность сенсорных расстройств составила 14,5 [9,2; 21,5] дня. Вегетативные нарушения наблюдались у 6 пациентов в виде кишечной дисфункции с запорами и метеоризмом в течение 10 [10,0; 13,0] дней.

При оценке степени тяжести нейротоксичности по шкале NCI-CTCAE больные распределились следующим образом: 1-я степень определена у 2, 2-я степень – у 14, 3-я степень – у 6 пациентов.

У 20 больных с клиникой ХИПН по данным электронейромиографического исследования выявлялись признаки поражения периферических нервов (табл. 2). Необходимо отметить,



**Таблица 2.** Распределение периферической полинейропатии, индуцированной винкристином, в зависимости от типов и характера поражения периферических нервов по результатам электронейромиографии

Признак	Количество больных, абс. (%) (n=20)
<b>Тип поражения</b>	
аксональный	17 (85)
аксонально-демиелинизирующий	5 (25)
<b>Наименование поврежденного нерва</b>	
малоберцовый	20 (100)
большеберцовый	3 (15)
срединный	1 (5)
локтевой	1 (5)
<b>Наименование поврежденных волокон</b>	
моторные	20 (100)
сенсорные	4 (20)

что по результатам электронейромиографического исследования доминировало поражение моторных волокон с вовлечением малоберцовых нервов у всех детей, большеберцовых нервов у 3 и периферических нервов верхних конечностей (срединных и локтевого) у 1 ребенка. При этом преобладал аксональный тип поражения (n = 17). Сенсорная нейропатия по результатам нейрофизиологического исследования определялась только у 4 пациентов с поражением малоберцовых нервов, у одного ребенка дополнительно выявлялось вовлечение срединных нервов с локтевым.

При анализе изучаемых ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей с ОЛЛ в обеих группах в динамике отмечалась тенденция к повышению большинства показателей со статистически значимым увеличением уровня (VEGF-D, PlGF-1, PDGF-BB). Исключение составил показатель VEGF-A, уровень которого менялся со снижением на 36-й день лечения и последующим его повышением преимущественно в группе детей, не имеющих ХИПН (табл. 3 и 4).

Дополнительно проведено сравнение ангиогенных факторов роста в зависимости от формирования периферической полинейропатии, индуцированной винкристином (табл. 5). При этом отмечено, что у детей с полинейропатией (основная группа) в отличие от пациентов, у которых не сформировались неврологические

расстройства (группа сравнения), при исследовании 3 (85-й день химиотерапии) регистрировалось трехкратное снижение показателя VEGF-A ( $p < 0,017$ ).

С учетом того, что уровень VEGF-A в плазме крови статистически значимо отличался у больных с ХИПН, для данного параметра был выполнен анализ клинической ценности, включавший определение диагностической чувствительности, диагностической специфичности и интегрального показателя AUC. Установлено, что на этапе консолидации ремиссии (85-й день химиотерапии) при значении уровня VEGF-A  $\leq 232,4$  пкг/мл для определения пациентов с периферической полинейропатией и без нее чувствительность составила 77,7%, специфичность – 76,9%, AUC – 0,76. Остальные параметры имели AUC менее 0,7, что не позволяет рассматривать их в качестве диагностических тестов.

## Обсуждение

Химиотерапия – основной и доступный метод лечения онкогематологических заболеваний у детей. В последние годы разработаны высокоэффективные терапевтические протоколы, что привело к снижению рецидивов и позволило достичь 5-летней выживаемости 80% и более [1]. Вместе с тем с применением противоопухолевых препаратов связаны токсические реакции, при которых происходит поражение нервной системы [8]. В педиатрические протоколы лечения онкогематологических заболеваний входит алкалоид барвинка винкристин. Его применение способствует остановке митоза, приводящей

**Таблица 3.** Сравнительный анализ ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей основной группы на фоне химиотерапии в динамике исследования

Показатель, пкг/мл, Me [Q1; Q3]	Исследование 1	Исследование 2	Исследование 3	Значение p
VEGF-A	165,69 [38,10; 433,50]	127,00 [65,50; 186,70]	178,20 [138,40; 228,45]	$p_1 = 0,601$ $p_2 = 0,134$
VEGF-D	16,40 [2,00; 26,82]	59,90 [16,53; 68,55]	28,40 [14,70; 61,20]	$p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,111$
PlGF-1	98,70 [42,37; 134,30]	123,20 [84,15; 196,25]	210,10 [142,60; 239,95]	$p_1 = 0,019$ $p_2 = 0,002$
PDGF-BB	684,20 [393,22; 1207,37]	1272,20 [740,50; 2166,65]	2730,90 [1548,85; 3285,85]	$p_1 = 0,0004$ $p_2 = 0,0001$

Исследование 1 – до начала химиотерапии, исследование 2 – индукция ремиссии (36-й день химиотерапии), исследование 3 – консолидация ремиссии (85-й день химиотерапии)

$p_1$  – сравнение показателей в группах «исследование 1» и «исследование 2»

$p_2$  – сравнение показателей в группах «исследование 2» и «исследование 3»



**Таблица 4.** Сравнительный анализ ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей группы сравнения на фоне химиотерапии в динамике исследования

Показатель, пкг/мл, Me [Q1; Q3]	Исследование 1	Исследование 2	Исследование 3	Значение $p$
VEGF-A	150,40 [35,05; 375,30]	120,70 [95,65; 425,97]	558,50 [160,10; 650,0]	$p_1=0,452$ $p_2=0,011$
VEGF-D	7,80 [0,00; 16,56]	28,10 [13,02; 56,60]	15,20 [5,50; 28,40]	$p_1=0,029$ $p_2=0,178$
PIGF-1	55,80 [11,95; 171,85]	130,80 [59,27; 204,80]	187,70 [172,80; 207,50]	$p_1=0,082$ $p_2=0,001$
PDGF-BB	651,00 [261,55; 798,33]	1341,44 [858,60; 1562,30]	1719,30 [1309,20; 2921,30]	$p_1=0,0008$ $p_2=0,009$

Исследование 1 – до начала химиотерапии, исследование 2 – индукция ремиссии (36-й день химиотерапии), исследование 3 – консолидация ремиссии (85-й день химиотерапии)

$p_1$  – сравнение показателей в группах «исследование 1» и «исследование 2»

$p_2$  – сравнение показателей в группах «исследование 2» и «исследование 3»

к гибели клеток в метафазе, что достигается за счет нарушения образования микротрубочек митотического веретена [9]. Воздействие винкристина на микротрубочки, представляющие собой важный компонент аксонов нервных клеток, функционирующих в качестве везикулярноопосредованного транспорта, приводит к аксонопатии [10]. У 80% пациентов периферическая полинейропатия, индуцированная винкристином, развивается во время лечения, но она может влиять на качество жизни и спустя годы после завершения терапии [4, 6].

По результатам проведенного нами исследования частота встречаемости винкристин-индуцированной периферической полинейропатии составила 53,6%. Следует отметить, что по данным литературы распространенность указанного осложнения значительно варьирует – от 10 до 100% [4, 11]. Такой широкий диапазон связывают с отсутствием стандартизированного подхода в диагностике, применением многочисленных методов оценки, которые имеют противоречивые данные в отношении доказательств их надежности и достоверности, – все это затрудняет установление частоты встречаемости периферической полинейропатии, особенно в детской практике [11–13].

Винкристин-индуцированная полинейропатия относится к дозозависимым осложнениям. Тем не менее изучение влияния дозы на развитие и степень тяжести периферической полинейропатии не дало убедительных доказательств, и кумулятивная доза, способная вызывать неврологические нарушения, варьирует от 2 до 15 мг [11,

14]. По результатам нашего исследования клинические проявления отмечались преимущественно во время индукционного этапа лечения при суммарной дозе винкристина 3,1 [1,4; 5,4] мг.

Периферическая полинейропатия, индуцированная винкристином, характеризуется широким спектром неврологических симптомов, которые можно разделить на три категории: сенсорные, моторные и вегетативные. Наиболее часто поражаются сенсорные и моторные волокна периферических нервов. Важно отметить, что ряд исследователей показал разницу между детьми и взрослыми по типам поражения нервов с преобладанием моторной нейропатии у детей и сенсорной у взрослых [15, 16]. Сенсорная нейропатия проявляется парестезиями, нейропатической болью, онемением, нарушением температурной и вибрационной чувствительности. При моторной нейропатии возникает слабость конечностей, что приводит к расстройству походки или мелкой моторики, снижаются сухожильные рефлексы, нарушается равновесие. Вегетативная, или автономная нейропатия регистрируется реже и сопровождается запорами, паралитической непроходимостью кишечника, недержанием или задержкой мочи, ортостатической гипотензией [17]. В нашем исследовании у больных с периферической полинейропатией, индуцированной винкристином, отмечено сочетание чувствительных и двигательных нарушений с преобладанием последних. Моторная нейропатия проявлялась развитием дистальных парезов нижних конечностей, приводящих в большинстве случаев к нарушению походки. Боль в нижних конечностях была ведущим симптомом при сенсорной нейропатии. По шкале токсичности NCI-CTCAE преобладали пациенты с неврологическими расстройствами 2-й степени тяжести.

Сегодня оценка нервной проводимости с помощью нейрофизиологического метода считается наиболее информативным способом диагностики периферической нейропатии, индуцированной винкристином [18, 19]. Однако проведение электронейромиографического исследования у детей имеет ряд ограничений, связанных с болезненностью и длительностью выполнения процедуры.

При анализе литературы мы отметили, что в настоящее время недостаточно надежных биологических маркеров нейротоксичности при ХИПН. Патогенетические механизмы, лежащие в ее основе, сложны и до конца не выяснены. В последние годы активно изучается участие

**Таблица 5.** Сравнительный анализ ангиогенных факторов роста в плазме крови у детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от наличия химиоиндуцированной периферической полинейропатии

Показатель, пкг/мл, Ме [Q1; Q3]	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=19)	Значение <i>p</i>
<b>Исследование 1</b>			
VEGF-A	165,69 [38,10; 433,50]	150,40 [35,05; 375,30]	0,600
VEGF-D	16,40 [2,00; 26,82]	7,80 [0,00; 16,56]	0,166
PIGF-1	98,70 [42,37; 134,30]	55,80 [11,95; 171,85]	0,513
PDGF-BB	684,20 [393,22; 1207,37]	651,00 [261,55; 798,33]	0,260
<b>Исследование 2</b>			
VEGF-A	127,00 [65,50; 186,70]	120,70 [95,65; 425,97]	0,597
VEGF-D	59,90 [16,53; 68,55]	28,10 [13,02; 56,60]	0,453
PIGF-1	123,20 [84,15; 196,25]	130,80 [59,27; 204,80]	0,955
PDGF-BB	1272,20 [740,50; 2166,65]	1341,44 [858,60; 1562,30]	0,560
<b>Исследование 3</b>			
VEGF-A	178,20 [138,40; 228,45]	558,50 [160,10; 650,0]	0,017
VEGF-D	28,40 [14,70; 61,20]	15,20 [5,50; 28,40]	0,056
PIGF-1	210,10 [142,60; 239,95]	187,70 [172,80; 207,50]	0,495
PDGF-BB	2730,90 [1548,85; 3285,85]	1719,30 [1309,20; 2921,30]	0,138

Исследование 1 – до начала химиотерапии, исследование 2 – индукция ремиссии (36-й день химиотерапии), исследование 3 – консолидация ремиссии (85-й день химиотерапии)

цитокинов в реализации токсических эффектов на нервную ткань [20, 21]. В патогенезе поражения периферической нервной системы, связанной с винкристином, также выявлен вклад различных компонентов иммунной системы [20, 22]. В ранее проведенном исследовании мы показали изменение уровня цитокинов/хемокинов в крови – CXCL10 (IP-10 – интерферон-гамма индуцибельный протеин), CXCL12 (SDF-1 $\alpha$  – фактор стромальных клеток) и SCF (фактор стволовых клеток) в процессе химиотерапии ОЛЛ у детей. Предположительно, данные биологические маркеры могут иметь как патогенетическое, так и диагностическое значение при периферической полинейропатии, вызванной винкристином [23, 24]. В продолжение этой научной работы мы рассматриваем другую патогенетическую

закономерность – нарушение продукции ангиогенных факторов роста при винкристин-индуцированной периферической полинейропатии.

Значение одного из ключевых биологических маркеров – фактора роста эндотелия сосудов (васкулоэндотелиальный фактор – VEGF) при нормальном и опухолевом ангиогенезе обсуждается многими исследователями [25, 26]. С точки зрения эволюции VEGF появился в нервной системе примитивных организмов, у которых отсутствовала развитая сосудистая сеть, что определяет его независимую от сосудов активность [27]. Имеются научные данные, которые указывают на многообразный спектр эффектов VEGF-A на нервные клетки. При этом отмечено, что VEGF-A имеет прямой нейротрофический эффект в норме и при патологии нервной системы, а в качестве фактора проницаемости модулирует функцию гематоэнцефалического барьера [28, 29]. Поводом для изучения VEGF-A при ХИПН стали результаты экспериментального исследования на мышцах с использованием селективных блокаторов васкулоэндотелиального фактора и его рецепторов (VEGFR). В одной из исследовательских работ показано, что у мышей с нейропатией, индуцированной оксалиплатином, в дорсальном роге спинного мозга была увеличена экспрессия VEGF-A в астроцитах, в то время как его рецептор VEGFR-1 в основном обнаруживался в нейронах. Это позволило предположить перекрестную связь между астроцитами и нейронами, опосредованную VEGF-A/VEGFR-1, в патогенезе нейропатической боли [30]. Таким образом, в работе [30] была установлена роль системы VEGF-A/VEGFR-1 в развитии химиоиндуцированной периферической полинейропатии. В этой связи мы задались вопросом, могут ли факторы роста эндотелия сосудов и другие ангиогенные факторы роста иметь значение в лабораторном мониторинге пациентов с периферической полинейропатией, индуцированной винкристином, что и определило цель нашего исследования.

При оценке содержания в крови детей с ОЛЛ, получающих химиотерапию, особой группы цитокинов – ангиогенных факторов роста – отмечено, что большинство из них (VEGF-D, PIGF-1, PDGF-BB) имели тенденцию к нарастанию при динамическом исследовании в группе больных, у которых сформировалась ХИПН. В то же время у пациентов с ОЛЛ без признаков поражения периферической нервной системы также отмечалось повышение всех параметров в динамике. Полученные данные по увеличению содержания



плазменных ангиогенных факторов роста у больных ОЛЛ, вероятно, определяются взаимодействием между лейкозными клетками и эндотелиоцитами с участием регуляторов ангиогенеза [29, 31]. Содержание плазменного VEGF-A имело иную динамику – показатели снижались в группе больных, имеющих периферическую полинейропатию, индуцированную винкристином. Это согласуется с данными литературы о повышении уровня ростового фактора в клетках нервной ткани [29]. По всей видимости, для ХИПН характерно нарушение баланса внутриклеточного и плазменного уровней VEGF-A. С точки зрения клинической ценности данного показателя важно подчеркнуть его высокую диагностическую чувствительность и специфичность для определения периферической полинейропатии, индуцированной винкристином. Вместе с тем определенно сопоставить полученные данные с общей популяцией больных с гемобластозами невозможно – это сопряжено с необходимостью проведения дальнейших исследований. Подчеркнем: изучение механизмов регуляции ангиогенеза при химиотерапии ОЛЛ позволяет расширить представления о патогенетических закономерностях ХИПН и разработать новые диагностические подходы.

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет».

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

В.В. Базарный – концепция исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста; О.П. Ковтун – концепция исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.В. Корякина – концепция и дизайн исследования, набор материала, проведение клинического обследования, анализ

## Заключение

ХИПН считается распространенным побочным эффектом при лечении ОЛЛ у детей. Однако мало что известно о достоверной частоте встречаемости, тяжести и клинических особенностях этого нейротоксического осложнения, отчасти из-за сложности точного выявления нейропатии.

В проведенном нами исследовании показано, что при развитии периферической полинейропатии, индуцированной винкристином, в процессе лечения ОЛЛ у детей выявлено повышение практически всех изучаемых ангиогенных факторов роста (VEGF-D, PlGF-1, PDGF-BB). Важно отметить, что снижение в плазме крови уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) позволяет рассматривать его как значимый биомаркер нейротоксичности, поскольку нами установлена высокая клиническая ценность данного параметра в диагностике периферической полинейропатии, индуцированной винкристином. Полученные данные определяют целесообразность продолжения исследования ангиогенных факторов роста как инструмента лабораторного мониторинга пациентов с ОЛЛ в целях диагностики нейротоксических осложнений химиотерапии. ©

и интерпретация результатов, поиск литературы, написание текста; М.А. Копенкин – статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Л.Г. Фечина – интерпретация клинических результатов, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

### Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Л.Г. Полушиной и мл. науч. сотр. А.Ю. Максимовой за помощь в проведении лабораторных исследований.

## Литература / References

1. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016;95(4):11–22. [Rumyantsev AG. [Evolution of acute lymphoblastic leukemia treatment in children]. *Pediatr n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(4):11–22. Russian.]
2. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524–2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031.
3. Molassiotis A, Cheng HL, Lopez V, Au JSK, Chan A, Bandla A, Leung KT, Li YC, Wong KH, Suen LKP, Chan CW, Yorke J, Farrell C, Sundar R. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):132. doi: 10.1186/s12885-019-5302-4.
4. Nama N, Barker MK, Kwan C, Sabarre C, Solimano V, Rankin A, Raabe J, Ross CJ, Carleton B, Zwicker JG, Rassekh SR. Vincristine-induced peripheral neurotoxicity: A prospective cohort. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(1):15–28. doi: 10.1080/08880018.2019.1677832.
5. Zajczkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. doi: 10.3390/ijms20061451.



6. Tunjungsari DA, Gunawan PI, Ugrasena IDG. Risk factors of vincristine-induced peripheral neuropathy in acute lymphoblastic leukaemia children. *J Med Invest.* 2021;68(3.4):232–237. doi: 10.2152/jmi.68.232.
7. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Updated 2021 Apr 19. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).
8. Щугарева ЛМ, Иова АС, Иванова ОВ, Бойченко ЭГ, Гарбузова ИА, Станчева НВ, Бондаренко СН, Хуторная ТА, Зубаровская ЛС. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;8(4):60–68. [Shchugareva LM, Iova AS, Ivanova OV, Boychenko EG, Garbuzova IA, Stancheva NV, Bondarenko SN, Khutornaya TA, Zubarovskaya LS. [Neurological complications in acute leukemia in children]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2014;8(4):60–68. Russian.]
9. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):253–265. doi: 10.1038/nrc1317.
10. Chan SY, Worth R, Ochs S. Block of axoplasmic transport in vitro by vinca alkaloids. *J Neurobiol.* 1980;11(3):251–264. doi: 10.1002/neu.480110304.
11. Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, Thomas K, Hutchinson RJ, Wells EM, Ho RH, Skiles J, Chakraborty A, Bridges CM, Renbarger J. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst.* 2015;20(1):37–46. doi: 10.1111/jns.12114.
12. McCrary JM, Goldstein D, Boyle F, Cox K, Grimson P, Kiernan MC, Krishnan AV, Lewis CR, Webber K, Baron-Hay S, Horvath L, Park SB; IN FOCUS Delphi working party. Optimal clinical assessment strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review and Delphi survey. *Support Care Cancer.* 2017;25(11):3485–3493. doi: 10.1007/s00520-017-3772-y.
13. Yildiz FG, Temucin ÇM. Vincristine-induced neurotoxicity: electrophysiological features in children. *Neurol Res.* 2016;38(2):124–129. doi: 10.1080/01616412.2016.1139321.
14. van de Velde ME, Kaspers GJL, Abbink FCH, Twisk JWR, van der Sluis IM, van den Bos C, van den Heuvel-Eibrink MM, Segers H, Chantrain C, van der Werff Ten Bosch J, Willems L, van den Berg MH. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Oncology: A Randomized Controlled Trial Comparing Push Injections with One-Hour Infusions (The VINCA Trial). *Cancers (Basel).* 2020;12(12):3745. doi: 10.3390/cancers12123745.
15. Gilchrist L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Semin Pediatr Neurol.* 2012;19(1):9–17. doi: 10.1016/j.spen.2012.02.011.
16. Bakogeorgos M, Georgoulas V. Risk-reduction and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(11):1045–1060. doi: 10.1080/14737140.2017.1374856.
17. Madsen ML, Due H, Ejskjær N, Jensen P, Madsen J, Dybkær K. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(3):471–485. doi: 10.1007/s00280-019-03884-5.
18. Kavcic M, Koritnik B, Krzan M, Velikonja O, Prelog T, Stefanovic M, Debeljak M, Jazbec J. Electrophysiological Studies to Detect Peripheral Neuropathy in Children Treated With Vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(4):266–271. doi: 10.1097/MPH.0000000000000825.
19. Courtemanche H, Magot A, Ollivier Y, Rialland F, Leclair-Visonneau L, Fayet G, Camdesançhè JP, Péréon Y. Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children. *Muscle Nerve.* 2015;52(6):981–985. doi: 10.1002/mus.24647.
20. Starobova H, Monteleone M, Adolphe C, Batoon L, Sandrock CJ, Tay B, Deus JR, Smith AV, Mueller A, Nadar El, Lawrence GP, Mayor A, Tolson E, Levesque JP, Pettit AR, Wainwright BJ, Schroder K, Vetter I. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 $\beta$  release. *J Exp Med.* 2021;218(5):e20201452. doi: 10.1084/jem.20201452.
21. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, Rigolio R, Merzagalli C. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol.* 2021;11:626687. doi: 10.3389/fimmu.2020.626687.
22. Triarico S, Romano A, Attinà G, Capozza MA, Maurizi P, Mastrangelo S, Ruggiero A. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4112. doi: 10.3390/ijms22084112.
23. Базарный ВВ, Ковтун ОП, Корякина ОВ, Полушина ЛГ, Максимова АЮ. Исследование цитокинового профиля ликвора при нейротоксических осложнениях химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей. *Биомедицинская химия.* 2021;67(4):374–377. doi: 10.18097/PBMC20216704374. [Bazarnyi VV, Kovtun OP, Koryakina OV, Polushina LG, Maksimova AYU. A pilot study of cytokine profile in cerebrospinal fluid of children with acute lymphocytic leukemia and neurotoxic side effects of chemotherapy. *Biomeditsinskaya Khimiya [Biomedical Chemistry].* 2021;67(4):374–377. Russian. doi: 10.18097/PBMC20216704374.]
24. Ковтун ОП, Корякина ОВ, Базарный ВВ, Фечина ЛГ. Клинико-диагностическое значение цитокинового профиля в плазме крови и ликворе у детей с острым лимфобластным лейкозом при формировании винкристин-индуцированной периферической полиневропатии. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022;101(3):134–142. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-134-142. [Kovtun OP, Koryakina OV, Bazarnyi VV, Fechina LG. [The clinical and diagnostic value of the cytokine profile in blood plasma and cerebrospinal fluid in children with vincristin-induced peripheral neuropathy in acute lymphoblastic leukemia]. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2022;101(3):134–142. Russian. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-134-142.]
25. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mihu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mihu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455–467.
26. Lacial PM, Graziani G. Therapeutic implication of vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) targeting in cancer cells and tumor microenvironment by competitive and non-competitive inhibitors. *Pharmacol Res.* 2018;136:97–107. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.023.
27. Ponnambalam S, Alberghina M. Evolution of the VEGF-regulated vascular network from a neural guidance system. *Mol Neurobiol.* 2011;43(3):192–206. doi: 10.1007/s12035-011-8167-3.
28. Gupta R, Ambasta RK, Kumar P. Autophagy and apoptosis cascade: which is more prominent in neuronal death? *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(24):8001–8047. doi: 10.1007/s00018-021-04004-4.
29. Lange C, Storkebaum E, de Almodóvar CR, Dewerchin M, Carmeliet P. Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):439–454. doi: 10.1038/nrneurol.2016.88.
30. Micheli L, Parisio C, Lucarini E, Vona A, Toti A, Pacini A, Mello T, Boccella S, Ricciardi F, Maiorone S, Graziani G, Lacial PM, Failli P, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L. VEGF-A/VEGFR-1 signalling and chemotherapy-induced neuropathic pain: therapeutic potential of a novel anti-VEGFR-1 monoclonal antibody. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):320. doi: 10.1186/s13046-021-02127-x.
31. Okamoto S, Miyano K, Kitakaze K, Kato H, Yamauchi A, Kajikawa M, Itsumi M, Kawai C, Kuribayashi F. Coculture in vitro with endothelial cells induces cytarabine resistance of acute myeloid leukemia cells in a VEGF-A/VEGFR-2 signaling-independent manner. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;587:78–84. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.11.090.



## Regulators of angiogenesis in chemotherapy-induced peripheral neuropathy

V.V. Bazarnyi<sup>1</sup> • O.P. Kovtun<sup>1</sup> • O.V. Koryakina<sup>1,2</sup> • M.A. Kopenkin<sup>1</sup> • L.G. Fechina<sup>2</sup>

**Background:** Chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy is a major neurotoxicity of treatment for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children. Pathophysiological mechanisms of the injury of peripheral neural system are not fully investigated; however, some studies have shown the involvement of vascular endothelial growth factors.

**Aim:** To evaluate plasma levels of angiogenic growth factors in children with ALL and to identify their association with the development of vincristine-induced peripheral polyneuropathy.

**Materials and methods:** This single center prospective study included 41 patients with ALL aged 3 to 17 years. All patients were given the ALL-MB 2015 chemotherapy regimen. Depending on the vincristine-induced peripheral polyneuropathy, the patients were divided into two groups: the main group (n=22) comprised of the patients with neurological signs and symptoms of peripheral neuropathy and the control group (n=19), those without clinical signs of the peripheral nervous system involvement. The levels of angiogenic growth factors (VEGF-A, VEGF-D, PlGF-1, and PDGF-BB) were measured in plasma by multiparameter immunofluorescent analysis.

**Results:** During 3 months of the follow up the chemotherapy-induced signs of peripheral polyneuropathy developed in 53.6% (n=22) of the children. In 72.7% (n=16) of the patients the chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy

was characterized by a combination of neurologic abnormalities with prevailing motor symptoms. The comparative analysis of plasma angiogenic growth factors in children with ALL depending on the presence or absence of the vincristine-induced peripheral polyneuropathy showed that there was a significant decrease of the VEGF-A in those with chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy, compared to those without (Me [Q1; Q3]: 178.20 [138.40; 228.45] and 558.50 [160.10; 650.0], respectively, p<0.017). This parameter had diagnostic sensitivity of 77.7% and specificity of 76.9%.

**Conclusion:** We have shown a high clinical value of plasma vascular endothelial growth factor (VEGF-A) level, which makes it possible to consider it as a significant biological marker of neurotoxicity in vincristine-induced peripheral polyneuropathy.

**Key words:** acute leukemia, children, chemotherapy, neurotoxicity, angiogenic growth factors, polyneuropathy

**For citation:** Bazarnyi VV, Kovtun OP, Koryakina OV, Kopenkin MA, Fechina LG. Regulators of angiogenesis in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(5):295–303. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-038.

Received 18 September 2022; revised 18 October 2022; accepted 20 October 2022; published online 27 October 2022

**Vladimir V. Bazarnyi** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Central Research Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>. E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

**Olga P. Kovtun** – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., rector<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>. E-mail: usma@usma.ru

**Oksana V. Koryakina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics<sup>1</sup>; Neurologist, Department of Neurology<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

✉ Ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation. Tel.: +7 (343) 231 92 73. E-mail: koryakina09@mail.ru

**Maksim A. Kopenkin** – Junior Research Fellow, Central Research Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>. E-mail: maximkopenkin@yandex.ru

**Larisa G. Fechina** – MD, PhD, Deputy Chief Physician on Oncology and Hematology<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>. E-mail: fechinalg@mis66.ru

### Funding

The study was performed under financial support from the Ural State Medical University.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contribution

V.V. Bazarnyi, the study concept, analysis and interpretation of the results, text writing; O.P. Kovtun, the study concept, text editing, approval of the final version of the manuscript; O.V. Koryakina, the study concept and design, data collection, clinical examination, analysis and interpretation of the results, literature search, text writing; M.A. Kopenkin, statistical analysis, analysis and interpretation of the results; L.G. Fechina, interpretation of the clinical results, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

### Acknowledgements

The authors would like to acknowledge L.G. Polushina, MD, PhD, Senior Research Fellow, and A.Yu. Maximova, Junior Research Fellow, for their assistance with laboratory part of the study.

<sup>1</sup>Ural State Medical University; ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional Children Clinical Hospital; ul. Serafimy Deryabinoy 32, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation

Оригинальная статья

# Временные трансформации внутренней картины болезни у пациентов с хронической болью в спине

Котельникова А.В.<sup>1</sup> • Кукшина А.А.<sup>1</sup> • Тихонова А.С.<sup>1</sup> • Хаустова А.В.<sup>2</sup>

**Актуальность.** Боль – наиболее распространенный симптом при любом заболевании. На долю боли в спине приходится от 12 до 33%. Хроническая боль в спине занимает четвертое место среди причин потери трудоспособности. Около 60% пациентов с хронической болью имеют признаки депрессии. Однако эмпирических данных относительно психологических аспектов хронизации болевого синдрома у пациентов с болью в спине недостаточно.

**Цель** – изучение временной трансформации внутренней картины болезни у пациентов с хронической болью в спине.

**Материал и методы.** В рамках обсервационного когортного аналитического исследования изучен вклад продолжительности боли в формирование внутренней картины болезни у 84 пациентов с хроническим болевым синдромом длительностью до 55 лет, развившимся на фоне дорсопатии. Пациенты (53 женщины и 31 мужчина в возрасте от 23 до 86 лет, интенсивность боли – до умеренной включительно) находились в стационарных условиях второго

этапа медицинской реабилитации. Внутреннюю картину болезни измеряли с помощью психодиагностических опросников «Опросник боли Мак-Гилла», «Восстановление локуса контроля», «Шкала Тампа», «Психологические факторы отношения к болезни и лечению».

**Результаты.** При исследовании сенсорного уровня внутренней картины болезни выявлено 29 (34,5%) случаев смешанной (нейропатической и дисфункциональной) боли и 55 (65,5%) – ноцицептивной. У пациентов с ноцицептивной болью продолжительность боли отрицательно коррелировала с представлениями о самоэффективности в отношении болезни (интеллектуальный уровень): с течением времени уверенность в собственных силах и в возможности избавиться от боли снижалась ( $R = -0,32$ ,  $p = 0,02$ ). Снижение имело характер угасающих колебаний с максимальной скоростью падения на втором году заболевания.

**Заключение.** В течение первого года от начала заболевания пациенты с ноцицептивной болью убеждены в том, что обладают всеми

необходимыми ресурсами для преодоления болезни; обязательная психологическая поддержка необходима им на втором году заболевания, когда самоэффективность резко падает. Включение в индивидуальный реабилитационный план занятий с медицинским психологом для пациентов со смешанными характеристиками боли целесообразно вне зависимости от срока давности болевого синдрома.

**Ключевые слова:** самоэффективность, внутренняя картина болезни, хроническая боль в спине, дорсопатия

**Для цитирования:** Котельникова АВ, Кукшина АА, Тихонова АС, Хаустова АВ. Временные трансформации внутренней картины болезни у пациентов с хронической болью в спине. Альманах клинической медицины. 2022;50(5):304–309. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-046.

Поступила 10.10.2022; доработана 14.11.2022; принята к публикации 25.11.2022; опубликована онлайн 07.12.2022

**Б**оль в спине широко распространена и признана важной социально-экономической проблемой вследствие значительных затрат на лечение и высокого риска инвалидизации [1]. Хроническая боль в спине занимает четвертое место среди причин потери трудоспособности, уступая заболеваниям сердца, острым нарушениям мозгового кровообращения и болезням дыхательных путей [2]. Боль – наиболее распространенный симптом при любом заболевании, при этом на долю боли в спине приходится от 12 до 33% [3]. Рецидивирующая боль, с которой за последнее десятилетие столкнулось около 50% трудоспособного населения, оказывает значительное психотравмирующее влияние на личность, меняет привычный уклад жизни

пациента, его поведение и отношения с окружающими [4]. Хроническая боль, как правило, сочетается с депрессивными расстройствами: признаки депрессии имеют около 60% пациентов с хронической болью [5]. Наличие хронической боли в спине – независимый предиктор более ранней смерти [6, 7].

В отношении механизмов хронизации болевого синдрома до сих пор ведутся споры: с одной стороны, боль возникает вследствие какого-либо повреждения, с другой – она может развиваться по причине изменения функционирования систем регуляции болевой перцепции, в результате искажения восприятия (в данном случае психологический и соматический факторы тесно переплетены) [8]. Рецидивирующие



дорсалгии выступают предиктором формирования болевого поведения, дисфункциональных вариантов внутренней картины болезни (ВКБ) и психопатологических состояний, значительно снижающих качество жизни пациентов [9]. При этом доказано, что на хронизацию боли в значительной степени влияют такие индивидуально-психологические особенности пациента, как тревожность, пессимистическое отношение к лечению, депрессивное состояние, катастрофизация [10, 11].

Принято считать, что хроническим болевой синдром становится по истечении 12 недель от начала заболевания [12]. Боль может продолжаться не только неделями, но и месяцами, годами и даже десятилетиями. Человек как бы срастается с ней, боль оказывается неотъемлемо вплетенной в социально-психологическую ткань существования. Этот факт известен большинству клиницистов, однако данных о том, как именно во времени разворачивается психологическое взаимодействие человека и боли, мы в литературе не нашли.

Настоящее исследование представляет собой попытку изучить на примере пациентов с дорсопатией временные трансформации всей совокупности представлений больного о своей болезни (его ощущений, чувств, установок и того, каким образом они сказываются на его состоянии и поведении), то есть ВКБ в зависимости от продолжительности болевого синдрома. Гипотезой исследования послужило предположение о том, что в континууме хронической боли существует и может быть выделен критический временной промежуток, когда существенным образом меняется ВКБ пациентов.

## Материал и методы

На основании добровольного информированного согласия в обсервационное когортное аналитическое исследование включены 84 пациента с хроническим болевым синдромом, развившимся на фоне дорсопатии (шифры М42, М46, М48, М51, М52, М53, М54 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), длительностью до 55 лет и интенсивностью до умеренной включительно. Среди них было 53 (63,1%) женщины и 31 (36,9%) мужчина в возрасте от 23 до 86 лет ( $54,5 \pm 14,4$  года). Пациенты находились в стационарных условиях второго этапа медицинской реабилитации в филиале № 3 Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины.

**Котельникова Анастасия Владимировна** – канд. психол. наук, доцент, ст. науч. сотр. отдела медицинской реабилитации<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1584-4815>. E-mail: pav-kotelnikov@ya.ru

**Кукшина Анастасия Алексеевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела медицинской реабилитации<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-3687>. E-mail: kukshina@list.ru

**Тихонова Анастасия Сергеевна** – медицинский психолог отделения психотерапевтической помощи и социальной реабилитации филиала № 3<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7693-9397>. E-mail: seyli1992@list.ru

**Хаустова Анна Викторовна** – студентка факультета клинической психологии<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9559-235X>. ✉ 105118, г. Москва, ул. Буракова, 17/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (968) 078 34 33. E-mail: anchentodd@gmail.com

Работа выполнялась в рамках темы НИР «Разработка пациент-ориентированной модели медико-психологической реабилитации» (№ государственной регистрации АААА-А20-120060490050-1; протокол локального этического комитета № 1 от 06.02.2020).

ВКБ измеряли в соответствии с четырехуровневой концепцией В.В. Николаевой [13]. Сенситивный уровень (совокупность всех телесных феноменов и симптомов, связанных с переживаемой болезнью) определяли с помощью сенсорной шкалы опросника боли Мак-Гилла [14]; мотивационный (реорганизация мотивационно-потребностной сферы в связи с болезнью) – опросника «Восстановление локуса контроля» [15]; эмоциональный (специфика эмоционального реагирования на заболевание) – аффективной шкалы опросника боли Мак-Гилла и шкалы кинезиофобии Тампа [16]; интеллектуальный (объективные знания и представления человека о своем заболевании, его течении, причинах и последствиях) – опросника «Психологические факторы отношения к болезни и лечению», при этом анализировали три интегральных показателя: «активность/пассивность в отношении болезни и лечения», «интернальность/экстернальность в отношении болезни», «самоэффективность в отношении болезни» [17].

Статистическую обработку данных выполняли в программном пакете Statistica 12.0. Использовали кластерный анализ по методу К-средних, анализ значимости различий в уровне выраженности количественного признака для несвязанных групп по критерию Манна – Уитни, корреляционный анализ по Спирмену, анализ пропорциональной представленности бинарного признака в несвязанных группах по критерию Фишера. Проверку соответствия распределения эмпирических данных нормальному распределению осуществляли по критерию Колмогорова – Смирнова. Выявленные связи и различия считались статистически значимыми при достижении уровня  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

К данным, отражающим состояние сенситивного уровня ВКБ (сенсорная шкала опросника боли Мак-Гилла) был применен кластерный анализ по методу К-средних с разбиением на два кластера. Процедура дисперсионного анализа, встроенная в модуль кластерного анализа программного пакета Statistica 12.0, подтвердила правомочность выполненной кластеризации. Выявлено, что пациенты одного из выделенных кластеров

<sup>1</sup> ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; 105120, г. Москва, ул. Земляной Вал, 53, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация





Корреляционный анализ взаимосвязи уровней внутренней картины болезни и данных о продолжительности болевого синдрома у пациентов со смешанной и ноцицептивной болью

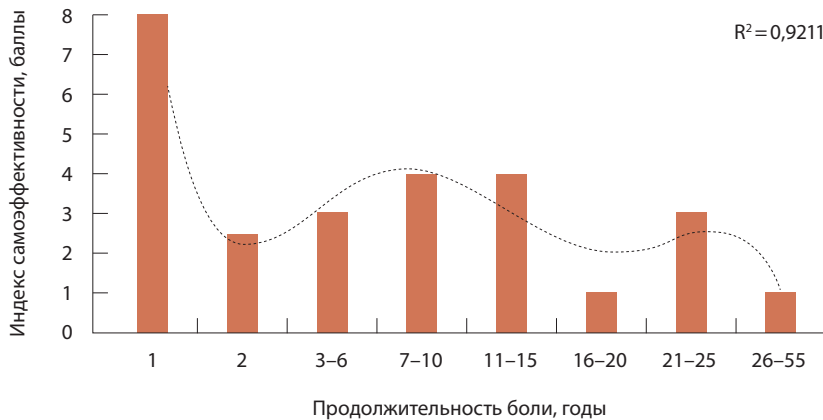
Уровень внутренней картины болезни		Характер боли			
		смешанная (n = 29)		ноцицептивная (n = 55)	
		R	p	R	p
Сенситивный	Сенсорная шкала боли	0,18	0,36	-0,02	0,85
Мотивационный	Показатель общего локуса контроля	-0,11	0,59	-0,09	0,49
Эмоциональный	Аффективная шкала боли	0,09	0,63	-0,06	0,65
	Психологическая кинезиофобия	-0,06	0,74	-0,08	0,52
	Физическая кинезиофобия	0,23	0,23	0,16	0,23
Интеллектуальный	Самозффективность в отношении болезни	0,07	0,73	-0,32*	0,02
	Активность/пассивность	-0,04	0,85	-0,06	0,62
	Интегральный показатель направленности в отношении болезни	-0,33	0,08	-0,08	0,53

\* Коэффициент корреляции статистически значим ( $p \leq 0,05$ )

(29 человек – 34,5% случаев) описывают свои ощущения статистически значимо ( $p=0,03$ ) более экспрессивно и многословно по сравнению с больными из второго кластера, при этом качественный анализ выбранных ими вербальных дескрипторов позволяет идентифицировать их боль как боль смешанного (нейропатического и дисфункционального) характера. Соответственно, у 55 (65,5%) пациентов, вошедших во второй кластер, боль носила ноцицептивный характер [18]. Выделенные группы были сопоставимы по основным релевантным переменным: пол ( $p=0,52$ ), возраст ( $p=0,73$ ), продолжительность боли ( $p=0,18$ ).

Корреляционный анализ взаимосвязи переменных, характеризующих ВКБ у пациентов со смешанной и ноцицептивной болью, и данных о продолжительности болевого синдрома проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена ввиду отсутствия ( $p>0,05$  по  $d$ -критерию Колмогорова – Смирнова) нормального распределения данных (таблица). Оказалось, что у пациентов со смешанной болью продолжительность болевого синдрома никак не соотносится с ВКБ ( $p>0,05$ ), а у больных с ноцицептивной болью отрицательно коррелирует только с интеллектуальным уровнем ВКБ, конкретно – с представлениями о самозффективности в отношении болезни: с течением времени уверенность в собственных силах и возможности избавиться от боли снижалась ( $R = -0,32$ ,  $p = 0,02$ ).

Анализ частоты встречаемости различных (высокого и низкого) уровней самозффективности в сопоставлении с временной продолжительностью болевого синдрома у пациентов с ноцицептивной болью позволил более углубленно изучить выявленную закономерность. На основании визуально-графического анализа облака данных, отражающих распределение показателей самозффективности в группах в зависимости от давности возникновения болевого синдрома, выделены временные страты (1 год, 2 года, 3–6 лет, 7–10 лет, 11–15 лет, 16–20 лет, 21–25 лет, 26–55 лет) и изучено пропорциональное соотношение количества наблюдений высокого и низкого уровня самозффективности в каждой из них. Указанный показатель получил условное название «индекс самозффективности». Его количественная интерпретация имела следующий вид: значения  $>1$  свидетельствовали о преобладании высоких показателей самозффективности; значение, равное 1, – об одинаковом соотношении высокой и низкой самозффективности;  $<1$  – о преобладании низких показателей самозффективности. Результатом аппроксимации полученных данных стала полиномиальная кривая 5-й степени, имеющая четыре экстремума и коэффициент соответствия  $R^2=0,92$ , иллюстрирующая выявленную тенденцию изменения представлений о самозффективности пациентов в отношении ноцицептивной боли в зависимости от давности



Индекс самоэффективности в сопоставлении с длительностью ноцицептивной боли

возникновения болевого синдрома. Как видно на рисунке, снижение самоэффективности у пациентов с ноцицептивной болью в процессе хронизации болезни имеет характер угасающих колебаний. В целом представления о самоэффективности существенно снижаются (в 8 раз по сравнению с началом заболевания), при этом максимальная (в 4 раза) скорость падения самоэффективности наблюдается на втором году заболевания.

Самоэффективность признана психологически важным фактором, воздействующим на поведение и его результаты посредством когнитивных, мотивационных, аффективных и физиологических процессов [19]. Основатель концепции самоэффективности А. Bandura считает этот фактор центральной детерминантой, позволяющей с большой долей вероятности предсказать реальное поведение человека, в том числе в ситуации совладания с хроническим соматическим заболеванием [20]. Опыт современных исследований подтверждает взаимосвязь между самоэффективностью и приверженностью лечению. В частности, показатель самоэффективности напрямую коррелирует

с результатами лечения и скоростью социальной интеграции пациента [21].

Пациенты с хронической болью становятся объектом внимания специалистов в области реабилитационной медицины [22]. Поскольку медицинский психолог входит в мультидисциплинарную реабилитационную команду, результаты, полученные нами в ходе настоящего исследования, обладают несомненной практической ценностью. Они помогут специалистам сформировать индивидуальную реабилитационную траекторию пациента с учетом его психологического состояния и выявленной точки приложения психокоррекционных усилий – представлений о самоэффективности.

## Заключение

Нам удалось подтвердить гипотезу о существовании критического временного промежутка в процессе хронизации боли у пациентов с дорсопатиями, в течение которого существенным образом меняется внутренняя картина болезни. В течение первого года от начала заболевания пациенты, у которых боль носит ноцицептивный характер, в большинстве своем убеждены в том, что обладают всеми необходимыми ресурсами для того, чтобы преодолеть симптомы болезни, верят в успех своих действий, готовы проявлять упорство и настойчивость в достижении ожидаемого результата. Обязательная психологическая поддержка необходима таким пациентам на втором году заболевания, когда самоэффективность резко падает. Обнаруженная закономерность имеет важное методическое значение, поскольку позволяет оптимизировать психологическое сопровождение в процессе медицинской реабилитации. Включение в индивидуальный реабилитационный план занятий с медицинским психологом для пациентов со смешанными (нейропатическими и дисфункциональными) характеристиками боли представляется целесообразным вне зависимости от срока давности болевого синдрома. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа выполнена в рамках темы НИР «Разработка пациент-ориентированной модели медико-психологической реабилитации» (№ государственной регистрации АААА-А20-120060490050-1; протокол локально-этического комитета № 1 от 06.02.2020) ГБУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

А.В. Котельникова – разработка дизайна исследования, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; А.А. Кукшина – разработка дизайна клинической части исследования, анализ

и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; А.С. Тихонова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; А.В. Хаустова – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karppinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets RJ, Underwood M; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
- Солоха ОА, Ахмеджанова ЛТ, Кузьминова ТИ, Лавренко ДС. Боль в спине: от диагностики к лечению. *Медицинский Совет*. 2020;(2):34–42. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-34-42. [Solokha OA, Akhmedzhanova LT, Kuzminova TI, Lavrenko DS. [Back pain: from diagnosis to treatment]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):34–42. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-34-42.]
- Турик ЕВ. Психокоррекционная работа с пациентами, страдающими хронической болью в спине. *Северо-Кавказский психологический вестник*. 2019;17(1):5–12. [Turik EV. [Psychocorrection for chronic back pain patients]. *Severo-Kavkazskii psikhologicheskii vestnik – North-Caucasian Psychological Bulletin*. 2019;17(1):5–12. Russian.]
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, Chow RD, Fitterman N, Harris RP, Humphrey LL, Vijan S. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. doi: 10.7326/M16-2367.
- Roughan WH, Campos AI, García-Marín LM, Cuelлар-Partida G, Lupton MK, Hickie IB, Medland SE, Wray NR, Byrne EM, Ngo TT, Martin NG, Rentería ME. Comorbid chronic pain and depression: Shared risk factors and differential antidepressant effectiveness. *Front Psychiatry*. 2021;12:643609. doi: 10.3389/fpsy.2021.643609.
- Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain*. 2010;14(4):380–386. doi: 10.1016/j.ejpain.2009.07.006.
- Traue HC. Inhibition and muscle tension in myogenic pain. In: Pennebaker JW, editor. *Emotion, disclosure, & health*. Washington, DC: American Psychological Association; 1995. p. 155–175. doi: 10.1037/10182-007.
- Кукушкин МЛ. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110–117. [Kukushkin ML. [Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment]. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110–117. Russian.]
- Hadi MA, McHugh GA, Closs SJ. Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study. *J Patient Exp*. 2019;6(2):133–141. doi: 10.1177/2374373518786013.
- Кузьминова ТИ, Мухаметзянова АХ, Магомедкеримова ЛВ. Психологические методы лечения хронической неспецифической боли в спине. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):12–21. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-2-12-21. [Kuzminova TI, Mukhametzyanova AK, Magomedkerimova LV. [Psychological methods of chronic non-specific pain treatment]. *Russian Neurological Journal*. 2020;25(2):12–21. Russian. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-2-12-21.]
- Stamm O, Dahms R, Müller-Werdan U. Virtual reality in pain therapy: a requirements analysis for older adults with chronic back pain. *J Neuroeng Rehabil*. 2020;17(1):129. doi: 10.1186/s12984-020-00753-8.
- Гуща АО, Герасимова ЕВ, Полторако ЕН. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(4):67–75. doi: 10.25692/ACEN.2018.4.10. [Gushcha AO, Gerasimova EV, Poltorako YN. [Pain syndrome in degenerative spine conditions]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(4):67–75. Russian. doi: 10.25692/ACEN.2018.4.10.]
- Николаева ВВ. Влияние хронической болезни на психику. М.: Издательство Московского университета; 1987. 168 с. [Nikolaeva VV. [The effect of chronic illness on the psyche]. Moscow: Moscow State University Publishing House; 1987. 168 p. Russian.]
- Петрова ММ, Шнайдер НА, Пронина ЕА, Боброва ОП. Диагностика нейропатической боли: шкалы и вопросники. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(3):61–69. doi: 10.20333/2500136-2020-3-61-69. [Petrova MM, Shnyder NA, Pronina EA, Bobrova OP. [Diagnosis of neuropathic pain: scales and questionnaires]. *Siberian Medical Review*. 2020;(3):61–69. Russian. doi: 10.20333/2500136-2020-3-61-69.]
- Волкова НИ, Давиденко ИЮ, Джериева ИС. Шкалы и алгоритмы в общей врачебной практике: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 208 с. [Volkova NI, Davidenko IYu, Dzherieva IS. [Scales and algorithms in general medical practice: a practical guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 208 p. Russian.]
- Котельникова АВ, Кукушкина АА. Апробация методики измерения кинезиофобии у больных с нарушением двигательных функций. *Экспериментальная психология*. 2018;11(2):50–62. doi: 10.17759/exppsy.2018110204. [Kotel'nikova AV, Kukshina AA. [Testing the method of measuring of kinesiphobia on patients with movement disorders]. *Eksperimental'naya psikhologiya = Experimental psychology (Russia)*. 2018;11(2):50–62. Russian. doi: 10.17759/exppsy.2018110204.]
- Рассказова ЕИ, Тхостов АШ. Апробация методики диагностики локуса контроля причин болезни и лечения и самоофективности в отношении лечения. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2016;9(1):71–83. doi: 10.14529/psy160108. [Rasskazova EI, Tkhostov ASH. [Validation of illness and treatment-related locus of control scale and treatment-related self-efficacy scale]. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology*. 2016;9(1):71–83. Russian. doi: 10.14529/psy160108.]
- Котельникова АВ, Погонченкова ИВ, Даминов ВД, Кукушкина АА, Лазарева НИ. Виртуальная реальность в коррекции болевого синдрома у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов и позвоночника. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;96(2):41–48. doi: 10.38025/2078-1962-2020-96-2-41-48. [Kotel'nikova AV, Pogonchenkova IV, Daminov VD, Kukshina AA, Lazareva NI. [Virtual reality in the correction of pain syndrome in patients with degenerative-dystrophic joints and spine diseases]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020;96(2):41–48. Russian. doi: 10.38025/2078-1962-2020-96-2-41-48.]
- Bandura A. Regulation of cognitive processes through perceived self-efficacy. *Developmental Psychology*. 1989;25(5):729–735. doi: 10.1037/0012-1649.25.5.729.
- Bandura A. Social foundation of thought and action: A social cognitive theory. Englewood-Cliffs, N.J.: Prentice-Hall; 1986.
- Holmes EA, Hughes DA, Morrison VL. Predicting adherence to medications using health psychology theories: a systematic review of 20 years of empirical research. *Value Health*. 2014;17(8):863–876. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2671.
- Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(25):25–32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-25-32. [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG. [Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):25–32. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-25-32.]



## Time-dependent transformations of the internal image of disorder in patients with chronic back pain

A.V. Kotelnikova<sup>1</sup> • A.A. Kukshina<sup>1</sup> • A.S. Tikhonova<sup>1</sup> • A.V. Khaustova<sup>2</sup>

**Rationale:** Pain is the most prevalent symptom of any disease, with back pain comprising 12 to 33%. Chronic back pain ranges fourth among the causes of disability. About 60% of patients with chronic pain have symptoms of depression. However, there is paucity of empirical data on psychological aspects of the pain syndrome chronization in patients with back pain.

**Aim:** To study the temporary transformation of the internal image of disorder in patients with chronic back pain.

**Materials and methods:** In this observational cohort analytical study, we evaluated the contribution of pain duration into the formation of the internal image of disorder in 84 patients with chronic pain lasting for up to 55 years and caused by dorsopathy. The patients (53 women and 31 men aged 23 to 86 years, with pain intensity of up to moderate degree) were those admitted to an in-patient department for the secondary medical rehabilitation. The internal image of disorder was operationalized with the following psychometric scales: McGill Pain Questionnaire, the Restoration of the Locus of Control Scale, the Tampa Scale of Kinesiophobia, and the Psychological Factors of Attitudes to the Disease and its Treatment Scale.

**Results:** The sensory level of the internal image of disorder was characterized by mixed (neuropathic and dysfunctional) pain in 29 (34.5%) of the cases and nociceptive pain in 55 (65.5%) of the cases. In the patients with nociceptive pain, the duration

of pain was negatively correlated with their perception of self-efficacy towards the disease (the intellectual level of the internal image of disorder). With time, their self-confidence and the ability to get rid of pain was decreasing ( $R = -0.32$ ,  $p = 0.02$ ). The decrease looked like waning fluctuations with a maximum decline rate in the second year of the disease.

**Conclusion:** During the first year from the disease manifestation, patients with nociceptive pain are convinced that they have all necessary resources to cope with the disease; mandatory psychological support should be provided to them in the second year, with a dramatic drop of their self-efficacy. As for patients with mixed types of pain, the inclusion of sessions with a medical psychologist into their individual rehabilitation plan is advisable regardless of the duration of the pain syndrome.

**Key words:** self-efficacy, internal image of disorder, chronic back pain, dorsopathy

**For citation:** Kotelnikova AV, Kukshina AA, Tikhonova AS, Khaustova AV. Time-dependent transformations of the internal image of disorder in patients with chronic back pain. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(5):304–309. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-046.

Received 10 October 2022; revised 14 November 2022; accepted 25 November 2022; published online 7 December 2022

### Funding

The study was performed as a part of the research project “Development of a patient-oriented model of medical and psychological rehabilitation” (State Registration #AAAA-A20-120060490050-1; local ethics committee protocol #1 from 06.02.2020), Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

A.V. Kotelnikova, the study design, patient group recruitment, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing; A.A. Kukshina, the design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; A.S. Tikhonova, the study concept and design, data collection and management, data analysis, text writing; A.V. Khaustova, analysis and interpretation of the study results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Anastasia V. Kotelnikova** – PhD (in Psychol.), Associate Professor, Senior Research Fellow, Department of Medical Rehabilitation<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1584-4815>. E-mail: pav-kotelnikov@ya.ru

**Anastasia A. Kukshina** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Medical Rehabilitation<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-3687>. E-mail: kukshina@list.ru

**Anastasia S. Tikhonova** – Medical Psychologist, Department of Psychotherapeutic Assistance and Social Rehabilitation, Branch No. 3<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7693-9397>. E-mail: seyli1992@list.ru

**Anna V. Khaustova** – Student, Faculty of Clinical Psychology<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9559-235X>

✉ Ul. Burakova 17/2, Moscow, 105118, Russian Federation. Tel.: +7 (968) 078 34 33. E-mail: anchentodd@gmail.com

<sup>1</sup> Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; Zemlyanoy val 53, Moscow, 105120, Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Delegatskaya ul. 20–1, Moscow, 127473, Russian Federation



Клинические наблюдения

# Клинический полиморфизм мультисистемной атрофии: серия клинических наблюдений

Андреев М.Н.<sup>1</sup> • Федотова Е.Ю.<sup>1</sup> • Коновалов Р.Н.<sup>1</sup> • Иллариошкин С.Н.<sup>1</sup>

**Андреев Максим Николаевич** – врач-невролог 5-го неврологического отделения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>  
✉ 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация. Тел.: +7 (967) 914 33 65.  
E-mail: max\_andreev@mail.ru

**Федотова Екатерина Юрьевна** – д-р мед. наук, руководитель 5-го неврологического отделения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>.  
E-mail: fedotova@neurology.ru

**Коновалов Родион Николаевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лучевой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>.  
E-mail: krn74@mail.ru

**Иллариошкин Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе, директор Института мозга<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>.  
E-mail: snillario@gmail.com

Мультисистемная атрофия (МСА) – нейродегенеративное заболевание, для которого характерны вегетативная недостаточность и двигательные нарушения: акинетико-ригидный синдром и мозжечковая атаксия. Диагностика данного заболевания – непростая задача, очень часто пациенты наблюдаются у специалистов другого профиля или с другим диагнозом. В настоящей статье приведены три клинических наблюдения пациентов с различными фенотипическими подтипами МСА. В двух из них речь идет о клинически достоверном диагнозе, в третьем случае установлен диагноз клинически вероятной МСА. Все пациенты изначально наблюдались с другими диагнозами. Описаны особенности сбора жалоб и анамнеза, неврологического осмотра, приведены

характерные нейровизуализационные признаки МСА.

**Ключевые слова:** мультисистемная атрофия, дифференциальная диагностика, паркинсонизм, атаксия, вегетативная недостаточность

**Для цитирования:** Андреев МН, Федотова ЕЮ, Коновалов РН, Иллариошкин СН. Клинический полиморфизм мультисистемной атрофии: серия клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2022;50(5):310–314. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-044.

Поступила 04.10.2022; доработана 26.10.2022; принята к публикации 15.11.2022; опубликована онлайн 07.12.2022

**М**ультисистемная атрофия (МСА) – тяжелое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся выраженной и быстро прогрессирующей вегетативной недостаточностью (ортостатической гипотензией, тазовыми нарушениями) в сочетании с двигательными нарушениями: акинетико-ригидным синдромом и мозжечковой атаксией. Патоморфологически данное заболевание относится к классу синуклеинопатий, однако в отличие от болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви, при которых обнаруживаются нейрональные включения (тельца Леви), для МСА характерны глиальные включения (тельца Паппа – Лантоса) [1–3].

В настоящее время, согласно диагностическим критериям Международного общества по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам (The International Parkinson and Movement Disorder Society), выделяют два основных фенотипа заболевания: паркинсонический (МСА-П) и мозжечковый (МСА-М) подтипы (таблица) [4, 5].

Согласно этим критериям, МСА представляет собой спорадическое прогрессирующее заболевание с дебютом в возрасте старше 30 лет. Для постановки диагноза клинически достоверной МСА необходимо наличие следующих синдромов:

- автономной дисфункции (как минимум один симптом из нижеперечисленных):
  - ✓ нарушение мочеиспускания с объемом остаточной мочи свыше 100 мл, не объясняемое иными причинами;
  - ✓ недержание мочи, не объясняемое иными причинами;
  - ✓ нейрогенная ортостатическая гипотензия, а именно снижение систолического артериального давления (САД)/диастолического артериального давления (ДАД) более чем на 20/10 мм рт. ст. через 3 минуты при проведении клиноортостатической пробы;
- паркинсонизма со слабым ответом на препараты леводопы либо мозжечковой атаксии (как минимум два из нижеперечисленных симптомов: атактическая походка, атаксия при координаторных пробах, мозжечковая дизартрия, глазодвигательные нарушения).

Для постановки диагноза клинически вероятной МСА необходимо наличие как минимум двух из нижеперечисленных синдромов:

- автономная дисфункция (как минимум один из нижеперечисленных симптомов):
  - ✓ наличие остаточной мочи, не объясняемое иными причинами;

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр неврологии»; 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация



## Характеристика пациентов

Показатель	Клиническое наблюдение 1	Клиническое наблюдение 2	Клиническое наблюдение 3
Диагноз	Клинически достоверная МСА-М	Клинически достоверная МСА-П	Клинически вероятная МСА
Возраст дебюта/длительность заболевания, годы	54/2	61/3	60/3
Первоначальный диагноз	Мозжечковая атаксия. Хронический простатит	Остеохондроз позвоночника. Болезнь Паркинсона. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Ортостатическая гипотензия
Нарушение поведения в фазе сна с БДГ	+	+	+
Акинетико-ригидный синдром	+	+++	+
Синдром мозжечковой атаксии	+++	++	+
Пирамидный синдром	++	-	+
Выраженность ортостатической гипотензии (САД/ДАД, мм рт. ст.)	40/0	50/20	60/30
Объем остаточной мочи, мл	105	51	100
Изменения на МРТ	Признаки атрофии варолиева моста, мозжечка, симптом «креста»	Гиперинтенсивность скорлупы, признаки атрофии варолиева моста, мозжечка	Без патологических изменений

БДГ – быстрые движения глаз, ДАД – диастолическое артериальное давление, МРТ – магнитно-резонансная томография, МСА – мультисистемная атрофия; МСА-М – МСА, мозжечковый подтип; МСА-П – МСА, паркинсонический подтип; САД – систолическое артериальное давление

- ✓ недержание мочи, не объясняемое иными причинами;
- ✓ нейрогенная ортостатическая гипотензия, а именно снижение САД/ДАД более чем на 20/10 мм рт. ст. через 10 минут при проведении клиноортостатической пробы;
- синдром паркинсонизма или мозжечковой атаксии (как минимум один из нижеперечисленных симптомов: атактическая походка, атаксия при координаторных пробах, мозжечковая дизартрия, глазодвигательные нарушения).

Несмотря на то что большинство пациентов с МСА можно условно разделить на два этих подтипа – МСА-М и МСА-П – ведутся дискуссии

по расширению спектра выделяемых фенотипов. В первую очередь речь идет о так называемых перекрестных фенотипах, или МСА П+М. Около 50% пациентов с МСА-П имеют признаки поражения мозжечка, а 75% пациентов с МСА-М – признаки паркинсонизма. Автономная дисфункция иногда может быть единственным симптомом МСА, однако не укладывается в фенотип первичной вегетативной недостаточности ввиду иного патогенетического субстрата (отсутствия телец Леви). Для таких пациентов предложена форма МСА с автономной дисфункцией (англ. multiple system atrophy – autonomic failure, MSA-AF). Относительно возраста дебюта и продолжительности заболевания также предложено добавить отдельные формы, которые либо противоречат существующим критериям, либо оставлены ими без внимания. Это МСА с поздним дебютом (после 75 лет; англ. late onset, LOMSA), с ранним дебютом (в 30–40 лет; англ. young onset, YOMSA), а также с продолжительностью более 15 лет (англ. long duration, LDMSA) [6].

Для МСА не разработано методов этиотропной и патогенетической терапии. Симптоматическая терапия включает в себя лечение акинетико-ригидного синдрома, урологических нарушений, медикаментозную коррекцию ортостатической гипотензии и запоров. Поскольку клинические проявления МСА многогранны и зачастую сочетаются с другими заболеваниями, огромную роль в лечении играют немедикаментозные методы: физиотерапия и лечебная физкультура, а также профилактика ортостатической гипотензии и падений [7, 8].

Перечисленные ниже клинические случаи демонстрируют фенотипическое разнообразие заболеваний спектра МСА и трудности ее диагностики.

### Клиническое наблюдение 1

Пациент В., 56 лет, обратился в Научный центр неврологии с жалобами на шаткость при ходьбе, неловкость при точных движениях в руках, изменение почерка в виде микрографии, а также синкопальные эпизоды при вертикализации, нарушения мочеиспускания в виде учащенных позывов и склонность к запорам (стул до 1 раза в 3–5 суток). Первые симптомы в виде шаткости появились за 2 года до обращения; ранее наблюдался у уролога с диагнозом «хронический простатит» ввиду «ослабления струи» при мочеиспускании и учащенных позывов, но при ультразвуковом исследовании (УЗИ) патологии предстательной железы обнаружено не было. При подробном расспросе также отмечает исчезновение эрекции около 5 лет назад. Длительное время разговаривает и кричит во сне, размахивает руками (со слов супруги пациента). В течение двух лет наблюдался с диагнозом «Мозжечковая атаксия. Хронический простатит», получал нейрометаболическую

терапию без эффекта, а также тамсулозин с умеренным положительным эффектом в виде субъективного «улучшения качества» мочеиспускания. При неврологическом осмотре: пациент когнитивно сохранен (оценка по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 27 баллов), обращает на себя внимание грубо выраженный синдром мозжечковой атаксии: нарушение речи по типу «скандированной речи», грубая дисметрия и интенционный тремор при проведении координаторных проб. Отмечается оживление сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, наличие патологических кистевых сгибательных рефлексов. Имеется легкая олигобрадикинезия в правой руке, мелкоамплитудный постурально-кинетический тремор в руках. При проведении клиноортостатической пробы: в положении лежа артериальное давление (АД) 150/90 мм рт. ст., в положении стоя через 3 минуты – 110/90 мм рт. ст.

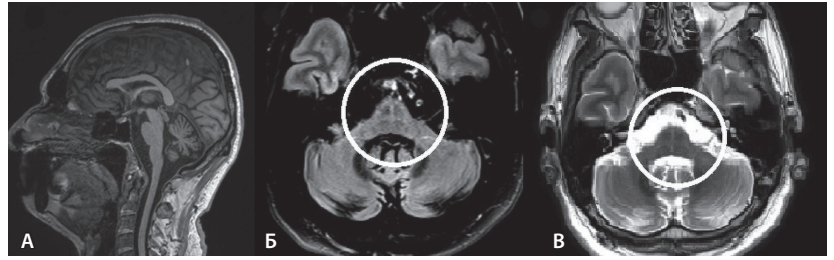
Проведены следующие дополнительные методы исследования. При УЗИ остаточной мочи ее объем составил 105 мл. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга – признаки атрофии ствола мозга в режиме T1, в режиме T2-FLAIR – симптом «креста» (рис. 1).

На основании вышеуказанного, согласно критериям диагностики МСА от 2022 г., пациенту В. был выставлен клинический диагноз достоверной МСА-М.

## Клиническое наблюдение 2

Пациент А., 64 года, обратился в Научный центр неврологии с жалобами на скованность и замедленность, дрожание в руках и ногах (больше слева), нестабильность АД и частые обмороки, нарушения мочеиспускания в виде эпизодов недержания, склонность к запорам, наклон головы вперед. За 3 года до обращения отметил появление скованности в руках, болей в верхней части спины, наблюдался с диагнозом остеохондроза позвоночника. В течение полугода появился тремор покоя в левой руке, был выставлен диагноз «болезнь Паркинсона», назначена терапия препаратами амантадина и прамипексолом с небольшим положительным эффектом в виде уменьшения выраженности дрожания. В начале 2021 г. (за год до обращения) был госпитализирован с острой задержкой мочи, при УЗИ остаточной мочи объем составил 320 мл. Проведена эпицистостомия с дальнейшей трансуретральной резекцией простаты и бужированием уретры. На фоне данной терапии уменьшился объем остаточной мочи (до 170 мл), однако субъективного улучшения пациент не отметил. За 6 месяцев до обращения в Научный центр неврологии начались эпизодические синкопальные состояния при вертикализации со снижением АД до 70/50 мм рт. ст., заметно участилось количество мочеиспусканий (до 10 раз за ночь). При расспросе супруга отметила сногворение в течение длительного времени.

При неврологическом осмотре пациент когнитивно сохранен (оценка по MoCA 28 баллов), выраженный



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента В. **А** – T1-взвешенное изображение, сагиттальный срез: признаки атрофии варолиева моста в виде уплощения его основания, а также расширение борозд мозжечка. **Б, В** – T2-FLAIR, T2-взвешенное изображение, аксиальные срезы: симптом «креста», или “hot cross bun”: гиперинтенсивность волокон мосто-мозжечковых путей и ядер шва (отмечено кругом)

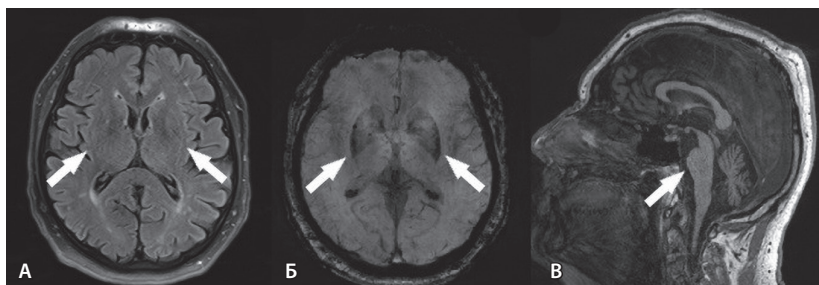
акинетико-ригидный синдром с тремором покоя в руках и ногах (больше слева), мелкоамплитудным постурально-кинетическим тремором в руках. Сухожильные рефлексы оживлены, патологические рефлексы не вызываются. Имеется умеренно выраженный атактический синдром в виде дисметрии при выполнении координаторных проб, поздние нарушения в виде наклона головы вперед. При выполнении клиноортостатической пробы АД в положении лежа 140/90 мм рт. ст., стоя через 3 минуты – 90/70 мм рт. ст.

По данным УЗИ остаточной мочи ее объем составил 51 мл, по данным МРТ головного мозга в режиме T2-FLAIR выявлен линейный участок повышенного сигнала от скорлупы, гипоинтенсивный в режиме SWI, в режиме T1 – признаки атрофии варолиева моста, мозжечка (рис. 2).

На основании критериев диагностики МСА от 2022 г. пациенту А. был поставлен диагноз клинически достоверной МСА-П.

## Клиническое наблюдение 3

Пациент С., 63 года, обратился с жалобами на частые падения с потерей сознания и снижением АД до 50/40 мм рт. ст. Обратил внимание на снижение АД до 90/60 около 3 лет назад, до того момента страдал гипертонической болезнью с повышением АД до 160/100 мм рт. ст. За полгода до обращения – первый синкопальный эпизод при вставании, в дальнейшем данные эпизоды стали учащаться. Отмечаются императивные позывы к мочеиспусканию в ночное время (до 4 раз за ночь). При прицельном расспросе было отмечено наличие сногворения. В дебюте заболевания наблюдался у кардиолога, проведено оперативное лечение атеросклероза коронарных артерий (стентирование левой коронарной артерии в возрасте 62 лет), также обследован эндокринологами (выявлены гормонально неактивное образование левого надпочечника, узловых зоб в состоянии эутиреоза). При осмотре обращает на себя внимание чрезмерная сухость кожных покровов. В неврологическом статусе: ригидность в руках при проведении проб с контралатеральной активацией,



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента А. **А** – T2-FLAIR, аксиальный срез: симметричные линейные участки повышенного сигнала от корушки (отмечено стрелками). **Б** – SWI, аксиальный срез: симметрично сниженная интенсивность сигнала от корушки (отмечено стрелками). **В** – T1-взвешенное изображение, сагиттальный срез: признаки атрофии варолиева моста, мозжечка (отмечено стрелкой)

пирамидный синдром с гиперрефлексией, патологическими кистевыми рефлексиями, легкая дисметрия при выполнении пальце-пальцевой и пальценосовой проб. Имеется мелкоамплитудный высокочастотный постурально-кинестический тремор. При проведении киноортостатической пробы: АД лежа 110/70 мм рт. ст., в положении сидя – 50/40 мм рт. ст. Оценка по MoCA – 27 баллов.

По данным УЗИ остаточной мочи объем составил 100 мл, по данным МРТ головного мозга – без патологических изменений.

Пациенту С. на основании критериев диагностики был поставлен диагноз клинически вероятной МСА.

Кратко характеристики пациентов приведены в таблице.

## Обсуждение и заключение

Во всех вышеописанных случаях путь к верному диагнозу у пациентов был непростым: в течение нескольких лет они наблюдались либо у специалистов другого профиля, либо с другим диагнозом. Безусловно, ранняя диагностика МСА – непростая задача: неспецифические проявления в виде низкого АД и тазовых нарушений позволяют заподозрить иные заболевания (например, урологические). Выставить диагноз на «развернутой» стадии гораздо

проще, поскольку неврологические проблемы с течением заболевания выходят на первый план и оказывают большое влияние на качество жизни пациента.

У всех трех пациентов в течение длительного времени имелись «смазанные» симптомы: в первом случае это нарушения тазовых функций и эректильная дисфункция, во втором – боли в спине по типу «плаща», характерные для ортостатической гипотензии, в третьем – наметившаяся тенденция к снижению АД.

Очень важный фактор – наличие нарушений в фазе сна с быстрыми движениями глаз, которое начинается задолго до моторных и других немоторных проявлений заболевания. У всех трех пациентов такие нарушения присутствовали в течение длительного времени до дебюта заболевания, и несмотря на то что они значительно влияли на качество жизни, о них упоминали только при прицельном расспросе.

Если у первых двух пациентов превалирующий тип двигательного нарушения был ясен, у последнего данный вопрос остается открытым. Несмотря на то что у него отсутствуют четкие нейровизуализационные биомаркеры МСА, наличие слабо выраженных двигательных нарушений (мозжечковых и паркинсонических) дает нам основание для исключения диагноза первичной изолированной вегетативной недостаточности и постановки диагноза МСА.

Кроме того, у всех пациентов при УЗИ был выявлен достаточно большой объем остаточной мочи, что служит одним из ключевых признаков этого заболевания [4].

Таким образом, МСА – тяжелое и инвалидизирующее заболевание, диагностика которого часто затруднена ввиду наличия клинических «масок». Даже с учетом того, что критерии диагностики данного заболевания четко установлены и постоянно обновляются, своевременный диагноз требует тесного взаимодействия между неврологом и врачами других специальностей, например, урологом, терапевтом, кардиологом, эндокринологом, сомнологом. ☺

## Дополнительная информация

### Согласие пациентов

Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

М.Н. Андреев – сбор, анализ и систематизация клинического материала, поиск и анализ литературы, написание текста; Е.Ю. Федотова – концепция статьи, анализ и систематизация клинического материала, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Р.Н. Коновалов – анализ данных нейровизуализации, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; С.Н. Иллариошкин – концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.





## Литература / References

- Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, Wszolek ZK, Langston JW, Dickson DW. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology*. 2015;85(5):404–412. doi: 10.1212/WNL.0000000000001807.
- Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(6):555–572. doi: 10.1007/s00702-016-1545-2.
- Brück D, Wenning GK, Stefanova N, Fellner L. Glia and alpha-synuclein in neurodegeneration: A complex interaction. *Neurobiol Dis*. 2016;85:262–274. doi: 10.1016/j.nbd.2015.03.003.
- Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, Palma JA, Meissner WG, Krismer F, Berg D, Cortelli P, Freeman R, Halliday G, Höglinger G, Lang A, Ling H, Litvan I, Low P, Miki Y, Panicker J, Pellecchia MT, Quinn N, Sakakibara R, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Warner T, Poewe W, Kaufmann H. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord*. 2022;37(6):1131–1148. doi: 10.1002/mds.29005.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670–676. doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15.
- Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, Cortelli P, Fanciulli A, Ferreira JJ, Freeman R, Halliday G, Höglinger GU, Iodice V, Kaufmann H, Klockgether T, Kostic V, Krismer F, Lang A, Levin J, Low P, Mathias C, Meissner WG, Kaufmann LN, Palma JA, Panicker JN, Pellecchia MT, Sakakibara R, Schmahmann J, Scholz SW, Singer W, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Seppi K, Poewe W, Wenning GK; Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2019;34(7):975–984. doi: 10.1002/mds.27701.
- Coon EA, Ahlskog JE. My Treatment Approach to Multiple System Atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(3):708–719. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.10.005.
- Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2015;372(3):249–263. doi: 10.1056/NEJMra1311488.

## Clinical polymorphism of multiple system atrophy: a clinical case series

M.N. Andreev<sup>1</sup> • E.Yu. Fedotova<sup>1</sup> • R.N. Konovalov<sup>1</sup> • S.N. Illarishkin<sup>1</sup>

Multiple system atrophy (MSA) is a neurodegenerative disorder characterized by autonomous insufficiency and motor abnormalities, such as akinetic rigid syndrome and cerebellar ataxia. The diagnosis of this disorder is challenging, and quite frequently the patients are seen by other specialties or with other diagnoses. The paper presents three clinical observations of patients with various phenotypic MSA subtypes. In two of them, the diagnosis of MSA was clinically proven and in the third one, clinically probable. All patients were initially followed up with other diagnoses. The authors describe specifics of complaints and past history registration, neurological

examination and typical signs of MSA at neuroimaging.

**Key words:** multiple system atrophy, differential diagnosis, parkinsonism, ataxia, autonomic failure

**For citation:** Andreev MN, Fedotova EYu, Konovalov RN, Illarishkin SN. Clinical polymorphism of multiple system atrophy: a clinical case series. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(5):310–314. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-044.

Received 4 October 2022; revised 26 October 2022; accepted 15 November 2022; published online 7 December 2022

**Maksim N. Andreev** – Neurologist, 5<sup>th</sup> Department of Neurology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>

✉ Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367, Russian Federation. Tel.: +7 (967) 914 33 65. E-mail: max\_andreev@mail.ru

**Ekaterina Yu. Fedotova** – MD, PhD, Head of 5<sup>th</sup> Department of Neurology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>. E-mail: fedotova@neurology.ru

**Rodion N. Konovalov** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Diagnostic Radiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>. E-mail: krn74@mail.ru

**Sergey N. Illarishkin** – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Deputy Director for Science, Director of Brain Research Institute<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>. E-mail: snillario@gmail.com

### Informed consent statement

The patients have voluntarily signed their informed consent to the publication of their personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

M.N. Andreev, clinical data collection, analysis, and management, literature search and analysis, text writing; E.Yu. Fedotova, the paper concept, clinical data analysis and management, text editing, approval of the final version of the manuscript; R.N. Konovalov, neuroimaging data, text editing, approval of the final version of the manuscript; S.N. Illarishkin, the paper concept, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> Research Center of Neurology; Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367, Russian Federation



Клинические наблюдения

# Влияние стимуляции спинного мозга на коррекцию застываний при ходьбе у пациентов с болезнью Паркинсона и прогрессирующим надъядерным параличом: серия клинических наблюдений

Ковалев В.В.<sup>1</sup> • Бриль Е.В.<sup>1,2</sup> • Семенов М.С.<sup>1</sup> • Селивёрстов Ю.А.<sup>3</sup> • Лепсверидзе Л.Т.<sup>1</sup>

**Ковалев Владислав Викторович** – врач-невролог отделения нейрохирургии<sup>1</sup>

✉ 121979, г. Москва, ул. Исаковского, 14–1–158, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 882 87 74. E-mail: sh4792@mail.ru

**Бриль Екатерина Витальевна** – канд. мед. наук, руководитель Федерального неврологического центра экстрапиримидных заболеваний и психического здоровья<sup>1</sup>; доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии терапевтического факультета<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>. E-mail: e.brill@inbox.ru

**Семенов Максим Сергеевич** – канд. мед. наук, заведующий отделением нейрохирургии, доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования<sup>1</sup>. E-mail: msemenov1983@gmail.com

**Селивёрстов Юрий Александрович** – канд. мед. наук, врач-невролог высшей категории<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6400-6378>. E-mail: doctor.goody@gmail.com

**Лепсверидзе Леван Теймуразович** – канд. мед. наук, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии<sup>1</sup>. E-mail: neuroleps@gmail.com

**Актуальность.** Застывания при ходьбе (фризинги) при болезни Паркинсона (БП), а также при прогрессирующем надъядерном параличе (ПНП) оказывают значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, степень инвалидизации и риск падений. Отличительная черта фризингов – плохой ответ на медикаментозную терапию. Согласно данным опубликованных в последнее десятилетие открытых клинических исследований и описаний серий клинических наблюдений, в качестве одного из методов коррекции этого типа двигательных расстройств может рассматриваться стимуляция спинного мозга (ССМ).

**Материал и методы.** Представлена серия клинических наблюдений пациентов с БП и ПНП, перенесших имплантацию системы хронической эпидуральной ССМ на среднем грудном уровне для коррекции застываний при ходьбе. Через 2 и 5 месяцев проводили оценку эффективности хирургического лечения с применением следующих шкал и опросников: части III унифицированной шкалы оценки БП Международного общества по БП и двигательным расстройствам (Unified Parkinson's Disease Rating Scale of Movement Disorder Society, MDS-UPDRS), опросника по застываниям FOG-Q (Freezing of Gait Questionnaire), шкалы оценки баланса и уверенности движений при определенных видах активности (Activities-Specific Balance Confidence Scale, ABC), краткой формы опросника качества жизни при БП PDQ-8 (Parkinson's Disease Questionnaire-8), теста на время «Встань и иди» (Timed Up and Go Test, TUG), теста 10-метровой ходьбы (10 Meter Walk Test). Пациенты опрашивались на предмет возможных нежелательных реакций после проведения процедуры.

**Результаты.** У 4 пациентов (2 с БП и 2 с ПНП) собраны результаты 5-месячной оценки. Нежелательных явлений, связанных с ССМ, не зарегистрировано. Уменьшение тяжести двигательных проявлений по шкале MDS-UPDRS, часть III наблюдали только у 1 пациента, страдавшего БП. У 3 пациентов регистрировали увеличение скорости прохождения дистанции в 10 метров и выполнения TUG-теста. Все пациенты указывали на улучшение качества жизни (согласно опроснику PDQ-8) и повышение уверенности в поддержании равновесия (согласно опроснику ABC) ко 2-му месяцу после хирургического лечения, однако к 5-му месяцу вновь отмечалась отрицательная динамика.

**Заключение.** Во всех 4 клинических наблюдениях применение метода ССМ было безопасным. Отмечено позитивное влияние ССМ на коррекцию фризингов и пострурального баланса при БП и ПНП. Однако продолжительность терапевтического эффекта может варьировать.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, застывания при ходьбе, фризинги, стимуляция спинного мозга

**Для цитирования:** Ковалев ВВ, Бриль ЕВ, Семенов МС, Селивёрстов ЮА, Лепсверидзе ЛТ. Влияние стимуляции спинного мозга на коррекцию застываний при ходьбе у пациентов с болезнью Паркинсона и прогрессирующим надъядерным параличом: серия клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2022;50(5):315–320. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-029.

Поступила 30.05.2022; доработана 28.08.2022; принята к публикации 30.08.2022; опубликована онлайн 16.09.2022

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России; 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

<sup>3</sup> ООО «Центр эпилептологии и неврологии им. А.А. Казаряна»; 119136, г. Москва, 1-й Сетуньский проезд, 5, Российская Федерация

**П**о мере прогрессирования болезни Паркинсона (БП) нередко бывает недостаточно корректировать моторные симптомы только медикаментозными методами. Более того, ряд моторных расстройств при БП, таких как тремор и постуральная неустойчивость, могут быть и вовсе рефрактерны к медикаментозной терапии. При невозможности добиться удовлетворительного контроля моторных проявлений на развернутой стадии заболевания возникает потребность в применении хирургических методов лечения. Большинство из них направлено на деструкцию или стимуляцию глубоких структур головного мозга (англ. deep brain stimulation, DBS), а также на обеспечение непрерывной дофаминергической стимуляции. Несмотря на внушительный спектр терапевтических методик, наличие аксиальной моторной симптоматики остается предиктором неблагоприятного исхода лечения [1].

Как правило, аксиальные моторные симптомы развиваются на развернутых стадиях течения БП и вследствие плохого ответа на терапию оказываются наиболее инвалидизирующими [2]. Помимо нарушений позы, походки и постурального баланса к аксиальным моторным симптомам относятся феномен застывания при ходьбе (фризинги), для которого характерны относительно короткие пароксизмальные эпизоды нарушения способности инициировать ходьбу или продолжать движения. Чаще застывания характерны для БП, но могут встречаться и в ряде фенотипов прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), при паркинсоническом типе мультисистемной атрофии, а также в рамках нейродегенерации с дефицитом пантотенаткиназы и накоплением железа [3, 4]. Обычно эпизоды застываний короткие и длятся не более 3–10 секунд. По мере прогрессирования заболевания их длительность может достигать нескольких минут и даже приводить к тотальной акинезии. Частота встречаемости фризингов при БП коррелирует с длительностью течения заболевания, однако данный симптом может встречаться и на ранних стадиях. К факторам риска развития фризингов относят также мужской пол, раннее развитие нарушений ходьбы, выраженный когнитивный дефицит, прием высоких доз леводопы, значительную дофаминергическую денервацию полосатого тела и изменение экспрессии  $\beta$ -амилоида 1-42 ( $A\beta$ -42), определяемого в цереброспинальной жидкости [5, 6]. Пока не установлено единого патогенетического механизма развития данного феномена. Вместе с тем в исследовании с применением

позитронно-эмиссионной томографии установлена связь застываний с нарушением мультимодальной интеграции на разных уровнях контроля локомоторной функции [7].

В последние годы значительно возрос интерес к изучению спинальной стимуляции как новому методу коррекции моторных проявлений БП и ПНП. Стимуляция спинного мозга (ССМ) – малоинвазивная хирургическая методика с доказанной эффективностью в терапии хронических болевых синдромов, спинальной травмы, а также спастических состояний различного генеза. Опубликованы несколько описаний клинических наблюдений применения ССМ у пациентов с БП по поводу хронических болевых синдромов, где отмечен позитивный эффект в отношении двигательных функций [8, 9]. R. Fuentes и соавт. представили результаты исследования применения ССМ на верхнегрудном уровне в модели экспериментальных животных с лекарственным паркинсонизмом, что послужило стимулом к более тщательному изучению ее эффектов, в особенности возможности применения для коррекции нарушений ходьбы [10]. Анализируя единичные описания клинических случаев, а также немногочисленные открытые клинические исследования в данной области, можно предположить, что ССМ малоэффективна в отношении основных проявлений БП – брадикинезии и тремора, но может быть эффективна в отношении аксиальной моторной симптоматики, в частности постуральной неустойчивости и феномена застывания при ходьбе [11, 12].

## Материал и методы

Работа представляет собой описание серии клинических наблюдений применения тонической эпидуральной ССМ на среднегрудном уровне у пациентов с БП и ПНП, наблюдающихся в Федеральном неврологическом центре экстрапиримидных заболеваний и психического здоровья ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России и Научного центре неврологии. Хирургическое лечение проводили на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России в период с 01.10.2020 по 01.04.2022. Критерием отбора пациентов служила клинически верифицированная идиопатическая БП (отвечающая диагностическим критериям Международного общества двигательных расстройств, 2015), стадии 3–4 по шкале Хен – Яра с наличием застываний и других аксиальных моторных проявлений, а также клинически верифицированный (вероятный) ПНП (отвечающий обновленным критериям



Международного общества двигательных расстройств, 2017), фенотип акинезии с прогрессирующими застываниями. На дооперационном этапе все пациенты прошли комплексное неврологическое, лабораторное и инструментальное обследование, включающее магнитно-резонансную томографию головного мозга, с целью исключения ранее перенесенного нарушения мозгового кровообращения и других возможных неврологических заболеваний.

Всем пациентам в условиях общей анестезии была выполнена имплантация системы хронической эпидуральной нейростимуляции Medtronic PrimeAdvanced с применением парных цилиндрических 8-канальных электродов. Электроды были установлены на среднем грудном уровне (Th7–Th10) эпидурально в проекции медиальных отделов задних столбов спинного мозга. Регистрировались нежелательные реакции, ассоциированные с процедурой. С целью оценки эффективности проводилось комплексное обследование, включавшее оценку неврологического статуса до операции, через 2 и 5 месяцев после хирургического лечения с использованием следующих шкал и опросников: части III унифицированной шкалы оценки БП Международного общества по БП и двигательным расстройствам (Unified Parkinson's Disease Rating Scale of Movement Disorder Society, MDS-UPDRS), опросника по застываниям FOG-Q (Freezing of Gait Questionnaire), шкалы оценки баланса и уверенности движений при определенных видах активности (Activities-Specific Balance Confidence Scale, ABC), краткой формы опросника качества жизни при БП PDQ-8 (Parkinson's Disease Questionnaire-8), теста на время «Встань и иди» (Timed Up and Go Test, TUG), теста 10-метровой ходьбы (10 Meter Walk Test). TUG-тест и тест 10-метровой ходьбы выполнялись через 40–60 минут после приема препаратов леводопы.

Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом при ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России (заседание локального этического комитета от 03.09.2020 № 38а). Все пациенты перед участием в исследовании добровольно подписали информированное согласие на обследование и лечение.

## Результаты

В течение 6 месяцев были обследованы 4 пациента.

Пациенты 1 и 2, мужского пола, 71 и 76 лет соответственно, страдали идиопатической БП (стадии 3 и 4 по Хен – Яру). Средняя длительность течения заболевания – 10 лет. Оба пациента

находились на дофаминергической терапии: суммарная суточная доза в пересчете на леводопу составила 875 и 1000 мг соответственно. В обоих случаях в клинической картине наблюдалась аксиальная моторная симптоматика, которая была представлена нарушениями пострурального баланса, камптокормией и феноменом застывания при ходьбе. Пациент 2 изначально имел более тяжелый функциональный статус и передвигался исключительно с опорой на ходунки. Оба пациента страдали от хронической фармакорезистентной люмбоишалгии, обусловленной дегенеративными изменениями позвоночника и нарушением осевого баланса, что, в свою очередь, выступало в качестве еще одного показателя для имплантации системы хронической спинальной стимуляции.

Пациенты 3 и 4, мужского пола, 65 и 62 лет соответственно, страдали ПНП и имели сходный фенотип: акинезия с прогрессирующими застываниями. Средняя длительность течения заболевания составила 3 года. Пациенты из группы ПНП также получали препараты леводопы в суммарной суточной дозе 600 и 500 мг соответственно, но без существенного эффекта.

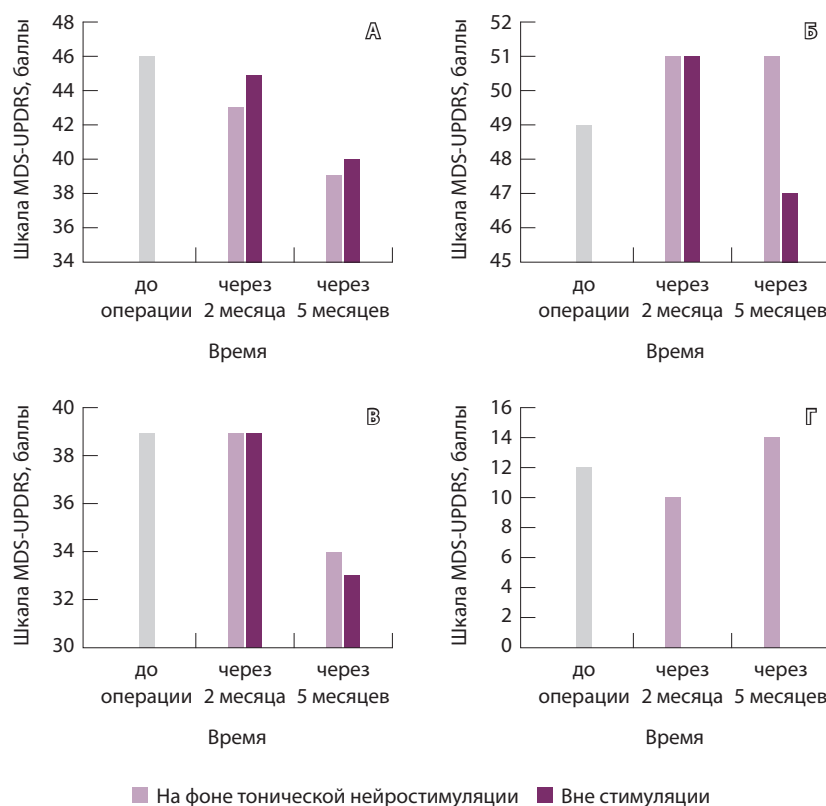


Рис. 1. Оценка по шкале MDS-UPDRS, часть III: А – пациент 1, Б – пациент 2, В – пациент 3, Г – пациент 4

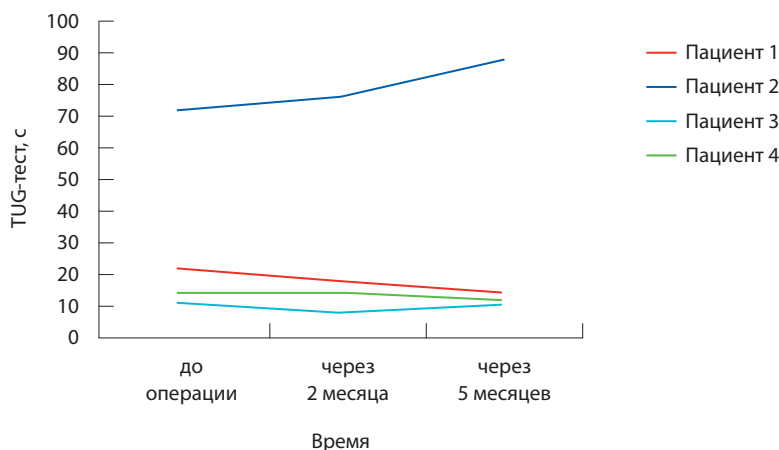


Рис. 2. Время выполнения TUG-теста

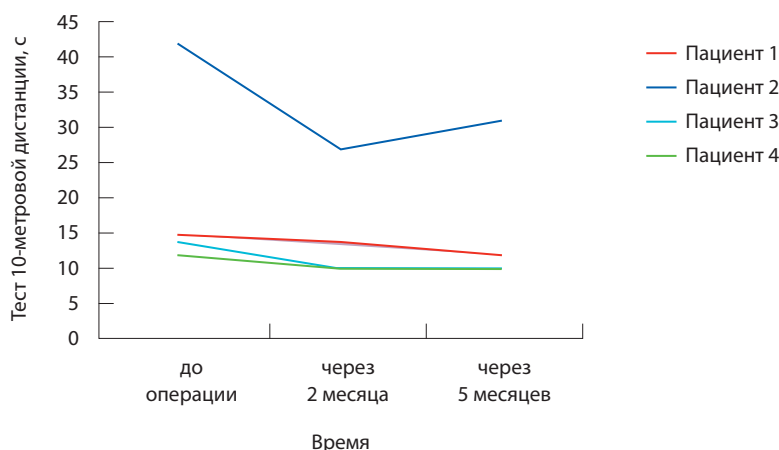


Рис. 3. Время прохождения 10-метровой дистанции

Первичное программирование нейростимулятора осуществлялось в течение первых 2 недель после хирургического лечения с подбором оптимальных параметров стимуляции в диапазоне частот от 60 до 130 Гц с длительностью импульса 200–400 мкс, интенсивность тонической стимуляции была надпороговой и устанавливалась индивидуально в зависимости от субъективных ощущений пациента. При подборе программы в некоторых случаях отмечали парестезии, однако они не влияли на качество жизни и нормально переносились пациентами.

Оценку пациентов по шкале MDS-UPDRS выполняли на фоне продолжающейся тонической нейростимуляции и через 1 неделю после ее отмены. Оценить неврологический статус пациента 4 вне стимуляции не удалось вследствие невозможности его госпитализации. Через 2 и 5 месяцев после операции только у пациента 1 определялась

тенденция к снижению баллов по шкале MDS-UPDRS, часть III (оценка на фоне стимуляции спустя 2 месяца после хирургического лечения снизилась на 6,5%, спустя 5 месяцев – на 15,2%). У остальных же пациентов динамика была разнонаправленной (рис. 1).

Несмотря на отсутствие четкого тренда на регрессию баллов по шкале MDS-UPDRS, часть III, у 3 из 4 пациентов регистрировали улучшение ходьбы при выполнении TUG-теста (рис. 2) и увеличение скорости прохождения дистанции в 10 метров (рис. 3). Исключение составил пациент 2, имевший исходно существенно более тяжелый функциональный статус. По результатам оценки по опросникам ABC и PDQ-8 на 2-й месяц после хирургического лечения все пациенты отмечали улучшение, однако к 5-му месяцу вновь возникала тенденция к субъективному ухудшению состояния (таблица).

## Обсуждение и заключение

Малое число наблюдений и неоднородность пациентов не позволили провести статистический анализ, соответственно, невозможно было составить достоверное суждение об эффективности ССМ в отношении коррекции двигательных нарушений. Это может быть определено только по результатам дальнейшего долгосрочного проспективного исследования. Вместе с тем в ходе наблюдения за прооперированными пациентами не было отмечено клинически значимых послеоперационных осложнений как в раннем, так и в отдаленном периоде, что подтверждает ранее постулированный тезис о безопасности методики.

Помимо прочего, данная работа, с одной стороны, еще раз указала на слабые стороны дизайна исследований, объектом изучения которых выбираются эффекты тонической стимуляции, а с другой стороны, наметила пути решения этой проблемы. Одна из специфических особенностей тонической стимуляции – развитие зоны наведенной парестезии, что обусловлено воздействием поля электромагнитной индукции на структуры, входящие в состав чувствительных афферентных трактов (дорсальные столбы, нейроны задних рогов). Данная особенность делает невозможным включение группы плацебо-контроля, так как испытуемому известно, функционирует ли в настоящий момент стимулятор. Этот «изъян» тонической стимуляции отсутствует в стимуляторах нового поколения, использующих протокол Burst, то есть протокол повторяющихся высокочастотных стимулов, применяемый в транскраниальной магнитной стимуляции (англ. transcranial



Результаты оценки по опросникам PDQ-8, ABC, FOG-Q

№ пациента	PDQ-8, %	ABC, %	FOG-Q, баллы
<b>Пациент 1</b>			
до операции	84,4	41,9	14
через 2 месяца	62,5	46,88	17
через 5 месяцев	53,16	48,44	11
<b>Пациент 2</b>			
до операции	50	33,75	19
через 2 месяца	28,13	41,88	16
через 5 месяцев	43,75	32,19	19
<b>Пациент 3</b>			
до операции	59,38	33,75	15
через 2 месяца	43,75	35,31	17
через 5 месяцев	50	39,06	17
<b>Пациент 4</b>			
до операции	43,75	66,9	14
через 2 месяца	21,9	75,9	8
через 5 месяцев	31,25	58,13	10

magnetic stimulation, TMS) [13]. Очевидно, что внедрение данного протокола нейромодуляции

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа выполнена в рамках проведения диссертационного исследования В.В. Ковалева. Финансирование (в частности закупка систем спинальной стимуляции Medtronic PrimeAdvanced: генераторы, цилиндрические 8-канальные электроды) осуществлено за счет средств, выделенных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи на отделение нейрохирургии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России.

### Конфликт интересов

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

позволит избежать ошибок, связанных с оценкой и интерпретацией результатов подобных работ.

Аксиальные симптомы появляются на развращенной стадии БП и плохо реагируют на медикаментозную терапию, значительно ухудшая качество жизни больных. При ПНП застывания и постуральная неустойчивость возникают в более ранние сроки и также выступают инвалидирующим фактором, приводящим к падениям и травмам. В связи с этим, учитывая опубликованные к настоящему времени случаи положительного влияния ССМ на указанные моторные расстройства, данный метод представляет интерес и может быть рассмотрен в будущем как «терапия спасения» в случаях отсутствия ответа на медикаментозную терапию или глубокую стимуляцию мозга. На основании наблюдений за описанными в настоящей статье пациентами с БП и ПНП можно предположить достаточно высокий профиль безопасности методики ССМ и ее потенциальную эффективность в отношении коррекции застываний, имея в виду возможный механизм действия через стимуляцию проводников глубокой чувствительности и модуляцию тем самым системы локомоторных ядер ствола. ☺

### Участие авторов

В.В. Ковалев – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.В. Бриль – концепция и дизайн исследования, обработка данных, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.С. Семенов и Л.Т. Лепсвердизе – хирургический этап лечения, редактирование текста; Ю.А. Селивёрстов – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Sharma VD, Patel M, Miocinovic S. Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1525–1538. doi: 10.1007/s13311-020-00939-x.
- Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(2):98–110. doi: 10.1038/nrneurol.2014.252.
- Cucca A, Biagioni MC, Fleisher JE, Agarwal S, Son A, Kumar P, Brys M, Di Rocco A. Freezing of gait in Parkinson's disease: from pathophysiology to emerging therapies. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(5):431–446. doi: 10.2217/nmt-2016-0018.
- Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord*. 2015;8(1):1–13. doi: 10.14802/jmd.14034.
- Gao C, Liu J, Tan Y, Chen S. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Transl Neurodegener*. 2020;9:12. doi: 10.1186/s40035-020-00191-5.
- Kim R, Lee J, Kim HJ, Kim A, Jang M, Jeon B, Kang UJ. CSF  $\beta$ -amyloid42 and risk of freezing of gait in early Parkinson disease. *Neurology*. 2019;92(1):e40–e47. doi: 10.1212/WNL.0000000000006692.
- Tard C, Delval A, Devos D, Lopes R, Lefant P, Dujardin K, Hossein-Foucher C, Semah F, Duhamel A, Defebvre L, Le Jeune F, Moreau C. Brain metabolic abnormalities during gait with freezing in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2015;307:281–301. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.063.
- Fénelon G, Goujon C, Gurruchaga JM, Cesaro P, Jarraya B, Palfi S, Lefaucheur JP. Spinal cord stimulation for chronic pain improved motor function in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(2):213–214. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.015.
- Nishioka K, Nakajima M. Beneficial Therapeutic Effects of Spinal Cord Stimulation in Advanced Cases of Parkinson's Disease With Intractable Chronic Pain: A Case Series. *Neuromodulation*. 2015;18(8):751–753. doi: 10.1111/ner.12315.



10. Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicoletis MA. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science*. 2009;323(5921):1578–1582. doi: 10.1126/science.1164901.
11. Fonoff ET, de Lima-Pardini AC, Coelho DB, Monaco BA, Machado B, Pinto de Souza C, Dos

Santos Ghilardi MG, Hamani C. Spinal Cord Stimulation for Freezing of Gait: From Bench to Bedside. *Front Neurol*. 2019;10:905. doi: 10.3389/fneur.2019.00905.

12. de Andrade EM, Ghilardi MG, Cury RG, Barbosa ER, Fuentes R, Teixeira MJ, Fonoff ET. Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: a sys-

tematic review. *Neurosurg Rev*. 2016;39(1):27–35. doi: 10.1007/s10143-015-0651-1.

13. De Ridder D, Vanneste S. Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms. *Neuromodulation*. 2016;19(1):47–59. doi: 10.1111/ner.12368.

## Spinal cord stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a case series

V.V. Kovalev<sup>1</sup> • E.V. Bril<sup>1,2</sup> • M.S. Semenov<sup>1</sup> • Yu.A. Seliverstov<sup>3</sup> • L.T. Lepsveridze<sup>1</sup>

**Background:** Freezing of gait (FOG) in Parkinson's disease (PD) and progressive supranuclear palsy (PSP) exert a significant adverse impact on the patients' quality of life, the degree of their disability, and the risk of falls. A specific characteristic of FOG is a poor response to medical treatment. According to the data of open-label clinical trials and clinical case series published in the last decade, spinal cord stimulation (SCS) can be considered as one of the methods to improve this type of movement disorders.

**Materials and methods:** We present a clinical series of patients with PD and PSP, who underwent implantation of a chronic epidural SCS system at the mid-thoracic level to correct FOG. The efficacy of surgical treatment was assessed at 2 and 5 months with the following scales and questionnaires: part III Unified Parkinson's Disease Rating Scale of Movement Disorder Society (MDS-UPDRS), Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q), Activity-Specific Balance Confidence Scale (ABC), Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-8 (PDQ-8), Time up and Go Test (TUG), 10 Meter Walk Test. The patients were asked to report possible adverse reactions after the procedure.

**Results:** The results of a 5-month follow-up were obtained from 4 patients (2 with PD and 2 with PSP). There were no adverse events associated with SCS. Only one patient with PD experienced a decrease

in the severity of motor symptoms according to the MDS-UPDRS part III scale. An increase in the speed of 10 meters' walking distance and TUG test performance was observed in 3 patients. All patients reported an improvement in the quality of life (according to the PDQ-8 questionnaire) and confidence in maintaining balance (according to the ABC questionnaire) by month 2 after surgery. However, at month 5, a negative trend was noted again.

**Conclusion:** The SCS method was safe in all 4 clinical cases described. There was a positive effect of SCS on the improvement of FOG and postural balance in PD and PSP. However, the duration of the therapeutic effect may vary.

**Key words:** Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, freezing of gait, spinal cord stimulation

**For citation:** Kovalev VV, Bril EV, Semenov MS, Seliverstov YuA, Lepsveridze LT. Spinal cord stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a case series. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(5):315–320. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-029.

Received 30 May 2022; revised 28 August 2022; accepted 30 August 2022; published online 16 September 2022

**Vladislav V. Kovalev** – Neurologist, Department of Neurosurgery<sup>1</sup>

✉ Ul. Isakovskogo 14–1–158, Moscow, 121979, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 882 87 74. E-mail: sh4792@mail.ru

**Ekaterina V. Bril** – MD, PhD, Head of Federal Research Center of Extrapyramidal Disorders and Mental Health<sup>1</sup>; Associate Professor, Chair of Neurology with a Course of Reflexology and Manual Therapy, Therapeutic Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>. E-mail: e.brill@inbox.ru

**Maksim S. Semenov** – MD, PhD, Head of Department of Neurosurgery, Associate Professor, Chair of Neurology with a Course of Neurosurgery, Biomedical University of Innovations and Continuous Education<sup>1</sup>. E-mail: msemenov1983@gmail.com

**Yury A. Seliverstov** – MD, PhD, Neurologist of Superior Expert Category<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6400-6378>. E-mail: doctor.goody@gmail.com

**Levan T. Lepsveridze** – MD, PhD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery<sup>1</sup>. E-mail: neuroleps@gmail.com

### Funding

The study was performed as a part of the thesis research by Vladislav V. Kovalev. The study (in particular, the purchase of spinal cord stimulation systems Medtronic PrimeAdvanced: generators, cylindrical 8-channel electrodes) was financed from the budget allocated for high technology medical care to the Department of Neurosurgery, A.I. Burnazyan State Medical Research Center.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

### Authors' contribution

V.V. Kovalev, the study concept and design, data collection, management, and analysis, text writing; E.V. Bril, the study concept and design, data management, text editing, approval of the final version of the manuscript; M.S. Semenov and L.T. Lepsveridze, surgical procedures, text editing; Yu.A. Seliverstov, the study concept and design, data collection and management, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> A.I. Burnazyan State Medical Research Center; ul. Marshala Novikova 23, Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. BARRIKADNAYA 2/1–1, Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>3</sup> Center of Epileptology and Neurology named after A.A. Kazaryan; 1-y Setun'skiy proezd 5, Moscow, 119136, Russian Federation



Обзор

# Методы когнитивной реабилитации у пациентов с рассеянным склерозом

Москвина Е.Ю.<sup>1</sup> • Волкова Л.И.<sup>1</sup> • Корякина О.В.<sup>1</sup>

**Москвина Екатерина Юрьевна** – ассистент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7042-1391>

✉ 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, Российская Федерация. Тел.: +7 (343) 351 76 05. E-mail: moskwina.cat@yandex.ru

**Волкова Лариса Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

**Корякина Оксана Валерьевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>. E-mail: koryakina09@mail.ru

Частота встречаемости когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом составляет от 40 до 65%. Усовершенствование и поиск новых способов когнитивно-ориентированной терапии считается перспективным направлением в отношении замедления прогрессирования или восстановления когнитивных функций. Это обусловлено низкой эффективностью медикаментозной терапии, сохранением нейропластичности у большинства больных рассеянным склерозом, положительными результатами исследований отдельных методик когнитивной реабилитации при других заболеваниях нервной системы. Спектр методик для проведения когнитивного тренинга варьирует от технически простых с использованием листа бумаги и ручки до наиболее передовых, таких как применение иммерсивной виртуальной реальности. При этом

эффективность когнитивной реабилитации при рассеянном склерозе с помощью технологий виртуальной реальности не изучалась в рамках крупномасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, когнитивная реабилитация, иммерсивная виртуальная реальность, когнитивные нарушения

**Для цитирования:** Москвина ЕЮ, Волкова ЛИ, Корякина ОВ. Методы когнитивной реабилитации у пациентов с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2022;50(5):321–328. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-043.

Поступила 07.09.2022; доработана 20.10.2022; принята к публикации 11.11.2022; опубликована онлайн 21.11.2022

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация

**Р**ассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных, воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы и как следствие – к инвалидизации пациентов со значительным снижением качества жизни [1]. В последнее время особое внимание уделяется изучению когнитивных нарушений при РС и сопутствующих им психоэмоциональных расстройств (особенно депрессии и тревоги) [2–4], а также поиску путей их коррекции и профилактики. Учитывая низкую эффективность медикаментозной терапии, одним из наиболее перспективных направлений остается когнитивная реабилитация, показывающая в ряде исследований положительные результаты.

Цель обзора – оценить изученность проблемы когнитивных нарушений у больных РС и современный арсенал методов когнитивной реабилитации. Нами проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane,

OTseeker, PsycINFO, CyberLeninka, РИНЦ по следующему основному ключевым словам: «рассеянный склероз»/“multiple sclerosis”, «иммерсивная виртуальная реальность»/“immersive virtual reality”, «когнитивная реабилитация»/“cognitive rehabilitation”, «нейropsихологическая реабилитация»/“neuropsychological rehabilitation”, «когнитивные нарушения»/“cognitive impairment”. Проанализировано 74 источника литературы за период 2004–2022 гг.

## Когнитивные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом

У больных РС снижение показателей когнитивных функций наблюдается в 40–65% случаев [5–7]. Когнитивные нарушения могут выявляться даже в отсутствие какой-либо объективной неврологической симптоматики [8, 9]. Так, на стадии клинически изолированного синдрома когнитивные нарушения имеют около 34% пациентов [6]. При РС число пациентов с когнитивным дефицитом увеличивается до 50% среди больных с ремиттирующим типом течения и до 80–90% при





прогрессирующих формах. Возраст также влияет на развитие и прогрессирование когнитивных расстройств: когнитивные нарушения выявляются у 90% пациентов с РС старше 65 лет [10].

По нейропсихологическому профилю когнитивные нарушения при РС преимущественно имеют подкорковый (подкорково-лобный) паттерн [3] и характеризуются расстройством внимания (устойчивость, переключение, избирательность), снижением скорости обработки информации [11–13] при сохранности корковых когнитивных функций (речь, праксис, гнозис) [14, 15], памяти (рабочей, эпизодической) [16], исполнительных (регуляторных) функций [17, 18]. При прогрессировании заболевания и нейродегенеративном процессе могут изменяться способность к обработке зрительно-пространственной информации, социальный и эмоциональный интеллект [19, 20]. В большинстве случаев первично вовлекаются скорость обработки информации и исполнительные функции, позже присоединяются дисфункции оперативной, эпизодической памяти [5] и внимания [21, 22]. Последствия когнитивных нарушений у пациентов с РС разнообразны и включают проблемы с выполнением профессиональных обязанностей, потерю работы, затруднения в бытовой и социальной сферах, лишение водительских прав, неэффективное управление финансами – все это сопряжено со значительным снижением качества жизни [23–28].

Исследования, посвященные изучению аффективных состояний у пациентов с РС, показывают высокую частоту встречаемости тревожных и депрессивных расстройств, которые могут вызывать или усугублять имеющийся когнитивный дефицит. Депрессия, регистрируемая в 30% случаев, в большей степени негативно влияет на скорость обработки информации, исполнительные функции и внимание [29, 30]. При тревоге, распространенность которой составляет 22% [29], снижаются показатели эпизодической памяти и исполнительных функций [31]. У больных РС часто наблюдается лабильность настроения, они бывают эйфоричными и предрасположены к переоценке своих когнитивных возможностей [32, 33]. Отмечено, что у 90% пациентов с РС развивается когнитивная (психическая) слабость, которая определяется уменьшением способности выполнять умственные задачи, направленные на поддержание активности когнитивных функций. В настоящее время когнитивная слабость рассматривается как наиболее чувствительный маркер дальнейшего прогрессирования когнитивного дефицита [34].

## Нейропластичность у пациентов с рассеянным склерозом и когнитивная реабилитация

Несмотря на прогрессирование заболевания и нарастание инвалидизации, процессы нейропластичности у пациентов с РС не истощаются, поэтому, согласно данным недавних исследований [35–37], в отсутствие повреждения критично важного нейронального пути возможно функциональное восстановление. Следовательно, реабилитация имеет потенциал для восстановления функции центральной нервной системы дополнительно к спонтанно происходящим процессам: ремиелинизации, уменьшению воспаления, адаптивной функциональной реорганизации связей головного мозга [36, 37]. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии было показано, что у пациентов с РС когнитивная реабилитация запускает изменения в функциональных зонах головного мозга [35]. По данным исследования [36], во время проведения когнитивно-ориентированной терапии наблюдается активация тренируемых зон головного мозга и повышение функциональной связности в состоянии покоя, что может свидетельствовать о происходящих процессах нейропластичности. Так, при выполнении заданий когнитивной реабилитации выявлено повышение активации областей мозга, отвечающих за внимание и рабочую память [36, 37]. Более того, функциональная связность увеличивалась в сети пассивного режима работы мозга (англ. default-mode network), которая согласована с эпизодической памятью, моделью психического состояния человека (теория разума/теория намерений – англ. theory of mind) и самооценкой [37–39]. Однако к полученным данным необходимо относиться с осторожностью из-за таких методологических ограничений исследований, как малый размер выборки, отсутствие контрольной группы и субъективизм в интерпретации [35].

## Когнитивная нейрореабилитация

В связи с тем что когнитивные нарушения у пациентов с РС существенно влияют на качество жизни, своевременное выявление, профилактика дальнейшего прогрессирования, а также коррекция когнитивного дефицита признаны важными задачами [40]. Убедительных доказательств эффективности фармакологической терапии когнитивных нарушений пока не получено [41–44]. При этом когнитивная реабилитация представляется перспективным методом, направленным на улучшение измененных функций [45–48]. Несмотря на методологические ограничения многих исследований



по эффективности когнитивной реабилитации, главными специалистами Национального общества рассеянного склероза (National Multiple Sclerosis Society) рекомендовано включать ее в план лечения пациентов с РС, имеющих когнитивные расстройства [49]. Когнитивно-ориентированная терапия представляет собой совокупность мероприятий, направленных на восстановление или компенсацию измененных когнитивных функций за счет активации процессов нейропластичности. Эффективность когнитивной реабилитации зависит от мотивации и вовлечения пациента в реабилитационный процесс, разнообразия комплекса тренировок, а также от количества выполненных тренировочных сессий. Возможно применение в когнитивной реабилитации двух стратегий, а именно восстановительной и компенсаторной (адаптивной).

Восстановительная когнитивная реабилитация заключается в многократном, систематическом повторении упражнений с использованием компьютерных технологий либо с помощью листа и ручки с целью максимального приближения когнитивных функций к предшествующему уровню. На российском рынке имеются следующие компьютеризированные программы для когнитивной реабилитации: «Нейроника» (Россия), Scientific Brain Training PRO (HAPPYneuron SAS, Франция), HASOMED RehaCom (Германия), CogniFit (США), Lumosity (США). Данные программы созданы для тренировки отдельных когнитивных функций и представляют собой набор структурированных заданий в игровом формате. Применение компьютерных технологий имеет преимущества, особенно в задачах, требующих быстрой реакции и повторения, например, для избирательной тренировки внимания [50, 51], а также для мгновенной обработки результатов с целью получения точной обратной связи.

В исследованиях для изучения эффективности когнитивной реабилитации у пациентов с РС наиболее часто используется программа RehaCom, которая имеет русскоязычную версию. Модуль для тренировки внимания показал свою эффективность по тесту Струпа в небольшом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [52].

Наряду с неоспоримыми преимуществами подобные компьютерные программы не лишены недостатков:

- невозможность проецирования достигнутых результатов на повседневную жизнь;
- однотипность тренировок, в результате чего с течением времени утрачивается интерес и мотивация пациента к реабилитации;

- отсутствие воздействия на эмоциональный фон, что имеет значение при коррекции когнитивных нарушений.

Компенсаторная когнитивная реабилитация помогает пациентам преодолевать когнитивный дефицит с использованием внешних «помощников памяти» (мобильные приложения, записные книжки и др.) либо внутренних мнемонических приемов (например, визуализация). Данный подход показал свою эффективность у пациентов с РС. Один из наиболее изученных протоколов Kessler Foundation Modified Story Memory Technique, состоящий из 10 сессий, обучает больных запоминать информацию с помощью ее интеграции в мыслительные представления человека. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании среди 86 пациентов с РС эта мнемоническая техника значительно улучшила показатели памяти и обучения по результатам Калифорнийского теста на вербальное обучение (California Verbal Learning Test II, CVLT-II) и Поведенческого теста памяти Ривермид (Rivermead Behavioral Memory Test, RBMT) [53]. Однако данный протокол не переведен на русский язык. Существуют другие мнемонические способы, например, прием создания и группировки зрительных образов, метод мест, кодирование информации.

Сложная обучающая среда, воспроизводимая в компьютерных играх с помощью системы виртуальной реальности, считается перспективным методом в когнитивно-ориентированной терапии [54, 55]. Получены данные об успешном ее применении у пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения [56], черепно-мозговой травмы [57], начаты исследования при РС [58].

Иммерсивная виртуальная реальность (англ. virtual reality, VR) – воспроизведенная компьютерными средствами трехмерная модель реальности, которая создает эффект присутствия человека в ней и позволяет взаимодействовать с представленными в ней объектами, включая новые способы взаимодействия: изменение формы объекта, свободное перемещение между микро- и макроуровнями пространства, перемещение самого пространства [59]. Таким образом, иммерсивная виртуальная реальность вызывает ощущение физического присутствия в искусственной среде, в отличие от виртуальной реальности без погружения, в которой пациент воспринимает мир через экран. Для создания трехмерного пространства необходима VR-гарнитура, контроллеры, совместимые с системой виртуальной реальности, компьютерные игры, которые

**Таблица 1.** Характеристика исследований применения иммерсивной виртуальной реальности в когнитивной реабилитации

Исследование	Количество участников, абс.	Заболевание	Используемые игры	Контрольная группа	Продолжительность реабилитации
Y.Y. Liao и соавт., 2019 [60]	34 (18 ЭГ, 16 КГ)	Легкие когнитивные нарушения	Тай-чи, приготовление еды, работа продавцом в магазине, футбол	Традиционный когнитивный тренинг	12 недель (3 раза в неделю по 60 минут, всего 36 сессий)
H. Huugelier и соавт., 2022 [61]	7 ЭГ	Инсульт	Свободная деятельность на природе: лес, озеро, сад	–	6 сессий (30–45 минут)
P.J. White и Z. Moussavi, 2016 [69]	1 ЭГ	Болезнь Альцгеймера	Задачи на нахождение объекта	–	7 недель
P. Gamito и соавт., 2011 [46]	1 ЭГ	Черепно-мозговая травма	ADL-тренинг	–	10 онлайн VR-сессий
M.N. Dahdah и соавт., 2017 [70]	15 ЭГ	Черепно-мозговая травма	VR-версия теста Струпа, проводимого в учебной комнате	–	8 сессий (30–60 минут)
S.J. Yun и соавт., 2020 [71]	11 ЭГ	Легкие когнитивные нарушения, легкая деменция	Виртуальный сбор урожая и приготовление еды	–	1 сессия (30 минут)
E. Park и соавт., 2019 [72]	21 (11 ЭГ, 10 КГ)	Легкие когнитивные нарушения	ADL-тренинг	Компьютерный когнитивный тренинг Comcog	18 сессий (3 раза в неделю по 30 минут)

ADL (англ. activities of daily living) – деятельность повседневной жизни, VR (англ. virtual reality) – виртуальная реальность, КГ – контрольная группа, ЭГ – экспериментальная группа

в реабилитации называют «серьезными играми», так как они объединяют терапевтический и игровой эффекты. В безопасной и контролируемой среде, наиболее приближенной к реальности и отвечающей запросу пациента, возможно выполнение необходимых заданий с частым повторением и доведением навыка до автоматизма без потери мотивации на протяжении реабилитационного курса. Применение виртуальной реальности упрощает задачу врача по регистрации показателей, на которые можно ориентироваться при подборе уровня сложности заданий.

В отличие от стандартных компьютерных технологий с двухмерной компьютерной графикой, виртуальная реальность с полным погружением характеризуется такими преимуществами, как возможность воспроизводить и адаптировать сценарии реальной жизни под потребности пациента (покупка продуктов в магазине, приготовление пищи, вождение, игра в баскетбол и др.), повышение мотивации к реабилитационному процессу, ускорение процессов нейропластичности за счет интенсивной стимуляции различных областей головного мозга [60–63], воздействие на эмоциональный фон [64]. Следует отметить финансовую доступность и автономность оборудования, для

которого не требуется специальное помещение. Удобство метода заключается в том, что тренировки могут проводиться без руководства со стороны обученного медицинского персонала, то есть реабилитация может проводиться не только в специализированных реабилитационных центрах, но и в медицинских учреждениях любого профиля и даже в домашних условиях.

Было показано различие во влиянии типа графики (двухмерная или трехмерная) на активацию лобно-теменной сети, модулируемой дорсолатеральной префронтальной корой головного мозга [65] и участвующей в процессах внимания, оперативной памяти, а также исполнительных функциях [66]. Для выполнения заданий в иммерсивной виртуальной реальности по сравнению с виртуальной реальностью без погружения требуется больше когнитивных и сенсорных ресурсов по данным электроэнцефалографии [67].

При этом надо помнить, что высокий уровень погружения в виртуальную реальность и дисбаланс между информацией, воспринимаемой зрительными и вестибулярными рецепторами, могут приводить к возникновению VR-болезни (киберболезнь, симуляторное расстройство, или векция), симптомами которой становятся



**Таблица 2.** Результаты исследований, перечисленных в таблице 1, в отношении влияния реабилитации с применением иммерсивной виртуальной реальности на когнитивные функции и психоэмоциональное состояние

Исследование	Внимание	Исполнительные функции	Память	Зрительно-пространственное ориентирование	Комментарий
Y.Y. Liao и соавт., 2019 [60]		+			В ЭГ и КГ наблюдались значительные улучшения исполнительных функций, двойных задач* (ходьба с одновременным выполнением моторных заданий). В ЭГ – ходьба с когнитивными задачами, лучше результаты при выполнении теста на прокладывание пути
H. Huygelier и соавт., 2022 [61]	+			+	Возможно использование при реабилитации синдрома одностороннего пространственного игнорирования (синдром неглекта, синдром игнорирования)
P.J. White и Z. Moussavi, 2016 [69]				+	Улучшение навыков ориентирования
P. Gamito и соавт., 2011 [46]	+		+		Улучшение результатов при тестировании рабочей памяти и внимания
M.N. Dahdah и соавт., 2017 [70]		+			Значительное уменьшение времени ответа при проведении теста Струпа, улучшение результатов при нейропсихологическом тестировании
S.J. Yun и соавт., 2020 [71]	+				Статистически незначимое уменьшение времени ответа при проведении теста на реакцию и скорость
E. Park и соавт., 2019 [72]			+		В ЭГ отмечено статистически значимое улучшение зрительно-пространственной памяти, однако различия между ЭГ и КГ по другим когнитивным доменам отсутствовали

ADL (англ. activities of daily living) – деятельность повседневной жизни, КГ – контрольная группа, ЭГ – экспериментальная группа

\*Двойные задачи: 1) ходьба и удержание стакана воды на подносе (ходьба с одновременным выполнением моторных заданий); 2) ходьба и когнитивная задача (например, одновременный счет, а именно последовательное вычитание числа 3 из 100)

головокружение, тошнота, головная боль, астения, дезориентация, укачивание. В связи с этим для контроля побочных эффектов было предложено использовать специализированный Опросник симуляторных расстройств (Simulator sickness questionnaire, SSQ), разработанный Р. Кеннеди в 1993 г. [68].

Исследования применения иммерсивной виртуальной реальности в когнитивной реабилитации находятся на ранней стадии изучения, однако они уже показывают положительные результаты при инсультах, черепно-мозговых травмах, легких когнитивных нарушениях [46, 60, 61, 69–72]. В проанализированных нами исследованиях (табл. 1 и 2) когнитивные задания были представлены разными типами тренировок деятельности повседневной жизни (ADL-тренинг от англ. activities of daily living), например, приготовлением еды, совершением покупок в виртуальном магазине, выполнением утренних гигиенических процедур, а также поиском пути и навигацией, карточными играми, рыбной ловлей, тестом Струпа.

## Заключение

Когнитивные нарушения у пациентов с РС значительно снижают качество жизни. Учитывая сохранение нейропластичности у больных РС и отсутствие эффекта от медикаментозной терапии, когнитивная реабилитация считается наиболее перспективным методом. В практике имеется достаточно методик для проведения когнитивного тренинга – от наиболее простых технически реализуемых способов с использованием листа бумаги и ручки до наиболее передовых, таких как применение иммерсивной виртуальной реальности. Однако к настоящему времени отсутствуют крупномасштабные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, доказывающие эффективность когнитивной реабилитации с помощью виртуальной реальности при РС. В этой связи представляется целесообразным создание исследовательских групп по разработке и внедрению современных и эффективных методов когнитивной реабилитации у этого контингента больных. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Е.Ю. Москвина – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; Л.И. Волкова – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.В. Корякина – написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы

внесли одинаковый вклад в написание статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

1. Гусев ЕИ, Бойко АН, Столяров ИД. Рассеянный склероз. М.: Реал Тайм; 2009. 296 с. [Gusev EI, Boyko AN, Stolyarov ID. [Multiple Sclerosis]. Moscow: Real Time; 2009. 296 p.]
2. Bombardier CH, Ehde DM, Gibbons LE, Wadhvani R, Sullivan MD, Rosenberg DE, Kraft GH. Telephone-based physical activity counseling for major depression in people with multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* 2013;81(1):89–99. doi: 10.1037/a0031242.
3. Forman AC, Lincoln NB. Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2010;24(3):211–221. doi: 10.1177/0269215509343492.
4. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(3):328–337. doi: 10.1191/1352458505ms11620a.
5. Achiron A, Barak Y. Cognitive changes in early MS: a call for a common framework. *J Neurol Sci.* 2006;245(1–2):47–51. doi: 10.1016/j.jns.2005.05.019.
6. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Severo M, Patti F, Cilia S, Gallo P, Grossi P, Ghezzi A, Roscio M, Mattioli F, Stampatori C, Trojano M, Viterbo RG, Amato MP. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017;23(9):1258–1267. doi: 10.1177/1352458516674367.
7. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004;68(2–3):283–297. doi: 10.1016/j.schres.2003.09.011.
8. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, Sperling RA, Khoury SJ, Guttmann CR, Weiner HL. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(8):1004–1010. doi: 10.1177/1352458507077943.
9. Benedict RHB, DeLuca J, Enzinger C, Geurts JGG, Krupp LB, Rao SM. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(9–10):832–842. doi: 10.1017/S1355617717000959.
10. Branco M, Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Patti F, Chisari C, Gallo P, Grossi P, Ghezzi A, Roscio M, Mattioli F, Bellomi F, Simone M, Viterbo RG, Amato MP. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurol Sci.* 2019;40(8):1651–1657. doi: 10.1007/s10072-019-03875-7.
11. Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Aksentieva JB, Miteva LD, Stanilova SA. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Folia Med (Plovdiv).* 2016;58(3):157–163. doi: 10.1515/folmed-2016-0029.
12. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26(4):550–562. doi: 10.1080/13803390490496641.
13. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol.* 2007;57(4):193–202. doi: 10.1159/000099158.
14. Lovera J, Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(5):618–627. doi: 10.1007/s11910-012-0294-3.
15. Beatty WW, Wilbanks SL, Blanco CR, Hames KA, Tivis R, Paul RH. Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1996;18(1):56–62. doi: 10.1080/01688639608408262.
16. Audoin B, Au Duong MV, Ranjeva JP, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Soulier E, Viout P, Ali-Chérif A, Pelletier J, Cozzone PJ. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2005;24(3):216–228. doi: 10.1002/hbm.20083.
17. Lazeron RH, Rombouts SA, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. An fMRI study of planning-related brain activity in patients with moderately advanced multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10(5):549–555. doi: 10.1191/1352458504ms10720a.
18. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20(8):967–981. doi: 10.1016/j.acn.2005.04.012.
19. Di Filippo M, Portaccio E, Mancini A, Calabresi P. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(10):599–609. doi: 10.1038/s41583-018-0053-9.
20. Cotter J, Firth J, Enzinger C, Kontopantelis E, Yung AR, Elliott R, Drake RJ. Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016;87(16):1727–1736. doi: 10.1212/WNL.0000000000003236.
21. Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, Pasqualetti P, Squitieri F, Curcio G, Landi D, Palmieri MG, Moffa F, Filippi MM, Vernieri F. Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Very Mild Clinical Disability. *Behav Neurol.* 2017;2017:7404289. doi: 10.1155/2017/7404289.
22. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(8):1002–1010. doi: 10.1007/s00415-006-0145-8.
23. Goverover Y, DeLuca J. Money Management in Multiple Sclerosis: The Role Of Cognitive, Motor and Affective Factors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100(12):e188. doi: 10.1016/j.apmr.2019.10.079.
24. Clemens L, Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;26:183–191. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.018.
25. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(3):244–249. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832846a43b.
26. Goverover Y, Genova HM, Hillary FG, DeLuca J. The relationship between neuropsychological measures and the Timed Instrumental Activities of Daily Living task in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(5):636–644. doi: 10.1177/1352458506072984.
27. Strober LB, Christodoulou C, Benedict RH, Westervelt HJ, Melville P, Scherl WF, Weinstein-Guttman B, Rizvi S, Goodman AD, Krupp LB. Unemployment in multiple sclerosis: the contribution of personality and disease. *Mult Scler.* 2012;18(5):647–653. doi: 10.1177/1352458511426735.
28. Fredrikson S. Economic impact of cognitive impairment in multiple sclerosis. In: DeLuca J, Sandroff BM, eds. *Cognition and behavior in multiple sclerosis.* American Psychological Association; 2018. p. 207–222. doi: 10.1037/0000097-011.
29. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitde-



- haag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;372:331–341. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067.
30. Nunnari D, De Cola MC, D'Aleo G, Rifici C, Russo M, Sessa E, Bramanti P, Marino S. Impact of depression, fatigue, and global measure of cortical volume on cognitive impairment in multiple sclerosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:519785. doi: 10.1155/2015/519785.
31. Morrow SA, Rosehart H, Pantazopoulos K. Anxiety and Depressive Symptoms Are Associated With Worse Performance on Objective Cognitive Tests in MS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;28(2):118–123. doi: 10.1176/appi.neuropsych.15070167.
32. Akbar N, Honarmand K, Feinstein A. Self-assessment of cognition in Multiple Sclerosis: the role of personality and anxiety. *Cogn Behav Neurol.* 2011;24(3):115–121. doi: 10.1097/WNN.0b013e31822a20ae.
33. Benedict RH, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, Jacobs L. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler.* 2003;9(1):95–101. doi: 10.1191/1352458503ms861oa.
34. Berard JA, Smith AM, Walker LAS. A Longitudinal Evaluation of Cognitive Fatigue on a Task of Sustained Attention in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2018;20(2):55–61. doi: 10.7224/1537-2073.2016-106.
35. Dacosta-Aguayo R, Genova H, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Chapter 6. Neuroimaging and Rehabilitation in Multiple Sclerosis. In: DeLuca J, Chiaravalloti ND, Weber E. *Cognitive Rehabilitation and Neuroimaging. Examining the Evidence from Brain to Behavior.* Cham, Switzerland: Springer Nature; 2020. p. 117–138. doi: 10.1007/978-3-030-48382-1\_6.
36. Prosperini L, Piattella MC, Gianni C, Pantano P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plast.* 2015;2015:481574. doi: 10.1155/2015/481574.
37. Leavitt VM, Wylie GR, Girgis PA, DeLuca J, Chiaravalloti ND. Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav.* 2014;8(3):394–402. doi: 10.1007/s11682-012-9183-2.
38. Bonavita S, Gallo A, Sacco R, Corte MD, Biseco A, Docimo R, Lavorgna L, Corbo D, Costanzo AD, Tortora F, Cirillo M, Esposito F, Tedeschi G. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(4):411–422. doi: 10.1177/1352458510394609.
39. Parisi L, Rocca MA, Mattioli F, Copetti M, Capra R, Valsasina P, Stampatori C, Filippi M. Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(6):686–694. doi: 10.1177/1352458513505692.
40. Hancock LM, Hermann B, Schoonheim MM, Hetzel SJ, Brochet B, DeLuca J. Comparing diagnostic criteria for the diagnosis of neurocognitive disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103479. doi: 10.1016/j.msard.2021.103479.
41. Fischer M, Kunkel A, Bublak P, Faiss JH, Hoffmann F, Sailer M, Schwab M, Zettl UK, Köhler W. How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *J Neurol Sci.* 2014;343(1–2):91–99. doi: 10.1016/j.jns.2014.05.042.
42. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545–558. doi: 10.1038/nri3871.
43. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183–193. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X.
44. Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N, Petinaki E, Hadjigeorgiou GM. Viruses and Multiple Sclerosis: From Mechanisms and Pathways to Translational Research Opportunities. *Mol Neurobiol.* 2017;54(5):3911–3923. doi: 10.1007/s12035-017-0530-6.
45. Amato MP, Morra VB, Falautano M, Ghezzi A, Goretti B, Patti F, Riccardi A, Mattioli F. Cognitive assessment in multiple sclerosis – an Italian consensus. *Neurol Sci.* 2018;39(8):1317–1324. doi: 10.1007/s10072-018-3427-x.
46. Gamito P, Oliveira J, Pacheco J, Morais D, Saraiva T, Lacerda R, Baptista A, Santos N, Soares F, Gamito L, Rosa P. Traumatic brain injury memory training: a virtual reality online solution. *Int J Dis Hum Dev.* 2011;10(4):309–312. doi: 10.1515/IJDHD.2011.049.
47. Sandroff BM, Baird JF, Silveira SL, Motl RW. Response heterogeneity in fitness, mobility and cognition with exercise-training in MS. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(2):183–191. doi: 10.1111/ane.13041.
48. Nelson F, Datta S, Garcia N, Rozario NL, Perez F, Cutter G, Narayana PA, Wolinsky JS. Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(9):1122–1129. doi: 10.1177/1352458511405561.
49. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, Gingold J, Goverover Y, Halper J, Harris C, Kostich L, Krupp L, Lathi E, LaRocca N, Thrower B, DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018;24(13):1665–1680. doi: 10.1177/1352458518803785.
50. Charvet LE, Yang J, Shaw MT, Sherman K, Haidler L, Xu J, Krupp LB. Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: Results from a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177177. doi: 10.1371/journal.pone.0177177.
51. Chiaravalloti ND, Goverover Y, Costa SL, DeLuca J. A Pilot Study Examining Speed of Processing Training (SPT) to Improve Processing Speed in Persons With Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2018;9:685. doi: 10.3389/fneur.2018.00685.
52. Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, Nisticò R, Chiriacco C, Pirritano D, Tomaiuolo F, Mangone G, Trotta M, Talarico T, Bilotti G, Quattrone A. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(4):284–295. doi: 10.1177/1545968312465194.
53. Chiaravalloti ND, Moore NB, Nickelshpur OM, DeLuca J. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology.* 2013;81(24):2066–2072. doi: 10.1212/01.wnl.0000437295.97946.a8.
54. Russo M, Dattola V, De Cola MC, Logiudice AL, Porcari B, Cannavò A, Sciarrone F, De Luca R, Molonia F, Sessa E, Bramanti P, Calabrò RS. The role of robotic gait training coupled with virtual reality in boosting the rehabilitative outcomes in patients with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res.* 2018;41(2):166–172. doi: 10.1097/MRR.0000000000000270.
55. Thomas S, Fazakarley L, Thomas PW, Brenton S, Collyer S, Perring S, Scott R, Galvin K, Hillier C. Testing the feasibility and acceptability of using the Nintendo Wii in the home to increase activity levels, vitality and well-being in people with multiple sclerosis (Mii-vitaliSe): protocol for a pilot randomised controlled study. *BMJ Open.* 2014;4(5):e005172. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005172.
56. Maggio MG, Latella D, Maresca G, Sciarrone F, Manuli A, Naro A, De Luca R, Calabrò RS. Virtual Reality and Cognitive Rehabilitation in People With Stroke: An Overview. *J Neurosci Nurs.* 2019;51(2):101–105. doi: 10.1097/JNN.0000000000000423.
57. Maggio MG, De Luca R, Molonia F, Porcari B, Destro M, Casella C, Salvati R, Bramanti P, Calabrò RS. Cognitive rehabilitation in patients with traumatic brain injury: A narrative review on the emerging use of virtual reality. *J Clin Neurosci.* 2019;61:1–4. doi: 10.1016/j.jocn.2018.12.020.
58. Maggio MG, Russo M, Cuzzola MF, Destro M, La Rosa G, Molonia F, Bramanti P, Lombardo G, De Luca R, Calabrò RS. Virtual reality in multiple sclerosis rehabilitation: A review on cognitive and motor outcomes. *J Clin Neurosci.* 2019;65:106–111. doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.017.
59. Гермашова ВА. Понятие «виртуальная реальность» в философском знании. Вестник Ставропольского государственного университета. 2009;(5):215–221. [Germashova VA. The virtual reality construct in philosophic knowledge]. *Vestnik Stavropol'skogo gosudarstven-*



- nogo universiteta [Bulletin of Stavropol State University]. 2009;(5):215–221. Russian.]
60. Liao YY, Chen IH, Lin YJ, Chen Y, Hsu WC. Effects of Virtual Reality-Based Physical and Cognitive Training on Executive Function and Dual-Task Gait Performance in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:162. doi: 10.3389/fnagi.2019.00162.
61. Huygelier H, Schraepen B, Lafosse C, Vaes N, Schillebeeckx F, Michiels K, Note E, Vanden Abeele V, van Ee R, Gillebert CR. An immersive virtual reality game to train spatial attention orientation after stroke: A feasibility study. *Appl Neuropsychol Adult.* 2022;29(5):915–935. doi: 10.1080/23279095.2020.1821030.
62. Valladares-Rodriguez S, Perez-Rodriguez R, Facal D, Fernandez-Iglesias MJ, Anido-Rifon L, Mouriño-Garcia M. Design process and preliminary psychometric study of a video game to detect cognitive impairment in senior adults. *PeerJ.* 2017;5:e3508. doi: 10.7717/peerj.3508.
63. Buss B. Virtual Reality Training System For Patients With Dementia. Zurich, Switzerland: ETH, Swiss Federal Institute of Technology, Institute of Neuroinformatics; 2009.
64. Geraets CNW, van der Stouwe ECD, Pot-Kolder R, Veling W. Advances in immersive virtual reality interventions for mental disorders: A new reality? *Curr Opin Psychol.* 2021;41:40–45. doi: 10.1016/j.copsyc.2021.02.004.
65. Kober SE, Kurzmann J, Neuper C. Cortical correlate of spatial presence in 2D and 3D interactive virtual reality: an EEG study. *Int J Psychophysiol.* 2012;83(3):365–374. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.12.003.
66. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(10):483–506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
67. Slobounov SM, Ray W, Johnson B, Slobounov E, Newell KM. Modulation of cortical activity in 2D versus 3D virtual reality environments: an EEG study. *Int J Psychophysiol.* 2015;95(3):254–260. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.11.003.
68. Bouchard S, Robillard G, Renaud P, Bernier F. Exploring new dimensions in the assessment of virtual reality induced side effects. *J Comp Inform Technol.* 2011;1(3):20–32.
69. White PJ, Moussavi Z. Neurocognitive Treatment for a Patient with Alzheimer's Disease Using a Virtual Reality Navigational Environment. *J Exp Neurosci.* 2016;10:129–135. doi: 10.4137/JEN.S40827.
70. Dahdah MN, Bennett M, Prajapati P, Parsons TD, Sullivan E, Driver S. Application of virtual environments in a multi-disciplinary day neurorehabilitation program to improve executive functioning using the Stroop task. *NeuroRehabilitation.* 2017;41(4):721–734. doi: 10.3233/NRE-172183.
71. Yun SJ, Kang MG, Yang D, Choi Y, Kim H, Oh BM, Seo HG. Cognitive Training Using Fully Immersive, Enriched Environment Virtual Reality for Patients With Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: Feasibility and Usability Study. *JMIR Serious Games.* 2020;8(4):e18127. doi: 10.2196/18127.
72. Park E, Yun BJ, Min YS, Lee YS, Moon SJ, Huh JW, Cha H, Chang Y, Jung TD. Effects of a Mixed Reality-based Cognitive Training System Compared to a Conventional Computer-assisted Cognitive Training System on Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Cogn Behav Neurol.* 2019;32(3):172–178. doi: 10.1097/WNN.0000000000000197.

## Cognitive rehabilitation methods in multiple sclerosis patients

E.Yu. Moskvina<sup>1</sup> • L.I. Volkova<sup>1</sup> • O.V. Koryakina<sup>1</sup>

The prevalence of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is 40 to 65%. Improvement of cognitive-oriented therapy and search for its new techniques is considered to be promising for slowing the progression or for recovery of cognitive functions. It is related to low efficacy of medical treatment, preserved neuroplasticity in most patients with multiple sclerosis, positive results of studies on selected cognitive rehabilitation techniques in other nervous system disorders. The spectrum of techniques for cognitive training varies from technically feasible methods using a sheet of paper and a pen to the most advanced ones, such as the use of immersive virtual reality. The effectiveness of cognitive rehabilitation in

patients with multiple sclerosis with virtual reality technologies has not been studied in large-scale randomized placebo-controlled studies.

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive rehabilitation, immersive virtual reality, cognitive impairment

**For citation:** Moskvina EYu, Volkova LI, Koryakina OV. Cognitive rehabilitation methods in multiple sclerosis patients. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(5):321–328. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-043.

Received 7 September 2022; revised 20 October 2022; accepted 11 November 2022; published online 21 November 2022

**Ekaterina Yu. Moskvina** – Assistant Professor, Chair of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7042-1391>

✉ Ul. Volgogradskaya 185, Yekaterinburg, 620102, Russian Federation. Tel.: +7 (343) 351 76 05. E-mail: [moskvina.cat@yandex.ru](mailto:moskvina.cat@yandex.ru)

**Larisa I. Volkova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

**Oksana V. Koryakina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>. E-mail: [koryakina09@mail.ru](mailto:koryakina09@mail.ru)

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

### Authors' contributions

E.Yu. Moskvina, literature search and analysis, data management, text writing; L.I. Volkova, text editing, approval of the final version of the manuscript; O.V. Koryakina, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> Ural State Medical University; ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation



Лекция

# Болезнь Унферрихта – Лундборга как часть синдрома прогрессирующих миоклонус-эпилепсий

Белоусова Е.Д.<sup>1</sup>

**Белоусова Елена Дмитриевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>  
✉ 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 188 84 26.  
E-mail: edbelous56@gmail.com

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

Синдром прогрессирующих миоклонус-эпилепсий – гетерогенная группа генетических заболеваний, для которых характерны миоклонус, прогрессирующие двигательные и когнитивные нарушения, сенсорные и мозжечковые симптомы, аномальное замедление основной биоэлектрической активности на электроэнцефалограмме, нормальные когнитивные функции и нормальное развитие пациента до начала заболевания. Как облигатный симптом также описываются генерализованные спайк-волновые разряды на электроэнцефалограмме. Болезнь Унферрихта – Лундборга выделяется из этой группы по возрасту дебюта заболевания (от 7 до 13 лет), медленному когнитивному и двигательному регрессу со стабилизацией во взрослом возрасте. Диагноз в 90% всех случаев подтверждается обнаружением экспансии нуклеотидных повторов в гене *CSTB*. Адекватно подобранная противосудорожная терапия может стабилизировать и улучшить состояние пациента. В противосудорожном лечении следует

воздерживаться от назначения блокаторов натриевых препаратов. Базовым препаратом считается вальпроат натрия, который обычно комбинируется с леветирацетамом/зонисамидом/топираматом/бензодиазепинами. В последние годы в комбинированной терапии используется и перампанел.

**Ключевые слова:** прогрессирующие миоклонус-эпилепсии, диагностические критерии, болезнь Унферрихта – Лундборга, противосудорожная терапия

**Для цитирования:** Белоусова Е.Д. Болезнь Унферрихта – Лундборга как часть синдрома прогрессирующих миоклонус-эпилепсий. Альманах клинической медицины. 2022;50(5):329–334. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-041.

Поступила 25.07.2022; доработана 01.11.2022; принята к публикации 10.11.2022; опубликована онлайн 21.11.2022

Лекция посвящена редко обсуждаемому в отечественной литературе синдрому прогрессирующих миоклонус-эпилепсий (ПМЭ). Данный синдром объединяет гетерогенную группу генетических заболеваний, для которых характерны миоклонус, прогрессирующие двигательные и когнитивные нарушения, сенсорные и мозжечковые симптомы, аномальное замедление основной биоэлектрической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), нормальные когнитивные функции и нормальное развитие пациента до начала заболевания [1]. Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии известны своим «изнуряющим» и тяжелым течением, фармакорезистентностью эпилепсии и плохим прогнозом [2]. В лекции приводятся современные (2022 г.) критерии диагноза синдрома ПМЭ, ключевые характеристики отдельных заболеваний и подробное описание болезни Унферрихта – Лундборга. Описывается и тактика подбора противосудорожной терапии при этой болезни.

В 2022 г. Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy, ILAE) опубликовала новые критерии диагноза основных эпилептических синдромов и их групп, в том числе ПМЭ и болезни Унферрихта – Лундборга [1]. В документе, посвященном этой группе эпилепсий, указывается, что тяжесть течения ПМЭ зависит от этиологии. Вероятен семейный характер заболеваний (в большинстве случаев с аутосомно-рецессивным типом наследования), но ПМЭ могут быть и спорадическими. Тип наследования может быть не только аутосомно-рецессивным, но и аутосомно-доминантным и митохондриальным [3]. Распространенность варьирует – она выше в изолированных регионах или в культурах, где допустимы близкородственные браки. Считается, что ПМЭ в целом составляют около 1% всех эпилепсий детства [2]. Географический и этнический анамнез пациентов важен для поиска этиологии ПМЭ [1]. Заболевания, протекающие в рамках синдрома ПМЭ, по сути являются генетическими



**Таблица 1.** Основные диагностические критерии прогрессирующих миоклонус-эпилепсий (Международная противозепилептическая лига, 2022 [1])

Показатель	Критерии	
	обязательные	вызывающие сомнения (настораживающие)* или исключающие диагноз
Приступы	Миоклонические	
Электроэнцефалограмма	Генерализованные спайк/полиспайк-волновые разряды	Исключающий: постоянные фокальные эпилептиформные разряды (за исключением затылочных)
Возраст начала	2–50 лет	Настораживающий: после 20 лет
Развитие	Нормальное в начале заболевания	
Неврологический статус	Нормальный в начале заболевания	
Коморбидности	Прогрессирующий нейрокогнитивный регресс	
Магнитно-резонансная томограмма	Нормальная в начале заболевания	
Течение болезни	Прогрессирующее ухудшение миоклонуса, возникновение миоклонических и генерализованных тонико-клонических судорог, когнитивный регресс, прогрессирующие мозжечковые симптомы. Нарастание изменений на электроэнцефалограмме с замедлением основной биоэлектрической активности и/или нарастанием эпилептиформных аномалий	

\*Настораживающий симптом отсутствует у большинства пациентов, но изредка может наблюдаться. Его наличие должно приводить к более тщательному дифференциальному диагнозу

энцефалопатиями развития и эпилептическими [1], в то же время они имеют все признаки нейродегенеративных заболеваний. Описано более 20 генов, патогенные мутации в которых могут вызывать синдром ПМЭ [4]. К заболеваниям из группы ПМЭ относятся болезнь Унферрихта – Лундборга, болезнь Лафора, нейрональный це-роидный липофусциноз, митохондриальные болезни (MERRF, POLG1, MELAS) и сиалидоз. Реже с клинической картиной синдрома ПМЭ могут протекать дентаторубро-паллидолюисова атрофия, юношеская болезнь Гентингтона, синдром миоклонуса действия – почечной недостаточности, юношеская нейроаксональная дистрофия; дефицит пантотенаткиназы, ассоциированный с нейродегенерацией; болезнь с включением телец нейросерпина, лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом, болезнь Альцгеймера с ранним началом, миоклоническая эпилепсия при синдроме Дауна, GM2-ганглиозидоз,

неинфантильный нейропатический вариант болезни Гоше, целиакия; болезнь Ниманна – Пика, тип С.

Основное клиническое проявление синдрома – миоклонус, то есть внезапное непроизвольное мышечное сокращение [5]. Существует классификация миоклонуса как феномена с анатомической и других точек зрения [6]. В данном контексте важно, что при синдроме ПМЭ он носит смешанный кортикально-субкортикальный характер, поэтому может сопровождаться или не сопровождаться коротким – в миллисекунды – разрядом на ЭЭГ. При эпилептическом миоклонусе мы в момент мышечного сокращения видим генерализованный спайк-волновый или полиспайк-волновый разряд. При ПМЭ миоклонус может служить причиной серьезных двигательных нарушений вплоть до падений и потери самостоятельной ходьбы [3]. Кроме эпилептического миоклонуса (син.: миоклонические приступы) могут отмечаться и другие типы приступов – генерализованные тонико-клонические, абсансы и фокальные приступы. В табл. 1 суммированы основные критерии, на основании которых Международная противозепилептическая лига выделяет ПМЭ в особую группу заболеваний. В силу схожести клинической картины отдельных заболеваний из группы ПМЭ клиническая и лабораторная дифференциальная диагностика бывает затруднительна. Именно поэтому мы приводим здесь табл. 2 с описанием основных симптомов наиболее частых заболеваний.

Ниже нам представляется целесообразным привести современные данные по болезни Унферрихта – Лундборга, так как в силу редкости этого заболевания данный вопрос мало освещен в отечественной литературе.

Болезнь Унферрихта – Лундборга (син.: прогрессирующая миоклонус-эпилепсия 1-го типа, балтийская миоклоническая эпилепсия, OMIM #254800) [7] считается тяжелым и инвалидизирующим заболеванием, но за последние годы качество жизни пациентов существенно улучшилось за счет адекватной терапии [8]. Впервые эту миоклонус-эпилепсию описали как характерную для Финляндии Н. Unverricht в 1891 г. и Н.В. Lundborg в 1903 г.

**Распространенность.** Цифры по распространенности болезни в разных странах варьируют, что связано как с более высокой частотой в регионах с тенденцией к близкородственным бракам, так и с различной доступностью диагностических методов, в том числе молекулярно-генетического [8]. Можно предположить, что



**Таблица 2.** Ключевые характеристики отдельных заболеваний из группы прогрессирующих миоклонус-эпилепсий (Международная противозепилептическая лига, 2022 [1])

Тип ПМЭ	Возраст начала, годы	Прогрессирование	Диагностика
Болезнь Унферрихта – Лундборга	7–13	Медленный когнитивный и двигательный регресс со стабилизацией во взрослом возрасте	Варианты экспансии нуклеотидных повторов цистатина В (ген <i>EMP1</i> ) в 90% всех случаев
Болезнь Лафора	6–19	Ранний и быстрый когнитивный, зрительный и двигательный регресс, летальность в течение десятилетия после начала, фокальные приступы со зрительными симптомами как раннее проявление	Патогенные мутации в лафореине (ген <i>EMP2A</i> ) в 70% всех случаев, в малине (ген <i>EMP2B</i> ) – в 27%, в 3% причина не установлена Тельца Лафора в клетках потовых желез и других тканях
Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа	2–4	Начальная задержка речевого развития и приступы, последующий регресс когнитивных и двигательных навыков, потеря зрения в возрасте 4–6 лет	Патогенные мутации в генах <i>CLN2/TPP1</i> , сниженная активность <i>TPP1</i> , на электроэнцефалограмме может обнаруживаться фотопароксизмальный ответ на низкие частоты (1–3 Гц) фотостимуляции, криволинейные тельца с накоплением липофусцина в тканях (коже) и лимфоцитах
Нейрональный цероидный липофусциноз 3-го типа	4–10	Быстро прогрессирующее снижение остроты зрения с дегенерацией макулы, оптический неврит ± пигментный ретинит, продолжительность жизни до 30 лет	Патогенные мутации в гене <i>CLN3</i> , тельца по типу отпечатков пальцев с накоплением липофусцина в тканях (коже) или лимфоцитах, лимфоциты с вакуолями
Взрослая форма нейронального цероидного липофусциноза	11–50	Медленное развитие деменции и атаксии, острота зрения не снижается	Патогенные мутации в гене <i>CLN6</i> , а также в других – <i>CTSD</i> , <i>PPT1</i> , <i>CLN3</i> , <i>CLN5</i> , <i>CTSF</i> , <i>GRN</i> ; включения различного характера (криволинейные, по типу отпечатка пальца, прямолинейные в тканях (коже) или лимфоцитах)

ПМЭ – прогрессирующая миоклонус-эпилепсия

в некоторых странах она плохо диагностируется. Большинство случаев описывается в скандинавском и балтийском регионах, а также в странах вокруг Средиземного моря. Италия, Тунис и Алжир считаются эндемичными по этой болезни, так же как отдельные районы южной Франции. Распространенность в Финляндии наиболее высока и составляет 1,91:100 000 [9]. Распространенность в Российской Федерации неизвестна.

**Генетические данные.** Тип наследования ауто-сомно-рецессивный. Болезнь в 90% всех случаев вызывается гомозиготной экспансией нуклеотидных повторов (C4GC4GCG) из-за мутации в гене цистатина В (*EMP1* или *CSTB*), локализованного на хромосоме 21q22. По данным недавнего исследования в Финляндии уровень компаунд-гетерозигот составил 8% [9]. Нормальный уровень нуклеотидных повторов равен 2–3, пограничный составляет 12–17 повторов, вызывающий болезнь – 30–80. Тем не менее тяжесть болезни не зависит от числа повторов [10].

**Клинические проявления.** Пик дебюта заболевания приходится на возраст 12–13 лет, в Финляндии отмечен более ранний пик дебюта – около 10 лет [9]. Причиной обращения к врачу часто становятся генерализованные тонико-клонические приступы, как правило, во время сна

или при пробуждении. На этом этапе приступы мало отличаются от таковых при юношеской миоклонической эпилепсии. Миоклонус появляется несколько позже – в среднем через 2 года [10]. В достаточно короткий период (от месяцев до нескольких лет) миоклонус, несмотря на адекватную терапию, начинает нарастать. Он провоцируется движением и стрессом, у некоторых пациентов отмечается тактильная, световая и звуковая провокация. Описана серьезная аггравация миоклонуса при применении фенитоина [10]. Миоклонус менее выражен или полностью отсутствует во сне и во время отдыха, имеет мультифокальный характер (и в дистальных, и в проксимальных частях конечностей), более выражен в начале движения; большинство мышечных сокращений имеет позитивный характер, но они перемежаются негативным миоклонусом, который преобладает в ногах [4]. Кроме миоклоний в конечностях возможны миоклонии век и периоральный миоклонус. В начале болезни мультифокальный миоклонус может иметь флюктуирующее течение на протяжении как одного дня (более выражен после пробуждения и к вечеру, при усталости пациента), так и нескольких дней (могут быть «светлые» промежутки с интервалом в несколько дней). По мере течения болезни эти флюктуации сглаживаются. Миоклонус, возникнув, нарастает



по частоте до взрослого возраста, в отличие от генерализованных тонико-клонических приступов, частота которых с возрастом спонтанно уменьшается. У самых тяжелых пациентов миоклонус приводит к инвалидизации с невозможностью самостоятельно передвигаться, стоять, а также к нарушениям еды и особенно питья. У пациентов с болезнью Унферрихта – Лундборга могут отмечаться и другие типы приступов – абсансы и фокальные приступы [11].

Пациенты с тяжелым миоклонусом атаксичны, но атаксия уходит, если миоклонус полностью контролируется. На далеко зашедших стадиях болезни трудно различить интенционный тремор и миоклонус. Когнитивные нарушения могут как отсутствовать, так и присутствовать, не достигая тяжелой степени. Нетяжелые изменения памяти и внимания отмечаются более чем у 90% пациентов [10]. Нейропсихологический дефицит может медленно прогрессировать с возрастом, в течение 10 лет пациент способен потерять до 10 пунктов IQ [10].

*Электроэнцефалограмма.* Основная биоэлектрическая активность в начале болезни нормальна, постепенно она замедляется. Фотостимуляция провоцирует разряды на ЭЭГ в большинстве случаев. Характерны межприступные генерализованные спайк- и полиспайк-волновые разряды, а также полиспайк-медленная волна при миоклонических приступах. Большинство миоклоний не привязано к разряду [10], то есть миоклонус носит смешанный кортикально-субкортикальный характер. Именно в этом его отличие от миоклонуса при юношеской миоклонической эпилепсии.

Магнитно-резонансная томограмма (МРТ) головного мозга либо нормальная, либо демонстрирует легкую атрофию коры (у немногих пациентов).

*Диагноз и дифференциальный диагноз.* В клинической практике достаточно трудно отличить начальные этапы болезни Унферрихта – Лундборга от так называемых идиопатических генерализованных эпилепсий (юношеской миоклонической и эпилепсии с изолированными тонико-клоническими приступами). Подозрение на данную ПМЭ возникает, как правило, при появлении неэпилептического миоклонуса (не сопровождается разрядом на ЭЭГ), развитии атаксии и/или замедления основной биоэлектрической активности на ЭЭГ, а также в тех случаях, когда пациент оказывается фармакорезистентным по отношению к противосудорожной терапии.

Помимо общепринятых при любой эпилепсии МРТ головного мозга и ЭЭГ, необходимо

проводить молекулярно-генетическое исследование. Несмотря на отсутствие специфической терапии генетически подтвержденный диагноз болезни Унферрихта – Лундборга позволяет определить правильную тактику противосудорожной терапии.

*Лечение.* Адекватно подобранная противосудорожная терапия может стабилизировать и улучшить состояние пациента. Считается, что бывает легче справиться с генерализованными тонико-клоническими приступами, чем с прогрессирующим миоклонусом. У пациентов с подтвержденным диагнозом следует избегать аггравировующих течение эпилепсии препаратов – блокаторов натриевых каналов (фенитоина, карбамазепина, окскарбазепина) – и некоторых ГАМКергических препаратов (тиагабина, вигабатрина, габапентина и прегабалина) [12]. Кроме усиления миоклонуса некоторые из этих препаратов в отдельных случаях могут усиливать и атаксию у пациентов [13]. Многие авторы также советуют воздержаться от назначения ламотриджина. Пока нет данных как об эффективности, так и об аггравировующем эффекте лакосамида.

Базовым препаратом считается вальпроат натрия, он может купировать большинство генерализованных тонико-клонических приступов, фотосенситивность и, отчасти, миоклонус. Однако у большинства пациентов невозможно ограничиться монотерапией данным препаратом, поэтому к нему добавляют леветирацетам, топирамат или зонисамид (все эти средства обладают антимиоклоническим эффектом). А. Lasek-Bal и соавт. [10] рекомендуют комбинацию вальпроата натрия с клоназепамом (используется и клобазам, но эффект бензодиазепинов часто бывает нестойким). У некоторых пациентов бензодиазепины могут применяться транзитивно в периоды ухудшения миоклонуса с последующей отменой после достигнутого улучшения. У взрослых пациентов иногда используют фенобарбитал и примидон, однако в высоких дозах они вызывают негативные побочные эффекты, что ухудшает течение болезни.

В последние годы появились публикации об эффективности перампанела в качестве дополнительного препарата в лечении ПМЭ. Как известно, он эффективен при генетических генерализованных эпилепсиях, что предполагает механизм ингибирования кортикально-субкортикальной синхронизации [14]. Существуют преclinical и клинические данные о том, что перампанел помогает не только бороться с приступами при ПМЭ, но и уменьшать



кортикальный миоклонус как основную причину инвалидизации пациентов [15]. В дополнительной терапии эпилепсии может оказаться эффективным и бриварацетам в средних суточных дозах от 100 до 150–200 мг; до 40% пациентов длительно (до 8 лет) продолжают принимать этот препарат [16].

Что касается пирацетама, работы по исследованию эффективности его применения относятся в основном к концу прошлого века. В 1998 г. М. Koskiniemi и соавт. сообщили о существенном сокращении миоклоний и улучшении походки в двойном слепом исследовании у 20 пациентов, особенно на высоких дозах (24 г/сут) [17]. В их исследовании отмечалась линейная зависимость эффективности от дозы препарата. Р. Genton и соавт. (1999) писали о том, что высокие дозы пирацетама (до 45 г/сут) позволили добиться стабильного и долгого эффекта у 12 пациентов [18]. М. Fedi и соавт. (2001) на дозе 20 г/сут отмечали позитивный антимиоклонический эффект [19]. Существенным недостатком в применении пирацетама считается необходимость приема большого числа таблеток и связанное с этим отсутствие комплаентности.

Может применяться стимуляция блуждающего нерва, но, как правило, она не имеет значительного эффекта [8]. У единичных пациентов описано некоторое улучшение при проведении глубокой мозговой стимуляции [20].

**Прогноз.** Болезнь прогрессирует в подростковом возрасте в течение 5–10 лет, уровень инвалидизации разный – от пациентов, ведущих

нормальный образ жизни с минимальными ограничениями, до больных, прикованных к инвалидной коляске или даже к кровати [8]. Как правило, самостоятельная ходьба утрачивается в четвертую декаду жизни [9]. Существует вероятность SUDEP (англ. sudden unexpected death in epilepsy – синдром внезапной смерти при эпилепсии), особенно у тех пациентов, которые не лечатся. В Финляндии, где болезнь, вероятно, протекает более тяжело, чем в других странах, летальность достигает 25% у пациентов в возрасте около 54 лет; как причины упоминаются респираторные инфекции и суициды [9].

Таким образом, отдельные заболевания из группы ПМЭ редки, но в клинической практике эта группа встречается, и следует знать основные диагностические критерии данного синдрома в целом. Далее диагноз основывается как на отдельных характерных клинических и энцефалографических симптомах, так и на молекулярно-генетическом обследовании (экзомном секвенировании). Каждое заболевание из синдрома ПМЭ является мультисистемным и диктует необходимость наблюдения и лечения разными специалистами. Некоторые из заболеваний (например, нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа) имеют специфическую терапию. При других (болезнь Унферрихта – Лундборга) лечение носит симптоматический характер. Тем не менее даже симптоматическое лечение, если оно правильно подобрано, может существенно облегчить течение болезни и улучшить качество жизни пациентов. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература / References

- Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabout R, Scheffer IE, Zuberi SM, Alsaadi T, Jain S, French J, Specchio N, Trinka E, Wiebe S, Auvin S, Cabral-Lim L, Naidoo A, Perucca E, Moshé SL, Wirrell EC, Tinuper P. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443–1474. doi: 10.1111/epi.17240.
- Orsini A, Valetto A, Bertini V, Esposito M, Carli N, Minassian BA, Bonuccelli A, Peroni D, Michelucci R, Striano P. The best evidence for progressive myoclonic epilepsy: A pathway to precision therapy. *Seizure*. 2019;71:247–257. doi: 10.1016/j.seizure.2019.08.012.
- Holmes GL. Drug Treatment of Progressive Myoclonic Epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2020;22(2):149–164. doi: 10.1007/s40272-019-00378-y.
- Hainque E, Blancher A, Mesnage V, Rivaud-Pechoux S, Bertrand A, Dupont S, Navarro V, Roze E, Gourfinkel-An I, Apartis E. A clinical and neurophysiological motor signature of Unverricht-Lundborg disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(1–2):56–65. doi: 10.1016/j.neurol.2017.06.005.
- Zutt R, Elting JW, Tijssen MAJ. Tremor and myoclonus. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:149–165. doi: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00046-1.
- Бобылова МЮ, Некрасова ИВ, Ильина ЕС, Кваскова НВ. Миоклонус у детей: дефиниции и классификации, дифференциальный диагноз, принципы терапии (лекция). *Русский журнал детской неврологии*. 2014;9(2):32–41. doi: 10.17650/2073-8803-2014-9-2-32-41. [Bobylova MYu, Nekrasova IV, Ilyina ES, Kvaskova NV. [Myoclonus in children: definitions and classifications, differential diagnosis, approaches to therapy (a lecture)]. *Russian Journal of Child Neurology*. 2014;9(2):32–41. Russian. doi: 10.17650/2073-8803-2014-9-2-32-41.]



7. OMIM. #254800. Myoclonic epilepsy of Unverricht and Lundborg [Internet]. Available from: <https://mirror.omim.org/entry/254800?search=Lundborg%20disease&highlight=disease%20Lundborg>.
8. Crespel A, Ferlazzo E, Franceschetti S, Genton P, Gouider R, Kälviäinen R, Korja M, Lehtinen MK, Mervaala E, Simonato M, Vaarmann A. Unverricht-Lundborg disease. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):28–37. doi: 10.1684/epd.2016.0841.
9. Sipilä JOT, Hyppönen J, Kytö V, Kälviäinen R. Unverricht-Lundborg disease (EPM1) in Finland: A nationwide population-based study. *Neurology*. 2020;95(23):e3117–e3123. doi: 10.1212/WNL.00000000000010911.
10. Lasek-Bal A, Lukasik M, Żak A, Sulek A, Bosak M. Unverricht-Lundborg disease: Clinical course and seizure management based on the experience of polish centers. *Seizure*. 2019;69:87–91. doi: 10.1016/j.seizure.2019.04.008.
11. Kälviäinen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, Eriksson K, Vanninen R, Mervaala E. Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia*. 2008;49(4):549–556. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01546.x.
12. Canafoglia L, Ferlazzo E, Michelucci R, Striano P, Magaudda A, Gambardella A, Pasini E, Belcastro V, Riguzzi P, Fanella M, Granata T, Beccaria F, Trentini C, Bianchi A, Aguglia U, Panzica F, Franceschetti S. Variable course of Unverricht-Lundborg disease: Early prognostic factors. *Neurology*. 2017;89(16):1691–1697. doi: 10.1212/WNL.0000000000004518.
13. Magaudda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia*. 2006;47(5):860–866. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00553.x.
14. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Wang XF, DiVentura B, Brandt C, Trinka E, O'Brien TJ, Laurenza A, Patten A, Bibbiani F. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology*. 2015;85(11):950–957. doi: 10.1212/WNL.0000000000001930.
15. Assenza G, Nocerino C, Tombini M, Di Gennaro G, D'Aniello A, Verrotti A, Marrelli A, Ricci L, Lanzone J, Di Lazzaro V, Bilo L, Coppola A. Perampanel Improves Cortical Myoclonus and Disability in Progressive Myoclonic Epilepsies: A Case Series and a Systematic Review of the Literature. *Front Neurol*. 2021;12:630366. doi: 10.3389/fneur.2021.630366.
16. Ben-Menachem E, Baulac M, Hong SB, Cleveland JM, Reichel C, Schulz AL, Wagener G, Brandt C. Safety, tolerability, and efficacy of brivaracetam as adjunctive therapy in patients with focal seizures, generalized onset seizures, or Unverricht-Lundborg disease: An open-label, long-term follow-up trial. *Epilepsy Res*. 2021;170:106526. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106526.
17. Koskiniemi M, Van Vlymen B, Hakamies L, Lamusuo S, Taalas J. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multi-centre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(3):344–348. doi: 10.1136/jnnp.64.3.344.
18. Genton P, Guerrini R, Remy C. Piracetam in the treatment of cortical myoclonus. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32 Suppl 1:49–53. doi: 10.1055/s-2007-979237.
19. Fedi M, Reutens D, Dubeau F, Andermann E, D'Agostino D, Andermann F. Long-term efficacy and safety of piracetam in the treatment of progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol*. 2001;58(5):781–786. doi: 10.1001/archneur.58.5.781.
20. Wille C, Steinhoff BJ, Altenmüller DM, Stack AM, Bilic S, Nikkhah G, Vesper J. Chronic high-frequency deep-brain stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood – report of five cases. *Epilepsia*. 2011;52(3):489–496. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02884.x.

## The Unverricht-Lundborg disease as a part of the progressive myoclonic epilepsies syndrome

E.D. Belousova<sup>1</sup>

The progressive myoclonic epilepsies syndrome (PME) is a heterogeneous group of genetic disorders characterized by myoclonus, progressive motor and cognitive abnormalities, sensory and cerebellar symptoms, abnormal slowing of the basic bioelectrical activity at electroencephalography, and normal cognitive functions and normal development of the patient before manifestation of the disease. Generalized spike-wave complexes at electroencephalography have been also described as an obligatory symptom. The Unverricht-Lundborg disease is a distinct entity within the group with specific age at manifestation (7 to 13 years), as well as slow cognitive and motor decline with stabilization in the adult age. In 90% of the cases, the diagnosis is confirmed by identification of the expanded nucleotide duplicates in the *CSTB* gene. An adequately tailored anticonvulsant treatment can stabilize and improve the patient's

condition. The anticonvulsant therapy should not include sodium channel blockers. Valproate sodium is considered to be the main agent; it is usually combined with levetiracetam/zonisamide/topiramate/benzodiazepins. In the recent years, perampanel has been also used as a part of the combination treatment.

**Key words:** progressive myoclonic epilepsies, diagnostic criteria, Unverricht-Lundborg disease, anticonvulsant treatment

**For citation:** Belousova ED. The Unverricht-Lundborg disease as a part of the progressive myoclonic epilepsies syndrome. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(5):329–334. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-041.

Received 25 July 2022; revised 1 November 2022; accepted 10 November 2022; published online 21 November 2022

**Elena D. Belousova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Psychoneurology and Epileptology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>  
✉ Ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 188 84 26.  
E-mail: edbelous56@gmail.com

### Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation



Лекция

# Проба Ромберга: от ходьбы в темноте до тестов на стабиллоплатформе

Мезенчук А.И.<sup>1</sup> • Кубряк О.В.<sup>1</sup>

**Мезенчук Анастасия Игоревна** – сотрудник лаборатории физиологии функциональных состояний человека<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-456X>

✉ 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (985) 952 38 02;  
+7 (495) 601 22 45.

E-mail: o.mezenchuk@nphys.ru

**Кубряк Олег Витальевич** – д-р биол. наук, заведующий лабораторией физиологии функциональных состояний человека<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7296-5280>.  
E-mail: o.kubryak@nphys.ru

Количественная оценка стабильности (баланса тела, устойчивости) и сенсорного обеспечения вертикальной позы человека с выделением вклада разных сенсорных систем лежит в основе использования тестов на силовой платформе, подобных тесту Ромберга. Цель обзора – описать эволюцию теста Ромберга от момента его возникновения до объективных количественных тестов на силовой платформе (стабилометрия) в контексте исследований сенсорного обеспечения вертикальной позы человека. Использование силовых платформ для количественной характеристики баланса тела в вертикальной позе при изменении сенсорных условий добавило большую чувствительность и точность исследования, что обеспечило возможность более тонкой дифференциации состояний человека. Тесты, восходящие к пробе Ромберга, но проводимые на силовой платформе, можно рассматривать как количественное исследование работы сенсорных систем, участвующих в обеспечении вертикальной позы человека, а также как средство оценки степени их вклада и центральной интеграции. Ценность таких тестов для практической медицины

связана с повышением уровня объективизации нарушений устойчивости при различных нозологических формах, улучшением диагностики и возможностей дифференциальной диагностики. В связи с тем что данные исследования неинвазивны, возможно их применение для динамической оценки вертикальной устойчивости в ходе лечебных и реабилитационных мероприятий в неврологии, травматологии и ортопедии, оториноларингологии, спортивной медицине и других областях.

**Ключевые слова:** проба Ромберга, тест Ромберга, стабиллоплатформа, силовая платформа, тест сенсорной организации, стабиллометрия, постурография

**Для цитирования:** Мезенчук АИ, Кубряк ОВ. Проба Ромберга: от ходьбы в темноте до тестов на стабиллоплатформе. Альманах клинической медицины. 2022;50(5):335–347. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-040.

Поступила 02.02.2022; доработана 25.10.2022; принята к публикации 31.10.2022; опубликована онлайн 16.11.2022

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»; 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8, Российская Федерация

Варианты теста, или пробы Ромберга широко известны, входят в непреходящий арсенал врачей разных специальностей, востребованы в неврологии, оториноларингологии и других областях. С одной стороны, рутинное, привычное использование простых вариантов теста Ромберга часто затеняет не только его первоначальный смысл, но и возможность выбора более современных, приборных методик, отличающихся возможностью очень тонкой, количественной оценки состояний человека. С другой стороны, не стоит забывать, что слепое полагание на любые готовые методики, компьютерные программы и приборы при контроле состояний человека снижает критичность исследователя и врача, создает ситуацию

«инструментализма» – чрезмерного влияния свойств инструмента на будущий результат [1]. При этом и слишком большая доля скептицизма в отношении полезности тех или иных технических решений может указывать на низкую критичность, непонимание смысла таких решений, затруднения в их освоении и практическом применении.

Методики типа теста Ромберга на силовой платформе (стабилографе, стабиллоплатформе) сегодня наиболее распространенная процедура при работе с этим типом приборов [2]. Они широко применяются в оториноларингологии, неврологии, медицинской реабилитации и других областях [3]. Вместе с тем польза от получаемой информации часто остается недостаточно явной для врача.

Причины такой ситуации неоднократно анализировались нами, обсуждались на конференциях и в журнальных публикациях [1–3]. Кроме того, влияние разного качества техники и готовых методик на результаты научных исследований в этой области до сих пор остается, на наш взгляд, неоправданно высоким [4], а осведомленность о применении силовых платформ, смысле тестов на стабиллоплатформе, критичность врачей и исследователей – недостаточно высокой. Цель обзора – описать эволюцию теста Ромберга от момента его возникновения до появления объективных количественных тестов на силовой платформе (стабилометрия) в контексте исследования сенсорного обеспечения вертикальной позы человека.

### Методика поиска и отбора источников

Поиск зарубежных источников проводился в сервисе pubmed.gov от National Center for Biotechnology Information of U.S. National Library of Medicine, поиск отечественных источников – на платформе eLIBRARY.RU. Глубина обзора не ограничивалась. Для поиска использовались ключевые слова в русском или английском эквиваленте: «тест Ромберга»/“Romberg's test”, «проба Ромберга»/“Romberg's sigh”, «тест сенсорной организации»/“sensory organization test”, «силовая платформа»/“force plate” и связанные с ними. В качестве базы полнотекстовых классических работ применяли некоммерческий сервис Internet Archive (archive.org). Подготовка обзора базировалась на значительном собственном опыте авторов, впервые проведенном комплексном анализе применения силовых платформ в России, включающем исследование десятилетнего массива российских тематических диссертационных работ [2], работу по достижению национального консенсуса «Московский консенсус по стабиллометрии и биологической связи по опорной реакции» [5, 6], а также на имплицитном знании. В этой связи мы широко использовали собственные результаты, а обзор строили по смешанному типу, отличающемуся от традиционных систематических обзоров более широким анализом области и селекцией разнотипных источников согласно описанным подходам [7, 8], с включением консультирующих, методических аспектов и подготовкой иллюстраций.

### Предыстория теста Ромберга

Сегодня существуют различные варианты выполнения теста Ромберга. Их «привязка» к конкретной задаче может иногда затенять первоначальную простую интерпретацию результата

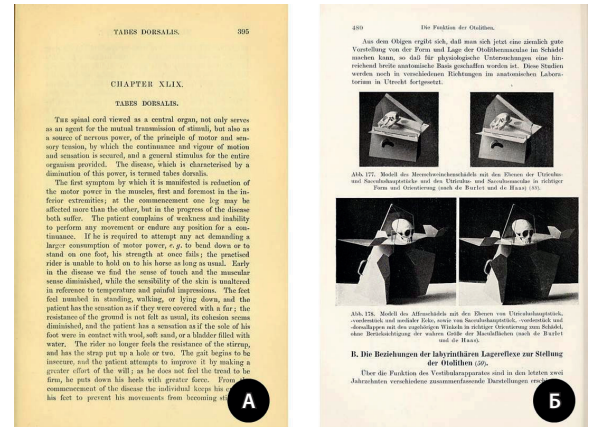


Рис. 1. Страницы из классических работ Moritz Heinrich Romberg [10] (А) и Rudolf Magnus [11] (Б)

теста – «положительный» или «отрицательный» [9], то есть ответ на вопрос, падает ли пациент при ходьбе в темноте. Мориц Ромберг (Moritz Heinrich Romberg) в своем руководстве по неврологии (здесь цитируется по более позднему (1853) английскому переводу [10], с. 395) писал, что у пациента с потерей проприоцептивной чувствительности вследствие *tabes dorsalis* (спинная сухотка), когда ноги пациента «будто покрыты мхом», неустойчивость, ненадежность походки сразу проявляются при закрывании глаз. На рис. 1 приведены страницы из классических работ [10, 11]. Термин «тест Ромберга» в его сегодняшнем понимании как пробы на устойчивость человека в вертикальной позе при закрывании глаз появляется позже [12].

Кроме самого Ромберга важную роль в теме оценки стабильности позы человека в темноте или при закрытых глазах сыграли Маршалл Холл (Marshall Hall) и Бернардус Брэх (Bernardus Brach), а также учитель Ромберга – Эрнст Хорн (Ernst Horn), который еще до сообщения Халла (1836), между 1817 и 1827 годами, поручил пятерым своим студентам подготовить диссертации по теме. Обычно отмечают также роль французского невролога Дюшена де Булонь (Duchenne de Boulogne) и других [9, 12, 13].

### Проприоцепция и тест Ромберга

Чарльз Скотт Шеррингтон (Charles Scott Sherrington) в 1906 г. предложил термин «проприоцепция» для описания кинестетического чувства или, иными словами, ощущения положения частей собственного тела относительно друг друга и в пространстве [14]. И.М. Сеченов отмечал интегрирующую роль «мышечных ощущений», которые «помещаясь на поворотах чувствования, то есть в промежутках между ощущениями иного



рода, служат для них не только соединительными звеньями, но и определяют при объективировании ощущений взаимные отношения их внешних субстратов в пространстве и во времени» [15]. Задний спинно-мозжечковый тракт служит соматосенсорной частью нервной системы, которая передает бессознательную проприоцептивную информацию от нижних конечностей и туловища к мозжечку [16]. Аfferентная информация, поступающая в мозжечок, используется для организации и координации произвольных движений, с учетом «региструемого» мозгом положения нижних конечностей и туловища. Нарушение функции заднего спинно-мозжечкового тракта приводит к атаксии, потере бессознательной проприоцепции. Изначально тест Ромберга предлагался как раз для проверки состояния заднего спинно-мозжечкового тракта, повреждаемого вследствие *tabes dorsalis* [12], то есть применялся для оценки проприоцептивного контроля. Сегодня известно, что многие клинические состояния связаны с нарушением функции заднего спинно-мозжечкового тракта, например, атаксия Фридрейха, дефицит витамина E, синдром Броун-Секара и фуникулярный миелоз (дефицит витамина B<sub>12</sub>) [16].

Рудольф Магнус (Rudolf Magnus) в 1924 г., проведя колоссальную экспериментальную работу, описывал «установочные рефлекссы» для «тела на тело», «тела на голову», а также «шейные», отмечая, что «все рефлекссы на мышцы тела: проприоцепторы, прежде всего шеи, и отолиты управляют положением. Аппараты полукружных каналов ведут реакциями на прямолинейное и вращательное ускорение» [11] (см. рис. 1).

Обычно полагают, что отолиты полукружных каналов воспринимают информацию в диапазоне от 0,2 до 10 Гц – активны в начале и завершении движения, но не играют значительной роли в поддержании статичной вертикальной позы [17, 18]. Во время движения компенсаторные возможности пациентов с вестибулярной патологией выражены недостаточно хорошо, как, например, при «выключении» зрительного входа, и устойчивость человека заметно страдает. Связано это с тем, что неправильная работа отолитового аппарата (одного или обоих) кроме неустойчивости и головокружения вызывает патологические глазодвигательные реакции (различные виды нистагма), а значит, в процесс неизбежно вовлекается и зрительная афферентация. Следовательно, два измененных компонента противопоставляются всего одному, функционирующему нормально, – проприоцептивному,

что сильно снижает возможности адаптации и компенсации [19, 20].

Таким образом, у человека без нарушений вестибулярной функции «простая» двухфазная проба Ромберга (при спокойном стоянии на неподвижной опоре) в очень малой степени может касаться оценки работы отолитового аппарата [21]. Однако при проведении теста в движении (шаговая проба Ромберга) или на нестабильной опоре (тест сенсорной организации) вестибуляры будут активироваться и оказывать влияние на поддержание позы, тем самым демонстрируя качество функции в результатах теста. Именно поэтому при необходимости оценить работу вестибулярного компонента в регуляции позы обычно используют пробы с поворотами головы, на нестабильной платформе или другие подобные [22].

### Зрение и тест Ромберга

Из трех основных компонентов сенсорного обеспечения устойчивости вертикальной позы систематическое изучение роли зрения началось раньше всего [23]. Отмечена корреляция между нарушениями равновесия и некоторыми глазодвигательными нарушениями, а также остротой зрения и расстоянием между глазами и наблюдаемым объектом [24–26]. В норме при закрытии глаз (например, во второй фазе пробы Ромберга) существенных позных колебаний не возникает, что говорит о достаточных сочетанных компенсаторных возможностях проприоцепторов и вестибуляров [27, 28]. Зрительный компонент задействуется во всех вариантах пробы Ромберга, и оценка его вклада позволяет установить такие важные аспекты, как, например, «сенсорный профиль» человека, то есть преобладание влияния зрения или проприоцепции в организации движений и поддержании позы [29]. Зрение в целом вносит достаточно большой вклад в организацию позы и движений, особенно в сознательный контроль, восприятие положения собственного тела в пространстве (подробнее см. в разделе «Оптокинетическая стимуляция»). Обычно это связывают с особенностями зрительного представительства в коре головного мозга, во-первых, более обширного, чем аналогичные зоны для вестибуляров или проприоцепторов [30], а во-вторых, имеющего большее число связей с другими участками коры, в том числе с ассоциативными областями [31].

### Варианты теста Ромберга без силовой платформы

Классические бесприборные варианты теста Ромберга остаются актуальными в тех случаях,



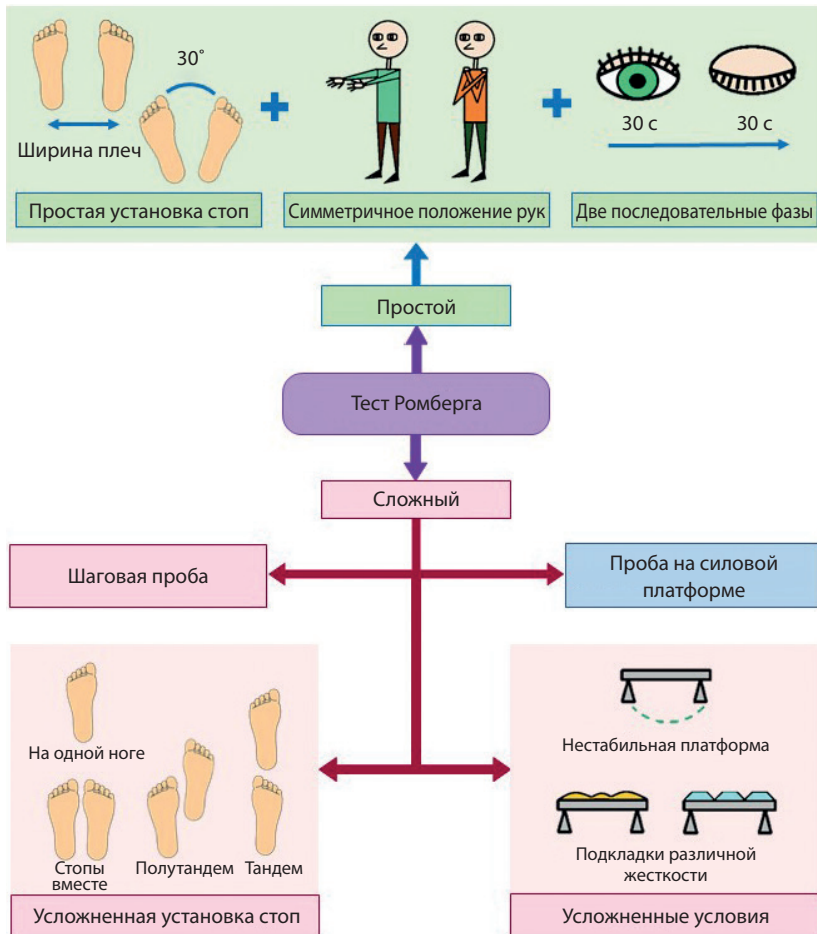


Рис. 2. Условная схема вариантов пробы Ромберга (пояснения в тексте)

когда требуется провести быстрое и простое исследование координационных возможностей, а количественная оценка и высокая точность результата не являются критичными, например, при некоторых медицинских или физкультурных тестах, оценке риска падения [32].

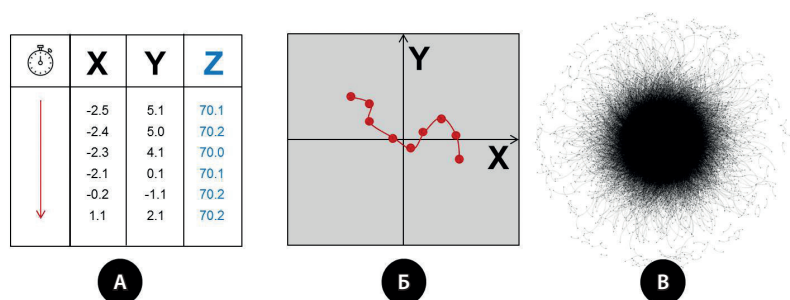
Многочисленные варианты пробы Ромберга условно можно разделить на две группы: простые и усложненные (или модифицированные, в английском эквиваленте – modified/sharpened). Простая проба Ромберга представляет собой спокойное стояние на неподвижной платформе в течение 1 минуты (первые 30 секунд человек стоит с открытыми глазами, затем закрывает их), при этом стопы и руки находятся в одном из стандартных положений. Модифицированная проба является дополненной простой. Чаще всего такую модификацию можно свести к двум направлениям. Первое предполагает использование усложненных позиций стоп на протяжении всего исследования либо чередование разных позиций [33]. Другое

направление – изменение поверхности, на которой стоит испытуемый. Например, применение нестабильных платформ, подкладок различной жесткости, специальных подушек [34]. Назначение таких проб – дифференцированная оценка стабильности вертикальной позы без применения специальных измерительных приборов, при которой создаются условия для уменьшения или увеличения влияния проприоцепции [35]. К усложненным можно также отнести шаговую пробу [36]. В другой тип выделяют тесты, проводимые уже с применением силовой платформы [37]. Упрощенная схема распространенных вариантов пробы Ромберга дана на рис. 2.

Различные варианты пробы Ромберга – стандартное средство в арсенале современного врача, например, клинические рекомендации по дифференциальной диагностике периферического головокружения вносят ее в перечень обязательных процедур при физикальном осмотре пациента с жалобами на дисфункцию вестибулярного аппарата [38]. Преимуществами здесь служат простота и быстрота проведения, отсутствие необходимости специального оборудования. Однако, несмотря на все положительные стороны, проба Ромберга без измерителя (силовой платформы) позволяет провести только качественную, не исключающую субъективности оценку, что снижает воспроизводимость результатов и не дает возможности тонкой дифференцировки патологических состояний.

### Силовая платформа

Согласно определению III редакции Московского консенсуса по стабилometрии и биологической обратной связи по опорной реакции [5], силовая платформа (стабилоплатформа, стабилораф) – «устройство для измерения координат центра давления испытуемого на опору». Координатами центра давления здесь называется «положение центра давления испытуемого на опору в прямолинейной системе координат с взаимно перпендикулярными осями на плоскости: оси Oх и Oу. Ось Oх – это ось абсцисс, ось Oу – это ось ординат...», используются также определения «фронтальная» и «сагиттальная» или «координаты X, Y». Применяемые в России силовые платформы [3] такие же, как и в других странах, обычно представляют собой плоскую твердую прямоугольную пластину, на которую становится испытуемый. От стоящего на пластине человека информация о весе и его распределении обрабатывается чувствительными датчиками (как правило, четыре тензодатчика по углам пластины), с помощью которых вычисляются координаты



**Рис. 3.** Происхождение и использование данных о координатах центра давления. Условный фрагмент последовательного определения координат центра давления испытуемого на опору (А); условный график последовательных положений координат X, Y – статокинеziограмма (Б); граф, построенный по реальным данным о координатах X и Y за 30 секунд (В)

центра давления, а также масса. Измеряемые значения веса иногда называют «координатой Z». Поскольку регистрации значений происходят с высокой частотой (например, 250 раз в секунду), на основе получаемого массива данных возможно рассчитывать различные статистические характеристики для выборки, строить разнообразные графики (рис. 3).

Существуют особые силовые платформы, с помощью которых можно анализировать прыжки, положение сидя или лежа [39]. Однако в практической медицине для стабилотрии сегодня, как правило, используют менее дорогие и сложные устройства, конструктивно восходящие к созданным к 1970-м гг. серийным образцам [40], которые предназначены для измерения координат X и Y центра давления испытуемого в плоскости опоры [3]. Запатентованные в России устройства типа «стабилоплатформа» и способы их применения описаны в исследовании профильных изобретений [41]. Общий смысл применения силовой платформы для исследования регуляции вертикальной позы – количественно и объективно оценить изменения регуляции позы человека по координатам его центра давления на опору, физически связанным с управлением центром масс тела.

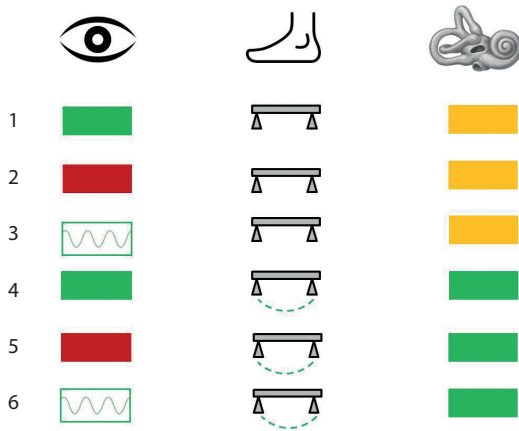
### От теста Ромберга к тесту сенсорной организации

По-настоящему массовое практическое применение приборных тестов на силовой платформе (компьютерной постурографии) в медицине, полагаем, началось с проекта Льюиса Нашнера (Lewis Nashner), который в 1970-х гг. предложил свой вариант системного описания вестибулярного контроля [42]. Его модель предполагала идущее от представлений о традиционном тесте Ромберга наличие и влияние различных афферентных

потоков на стабильность поддержания вертикальной позы. Все это позволило подойти к разработке тестов для исследования баланса тела как к инженерной задаче, где последовательно оценивалась роль каждого постурального входа – суммарного источника сигналов о положении тела. Итогом сотрудничества Льюиса Нашнера с клиницистами, прежде всего с вестибулологом Оуэном Блэком (Owen Black), были успешные, широко распространенные коммерческие технические решения – силовая платформа и методики для нее. Был предложен тест сенсорной организации, который рассматривался как модификация привычного теста Ромберга [43] и отличался от первоначальных тестов точностью и объективностью за счет инструментального измерения баланса тела человека – по координатам центра давления испытуемого на опору в различных искусственно создаваемых стандартизованных условиях сенсорного обеспечения [22].

Фактически тест сенсорной организации – это батарея коротких тестов, включающих следующие фазы: 1) спокойное стояние испытуемого на неподвижной опоре с открытыми глазами; 2) спокойное стояние на неподвижной опоре с закрытыми глазами; 3) стояние на неподвижной опоре в условиях нестабильного визуального окружения; 4) стояние испытуемого с открытыми глазами на качающейся опоре; 5) стояние испытуемого с закрытыми глазами на качающейся опоре; 6) стояние испытуемого с открытыми глазами на качающейся опоре в условиях нестабильного визуального окружения. Условная схема подобных тестов отображена на рис. 4. В штатной версии коммерческого теста сенсорной организации каждая фаза длится по 20 секунд и повторяется трижды – как считается, для повышения надежности результата. Сегодня данный комплексный тест широко используется во всем мире, что позволяет условно рассматривать его как эталонный или стандартный. Доступно множество описаний применения и проведения теста сенсорной организации, включая видеоиллюстрации [44].

Расшифровка результатов теста включает оценку соотношений исследуемых численных показателей в разных условиях – между 1-й и 2-й фазами, между 4-й и 1-й и др. Затем на основе полученных соотношений делается вывод о преобладании роли той или иной сенсорной системы в поддержании равновесия, о «голеностопной» или «тазобедренной» стратегии удержания вертикальной позы либо о других параметрах, интересующих исследователя [23]. Различные варианты последовательностей, подобных представленным



**Рис. 4.** Принципиальная схема расширенного исследования сенсорной организации вертикальной позы. Зеленым цветом обозначено «включение», красным – «выключение», желтым – «ожидание», цифрами – фазы комплексного исследования

на рис. 4, изменений условий для регуляции вертикальной позы, а также использование отдельных частей (например, только фаз 1 и 2, часто воспринимаемых как единственный стабилметрический вариант теста Ромберга [2]) касаются исследования сенсорной организации позы. С использованием силовой платформы возможно проводить различные подобные тесты, в зависимости от целей наблюдения, конкретного программного обеспечения и функциональности устройства.

Таким образом, развитие тестов, направленных на оценку сенсорного обеспечения вертикальной позы, позволяет использовать как относительно простые, так и достаточно сложные тесты, а также различные комбинации. При этом ключевым различием будет не число фаз или их длительность, а «точки приложения» – например, в тесте сенсорной организации прицельно анализируются зрение, проприоцепция и работа вестибуляров, тогда как в простой пробе Ромберга – только зрение и проприоцепция.

### Оптокинетическая стимуляция

Различные варианты оптокинетических тестов, развивавшиеся отдельно от известных решений Льюиса Нашнера (см. выше), как правило, базируются на последовательном предъявлении движущихся зрительных стимулов, включая мелькание контрастных полос, что может влиять на баланс тела при определенных условиях [45, 46]. Один из вариантов комплексного теста такой оценки включает 4 фазы: сначала спокойное стояние испытуемого с открытыми глазами, а затем три фазы, в которых при неизменной позе испытуемому в шлеме виртуальной реальности предъявляется

изображение крутящегося барабана с черными и белыми полосами, имеющего три оси вращения – условно «рыскание», «тангаж» и «крен» [47]. Трактовка результата основана на сравнении показателей миграции центра давления испытуемого на платформу в разных фазах теста.

В подобных предложениях легко заметить сходство с более ранними решениями. Например, с предложенным в 1983 г. В.Т. Пальчуном, Л.А. Лучихиным и А.Ф. Патриным «Способом диагностики скрытых вестибулярных расстройств», где размещаемому на силовой платформе «испытуемому проводят оптокинетическое раздражение зрительного анализатора при скорости чередования контрастных цветных полос от 0,7 до 1,1 Гц в течение 25–30 с с изменением направления их вращения и по увеличению частот и амплитуды волн стабиллограммы более чем на 12% диагностируют наличие скрытых вестибулярных расстройств и сторону поражения» [48]. Авторы полагали, что с помощью такого способа можно выявить, например, латентную форму лабиринтита. В основе идеи – стандартизованное влияние на зрительное обеспечение позы, отличающееся от закрывания глаз (традиционного воздействия в тесте Ромберга) введением рассогласования, зрительных помех в процесс сенсорной интеграции.

Тесты с оптокинетической стимуляцией также позволили установить роль зрения в определении гравитационной оси. Траектория движения мишени под углом к реальной оси притяжения воспринималась зрительным анализатором как нормальная вертикаль, что, как считается, вызвало отклонение тела в ту же сторону [49]. С клинической точки зрения исследования оптокинетической стимуляции позволили использовать сенситизацию зрительного анализатора для выявления скрытых вестибулярных симптомов и далее для более точной диагностики латентных форм и начальных малосимптомных стадий различных заболеваний. В то же время такие работы демонстрируют роль зрения в сознательном восприятии человеком окружающего пространства и положения его тела в нем, а также в процессах быстрой адаптации к меняющимся условиям; в большинстве случаев эта роль является доминирующей.

### Теоретические аспекты регуляции вертикальной позы

Одна из самых популярных сегодня теорий – концепция перевернутого маятника [50]. Она может быть в какой-то степени применима для



экспериментальных исследований, в том числе касающихся «голеностопной» и «тазобедренной» стратегий стояния или колебаний центра тяжести при поддержании стабильной вертикальной позы [51], но не охватывает весь процесс регуляции позы. Ю.П. Иваненко и В.С. Гурфинкель приводят такое опровержение этой теории: при проведении стабилотрии (при спокойном стоянии испытуемого) среднее отклонение центра давления в сторону от центральной оси не имеет значительных отличий у человека и животных различных размеров – от лошади до крысы, хотя, согласно теории перевернутого маятника, это колебание должно зависеть от расстояния центра тяжести до поверхности опоры [52, 53]. Более сложные концепции позволяют преодолеть недостатки упрощенных механистических теорий. Например, гипотеза точки равновесия (англ. the equilibrium-point hypothesis) полагает основой организации позы и движения мотонейронный пул, соответствующий своей мышце и контролирующий ее. Эти пулы имеют порог возбудимости, зависящий от медленного тонического растяжения мышцы, а центральная нервная система, объединяющая их все, может контролировать как спонтанные, так и произвольные движения [54, 55]. Концепция неконтролируемого многообразия (англ. concept of the uncontrolled manifold) указывает на то, что потенциально в движениях конечностей заложено гораздо больше степеней свободы, чем используется в норме. В целом управление движениями рассматривается как динамическая система [56].

Разрабатываются и другие теории, в частности, большое значение придается интегративной роли центральной нервной системы и базальному мышечному тону [57]. Упрощенная схема регуляции вертикальной позы человека представлена на рис. 5, где красным отмечены возможные «точки приложения» возмущающих факторов.

Советскими и российскими учеными, такими как В.С. Гурфинкель, И.Б. Козловская, Ю.С. Левик и др., был внесен значительный вклад в развитие данной темы, в частности, их работы оказывают большое влияние на развитие авиакосмической медицины [58].

Обсуждаемые теории во многом хорошо систематизированы и могут быть применимы и к здоровым людям, и к пациентам с широким спектром патологий, но ни одна из них не может полностью раскрыть все аспекты поддержания вертикальной позы и ее связи с движением [59], что предполагает широкую перспективу для дальнейших исследований, в том числе с помощью новых технологий [60–62].

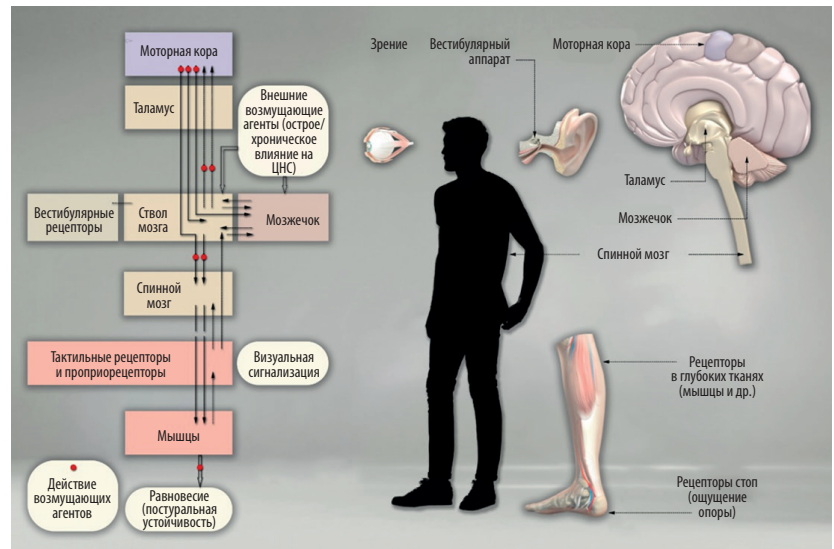


Рис. 5. Упрощенная схема регуляции вертикальной позы человека. Выделены и условно обозначены элементы, участвующие в регуляции вертикальной позы человека, и их взаимодействие; ЦНС – центральная нервная система

## Общие подходы к трактовке результатов теста Ромберга

В клинической практике оценка результатов того или иного варианта пробы Ромберга чаще не количественная, а качественная, когда врач сам определяет грань между нормальными колебаниями тела человека и патологией, что вносит элемент субъективизма, характерный для оценки человеком другого человека [63]. Обычно полагают, что здоровый человек должен быть способен неподвижно стоять в простой позе Ромберга с закрытыми и открытыми глазами в течение 30 секунд и более. При усложненной пробе Ромберга в течение того же времени возможны небольшие отклонения тела, обычно более выраженные во фронтальной плоскости, особенно при малой тренированности или пожилом возрасте испытуемого. Такие отклонения быстро компенсируются, и они не приводят ни к перестановке ног, ни к падению [64, 65].

Иная ситуация наблюдается в отсутствие какой-либо органической патологии, но при наличии функционального расстройства. В таком случае характерным признаком при проведении пробы Ромберга может быть повышение устойчивости во второй фазе (при закрывании глаз) или при отвлечении внимания пациента каким-либо заданием (простые арифметические вычисления, называние слов из заданной категории и др.) [66, 67]. Что касается органических нарушений, при них целью проведения теста Ромберга может быть определение уровня или стороны поражения, тяжести состояния и адаптационных возможностей пациента.



В клинике вестибулярных нарушений обычно используют простые или усложненные варианты теста, в основном для дифференциации стороны поражения. При таком подходе считается, что тело человека отклоняется в сторону более слабого (чаще всего пораженного) лабиринта. Таким образом, он наиболее полезен в диагностике односторонних вестибулопатий с выраженным симптомом неустойчивости, таких как вестибулярный нейронит или болезнь Меньера [68, 69]. В настоящее время основным методом обследования пациентов с нарушениями вестибулярного аппарата признается определение нистагма, тогда как статокINETические тесты, в число которых входит проба Ромберга, относят к дополнительным, что актуализирует их совместное применение, например, для определения моторных возможностей человека при атрофиях и атаксиях. Здесь основное внимание обращается уже не на сторону отклонения, а на степень устойчивости, подвижности и мышечную утомляемость в целом [70]. Разница в способности сохранять равновесие в разных фазах указывает на центральный или периферический генез заболевания, в частности, при мозжечковой атаксии неустойчивость будет примерно равной в течение всей пробы или увеличиваться при закрывании глаз в том же соотношении, что при норме, тогда как при периферической полинейропатии усиление во второй фазе будет значительным [71, 72]. Таким образом, проба Ромберга имеет широкий диагностический потенциал, и для каждой врачебной специальности в вариантах ее проведения есть свои акценты и нюансы.

### Стабилометрия в неврологии

Простая проба Ромберга, будучи рутинным неврологическим тестом, проводится и на первичном приеме, и для отслеживания динамики заболевания. Она входит в алгоритм стандартного неврологического осмотра [73]. Усложненная проба Ромберга используется реже, но также имеет большой диагностический потенциал, например, для определения степени тяжести болезни Паркинсона (особенно информативен шаговой вариант [74]) или для диагностики различных видов атаксий [75]. Применение силовой платформы в тестах при тех же патологиях позволяет проводить более точный анализ, фиксировать влияние проводимой терапии. Этому способствует, в том числе, возможность выделить характерные паттерны и показатели для отдельных вариантов болезни, например, для болезни Паркинсона с преобладанием тремора

[76]. Стабилометрия применима в оценке функционирования системы регуляции позы и движения как в целом (регистрация скорости и точности реакций, длительности выдерживаемой нагрузки и др.), так и отдельных компонентов (при избирательном «выключении» сенсорных входов).

В настоящее время существуют отдельные документы, определяющие использование силовых платформ, – например, Приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» в стандарт оснащения соответствующего отделения включена «стабилоплатформа с биологической обратной связью». В целом применение стабилометрии в практике врача-невролога, полагаем, в большей степени касается Приказа Минтруда России от 29.01.2019 № 51н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-невролог», где применение тестов на стабилоплатформе можно связать с задачами диагностики и контроля лечения (коды А/01.8 и А/03.8).

### Стабилометрия в реабилитационной медицине

Связь между стабилометрическим исследованием и различными видами реабилитации, медицинской или спортивной, можно определить как отслеживание динамики восстановления функций пациента. В частности, возможно его применение при снижении общей координации и равновесия после тяжелых травм костно-суставного аппарата, особенно позвоночника или тазовых костей, при этом большее диагностическое значение будет иметь смещение центра давления во фронтальной плоскости, показатели площади статокИнезиограммы и «индекс энергозатрат» [77]. В таких случаях, как постинсультные состояния, для которых характерна асимметрия поражения двигательного аппарата, наиболее важную роль будет играть смещение центра давления во фронтальной плоскости, при этом эффективность реабилитации будет доказывать его возвращение из области здоровой ноги в середину, то есть в область нормальной проекции центра тяжести человека [78].

Достижение симметрии в поддержании равновесия также является одной из целей восстановления после переломов и травм связочного аппарата нижней конечности [79]. В спортивной реабилитации в конце курса возможно включение усложненных проб Ромберга, в том числе для принятия решения о том, может ли человек



вернуться к тренировкам [80]. С помощью джойстика, размещенного на силовой платформе, можно также выявить динамику восстановления силы и точности движений в верхней конечности в процессе реабилитационной терапии [81].

Профессиональные стандарты применения стабилотрии в данной области в основном регламентированы Приказом Минтруда России от 03.05.2018 № 572н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по медицинской реабилитации»; для физической и реабилитационной медицины представлены коды А/01.8, А/02.8, А/03.8, для лечебной физкультуры и спортивной медицины – код D/01.8.

### **Стабилотрия в травматологии и ортопедии**

Вопреки часто встречающемуся мнению, в России травматология и ортопедия сегодня не являются областью, в которой наиболее широко используется стабилотрия [2]. В современной литературе можно встретить ограниченный набор рекомендаций – в их числе, например, индивидуальный подбор эндопротезов, протезов и ортезов, оценка восстановления подвижности и функциональности конечности после травм [62]. Последнее направление тесно примыкает к спортивной медицине и также может быть актуально для врачей этой специальности.

Стабилотрия применяется для оценки риска падений, но их патогенез можно рассматривать с разных точек зрения, например, в контексте уменьшения плотности костей вследствие возрастных изменений, дефицита минералов и витамина D, врожденных нарушений формирования костно-суставного аппарата [82, 83]. Однако следует отметить, что часто данные состояния в той или иной степени связаны с уже упомянутыми нарушениями работы вестибулярного аппарата или эндокринной системы, а сами подобные работы проводятся ортопедами и травматологами совместно с вестибулологами или эндокринологами [84, 85]. Конечно, стабилотрия не является прямым методом диагностики остеопороза или других подобных патологий, основная цель ее применения – оценка функции.

С формальной точки зрения применение стабилотрии в травматологии и ортопедии можно связать с Приказом Минтруда России от 12.11.2018 № 698н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач травматолог-ортопед» в контексте диагностических задач и мониторинга состояний пациента (коды А/01.8, А/03.8, В/03.8 и др.).

### **Стабилотрия в оториноларингологии**

Клинические цели применения силовых платформ в оториноларингологии обусловлены физиологическим смыслом применения метода, конкретно – возможностью интегральной оценки вестибулярной функции, отличающейся в изучаемых аспектах от электронистагмографии и ротационного тестирования, на основе параметров взаимодействия человека с опорной поверхностью; оценки сенсорной организации поддержания вертикальной позы по опорным реакциям при искусственном выборочном ограничении естественной сигнализации от сенсорных систем; оценки регуляции вертикальной позы с учетом различной способности к сенсорной интеграции, в том числе с использованием биологической обратной связи по опорной реакции. Реабилитационные задачи здесь решаются за счет нацеленной перестройки управления балансом тела с помощью создания биологической обратной связи по опорной реакции [86]. Целеполагание определяется различным уровнем доказательности результатов применения [85, 87] по состоянию на текущий момент. Формальные задачи применения стабилотрии можно связать с Приказом Минтруда России от 04.08.2017 № 612н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-оториноларинголог» (коды А/01.8 и А/03.8).

### **Заключение**

Эволюция теста Ромберга от определения наличия или отсутствия нарушения заднего спинно-мозжечкового тракта при спинной сухотке (нейросифилисе) проходила преимущественно в направлении появления разнообразных методик, базирующихся на оценке соотношения зрительного и проприоцептивного компонентов сенсорной организации вертикальной позы. Использование таких более «продвинутых» тестов, в том числе с применением силовых платформ, обеспечило возможность количественной оценки и изменения сенсорных условий, что позволило получить значительно более объективный инструмент для исследования системы поддержания позы и движений. Таким образом, тесты, восходящие к тесту Ромберга, но проводимые на силовой платформе, можно рассматривать как количественный анализ работы сенсорных систем, участвующих в обеспечении вертикальной позы человека.

Ценность количественных тестов для практической медицины связывается с диагностическими мероприятиями и контролем лечения или реабилитации. Высокая эффективность применения силовых платформ для оценки вертикальной



устойчивости уже продемонстрирована при целом ряде неврологических заболеваний, таких как постинсультные расстройства, атаксии, а также в оториноларингологии для диагностики

головокружений различного генеза. В области травматологии и ортопедии такие методы применяются для оценки функционального состояния конечностей, подбора протезов и ортезов. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

А.И. Мезенчук – поиск и анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков; О.В. Кубряк – концепция и дизайн статьи, написание

и редактирование текста, подготовка рисунков. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность Александре Чистуосовой за помощь в подготовке рисунка 5, который задумывался как вариант упрощенного графического обобщения сведений из разных источников.

## Литература / References

1. Кубряк ОВ, Багдасарьян НГ, Глазачев ОС, Король МП, Кулябина ЕВ, Лебедев ГС, Сидякина ИВ, Силаева ВЛ. Инструменты исследователя и врача: границы достижимых результатов и влияние на выводы исследований. По материалам круглого стола на XIV Вейновских чтениях, 10 февраля 2018 года. К 120летию П.К. Анохина. Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены. 2018;(6):386–406. doi: doi.org/10.14515/monitoring.2018.6.18. [Kubryak OV, Bagdasaryan NG, Glazachev OS, Korol MP, Kulyabina EV, Lebedev GS, Sidiyakina IV, Silaeva VL. [Researcher's and doctor's tools: the boundaries of achievable results and the impact on the study findings. Proceedings of the XIV Vein Conference round table held on February 10<sup>th</sup>, 2018 (to the 120<sup>th</sup> anniversary of P.K. Anokhin)]. Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes. 2018;(6):386–406. Russian. doi: doi.org/10.14515/monitoring.2018.6.18.]
2. Кубряк ОВ, Кривошей ИВ. Анализ научной области на примере обзора диссертационных работ. Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены. 2016;(6):52–68. [Kubryak OV, Krivoshey IV. [Scientific field analysis based on the review of dissertation works]. Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes. 2016;(6):52–68. Russian. doi: 10.14515/monitoring.2016.6.04.]
3. Бабанов НД, Каленова АА, Серченко ЯА, Гроховский ЯА, Кубряк ОВ. Стандартизация, взаимозаменяемость и анализ предложений стабиллоплатформ в России. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2019;(9–10):10–17. doi: 10.26347/1607-2502201909-10010-017. [Babanov ND, Kalenova AA, Serchenko YA, Grokhovsky SS, Kubryak OV. [Standardization, interoperability and market of force platforms in Russia]. 2019;(9–10):10–17. Russian. doi: 10.26347/1607-2502201909-10010-017.]
4. Кубряк О.В. Как техника предшествует науке (на примере силовых платформ). Гуманитарный вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. 2020;2(82):1–13. doi: 10.18698/2306-8477-2020-2-656. [Kubryak OV. [How technology precedes science (through the example of force plates)]. Humanities Bulletin of BMSTU. 2020;2(82):1–13. Russian. doi: 10.18698/2306-8477-2020-2-656.]
5. Иванова ГЕ, Исакова ЕВ, Кривошей ИВ, Котов СВ, Кубряк ОВ. Формирование консенсуса специалистов в применении стабиллометрии и биоуправления по опорной реакции. Вестник восстановительной медицины. 2019;(1):16–21. [Ivanova GE, Isakova EV, Krivoshey IV, Kotov SV, Kubryak OV. [Consensus-building in the application of stabilometry and biofeedback by support reaction]. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2019;(1):16–21. Russian.]
6. Кубряк ОВ, Кривошей ИВ, Крикленко ЕА. Исследование позы человека с помощью силовых платформ (стабиллометрия): российский корпус экспертов и формирование консенсуса. Общественное здоровье и здравоохранение. 2019;4(64):32–37. [Kubryak OV, Krivoshey IV, Kriklenko EA. [Study of human posture using a force platform (stabilometry): the Russian corps of experts and consensus-building]. Public Health and Health Care. 2019;4(64):32–37. Russian.]
7. Arksey H, O'Malley L. Scoping Studies: Towards a Methodological Framework. International Journal of Social Research Methodology. 2005;8(1):19–32. doi: 10.1080/1364557032000119616.
8. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. Implement Sci. 2010;5:69. doi: 10.1186/1748-5908-5-69.
9. Khasnis A, Gokula RM. Romberg's test. J Postgrad Med. 2003;49(2):169–172.
10. Romberg MH. A manual of the nervous diseases of man [Internet]. London: Sydenham Society; 1853. 392 p. Available from: <https://archive.org/details/cu31924012512087>.
11. Магнус Р. Установка тела: Экспериментально-физиологические исследования отдельных определяющих установку тела рефлексов, их взаимных влияний и их расстройств: пер. с нем. И.Г. Бауэр, Н.Н. Бенуа, К.Г. Лебен-трау. Л.; М.: Издательство Академии Наук СССР; 1962. 630 с. [Magnus R. [Körperstellung. Experimentell-physiologische Untersuchungen über die einzelnen bei der Körperstellung in Tätigkeit tretenden Reflexe, über ihr Zusammenwirken und ihre Störungen]. 1<sup>st</sup> ed. Berlin: Julius Springer; 1924. 756 p. German.]
12. Schiller F. Venerly, the spinal cord, and tabes dorsalis before Romberg: the contribution of Ernst Horn. J Nerv Ment Dis. 1976;163(1):1–9. doi: 10.1097/00005053-197607000-00001.
13. Lanska DJ, Goetz CG. Romberg's sign: development, adoption, and adaptation in the 19<sup>th</sup> century. Neurology. 2000;55(8):1201–1206. doi: 10.1212/wnl.55.8.1201.
14. Sherrington CS. The Integrative Action of the Nervous System [Internet]. New York: Scribner; 1906. Available from: <https://archive.org/details/integrativeactio00sher/page/n5/mode/2up>.
15. Сеченов ИМ. Элементы мысли [Интернет]. Вестник Европы. 1878. Доступно на: <https://www.prlib.ru/item/323369>. [Sechenov IM. Elements of thought [Internet]. Herald of Europe. 1878. Russian. Available from: <https://www.prlib.ru/item/323369>.]
16. Koh M, Markovich B. Neuroanatomy, Spinocerebellar Dorsal Tract [Internet]. Updated 2022 Aug 15. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556013/>.



17. Paillard T, Noé F. Techniques and Methods for Testing the Postural Function in Healthy and Pathological Subjects. *Biomed Res Int.* 2015;2015:891390. doi: 10.1155/2015/891390.
18. Curthoys IS. Concepts and Physiological Aspects of the Otolith Organ in Relation to Electrical Stimulation. *Audiol Neurootol.* 2020;25(1–2):25–34. doi: 10.1159/000502712.
19. von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, Fife T, Imai T, Nuti D, Newman-Toker D. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria Consensus document of the Committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).* 2017;68(6):349–360. English, Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2017.02.007.
20. Tsutsumi T, Murakami M, Kawaiishi J, Chida W, Fukuoka Y, Watanabe K. Postural stability during visual stimulation and the contribution from the vestibular apparatus. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(4):464–471. doi: 10.3109/00016480903292718.
21. Horlings CG, Küng UM, Honegger F, Van Engelen BG, Van Alfen N, Bloem BR, Allum JH. Vestibular and proprioceptive influences on trunk movements during quiet standing. *Neuroscience.* 2009;161(3):904–914. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.04.005.
22. Nashner LM. Computerized dynamic posturography: clinical applications. Part IV: Posturographic testing. In: Jacobson GP, Newman CW, Kartush JM, eds. *Handbook of Balance Function Testing.* St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 1993. p. 308–334.
23. Horak FB, Nashner LM, Diener HC. Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss. *Exp Brain Res.* 1990;82(1):167–177. doi: 10.1007/BF00230848.
24. Paulus WM, Straube A, Brandt T. Visual stabilization of posture. Physiological stimulus characteristics and clinical aspects. *Brain.* 1984;107(Pt 4):1143–1163. doi: 10.1093/brain/107.4.1143.
25. Sánchez-González MC, Gutiérrez-Sánchez E, Elena PP, Ruiz-Molinero C, Pérez-Cabezas V, Jiménez-Rejano JJ, Rebollo-Salas M. Visual Binocular Disorders and Their Relationship with Baropodometric Parameters: A Cross-Association Study. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6834591. doi: 10.1155/2020/6834591.
26. Adachi S, Yuki K, Awano-Tanabe S, Ono T, Murata H, Asaoka R, Tsubota K. Factors associated with the occurrence of a fall in subjects with primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):213. doi: 10.1186/s12886-017-0613-1.
27. Sasaki O, Usami S, Gagey PM, Martinerie J, Le Van Quyen M, Arranz P. Role of visual input in nonlinear postural control system. *Exp Brain Res.* 2002;147(1):1–7. doi: 10.1007/s00221-002-1170-1.
28. Matsuo T, Yabuki A, Hasebe K, Shira YH, Imai S, Ohtsuki H. Postural stability changes during the prism adaptation test in patients with intermittent and constant exotropia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6341–6347. doi: 10.1167/iovs.10-5840.
29. Havas JD, Haggard P, Gomi H, Bestmann S, Ikegaya Y, Hagura N. Intermanual transfer of visuomotor learning is facilitated by a cognitive strategy [Internet]. *BioRxiv.* 2021 Oct 13. doi: 10.1101/2021.10.12.4646030.
30. Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord.* 2017;10(1):1–17. doi: 10.14802/jmd.16062.
31. Wang L, Mruczek RE, Arcaro MJ, Kastner S. Probabilistic Maps of Visual Topography in Human Cortex. *Cereb Cortex.* 2015;25(10):3911–3931. doi: 10.1093/cercor/bhu277.
32. Kim SY, Cho YS, Kim JS, Koo JW. Association between Bone Metabolism and Vestibular Problems in the Modified Romberg Test: Data from the 2009–2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Med.* 2020;9(8):2415. doi: 10.3390/jcm9082415.
33. Briggs RC, Gossman MR, Birch R, Drews JE, Shaddeau SA. Balance performance among noninstitutionalized elderly women. *Phys Ther.* 1989;69(9):748–756. doi: 10.1093/ptj/69.9.748.
34. Ortuño-Cortés MA, Martín-Sanz E, Barona-de Guzmán R. Posturografía estática frente a pruebas clínicas en ancianos con vestibulopatía [Static posturography versus clinical tests in elderly people with vestibular pathology]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2008;59(7):334–340. Spanish.
35. Gschwind YJ, Kressig RW, Lacroix A, Muehlbauer T, Pfenninger B, Granacher U. A best practice fall prevention exercise program to improve balance, strength/power, and psychosocial health in older adults: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2013;13:105. doi: 10.1186/1471-2318-13-105.
36. Findlay GF, Balain B, Trivedi JM, Jaffray DC. Does walking change the Romberg sign? *Eur Spine J.* 2009;18(10):1528–1531. doi: 10.1007/s00586-009-1008-7.
37. Mkorombindo T, Glassman SD, Gum JL, Brown ME, Daniels CL, Carreon LY. Quantitative Romberg using a force plate: an objective measure for cervical myelopathy. *Spine J.* 2022;22(4):535–541. doi: 10.1016/j.spinee.2021.10.001.
38. Лиленко СВ, Зайцева ОВ, Кириченко ИМ, Морозова СВ, Свистушкин ВМ, ред. Головокружение (периферическое): Клинические рекомендации. М.; СПб.; 2014. [Lilenko SV, Zaytseva OV, Kirichenko IM, Morozova SV, Svis-tushkin VM, eds. [Peripheral dizziness: clinical guidelines]. Moscow; Saint Petersburg; 2014. Russian.]
39. Bellicha A, Giroux C, Ciangura C, Menoux D, Thoumie P, Oppert JM, Portero P. Vertical Jump on a Force Plate for Assessing Muscle Strength and Power in Women With Severe Obesity: Reliability, Validity, and Relations With Body Composition. *J Strength Cond Res.* 2022;36(1):75–81. doi: 10.1519/JSC.0000000000003432.
40. Terekhov Y. Stabilometry as a diagnostic tool in clinical medicine. *Can Med Assoc J.* 1976;115(7):631–633.
41. Крикленко ЕА, Кубряк ОВ. Анализ научной области на примере исследования российских патентов. Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены. 2018;4(146):229–249. doi: 10.14515/monitoring.2018.4.12. [Kriklenko EA, Kubryak OV. [Analyzing an academic field: the case of Russian patents]. *Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes.* 2018;4(146):229–249. Russian. doi: 10.14515/monitoring.2018.4.12.]
42. Nashner LM. Vestibular postural control model. *Kybernetik.* 1972;10(2):106–110. doi: 10.1007/BF00292236.
43. Black FO. What can posturography tell us about vestibular function? *Ann N Y Acad Sci.* 2001;942:446–464. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03765.x.
44. Vanicek N, King SA, Gohil R, Chetter IC, Coughlin PA. Computerized dynamic posturography for postural control assessment in patients with intermittent claudication. *J Vis Exp.* 2013;(82):e51077. doi: 10.3791/51077.
45. Versino M, Mandalà M, Colnaghi S, Ricci G, Faralli M, Ramat S. The integration of multisensory motion stimuli is impaired in vestibular migraine patients. *J Neurol.* 2020;267(10):2842–2850. doi: 10.1007/s00415-020-09905-1.
46. Pavlou M, Quinn C, Murray K, Spyridakou C, Faldon M, Bronstein AM. The effect of repeated visual motion stimuli on visual dependence and postural control in normal subjects. *Gait Posture.* 2011;33(1):113–118. doi: 10.1016/j.gaitpost.2010.10.085.
47. Luo H, Wang X, Fan M, Deng L, Jian C, Wei M, Luo J. The Effect of Visual Stimuli on Stability and Complexity of Postural Control. *Front Neurol.* 2018;9:48. doi: 10.3389/fneur.2018.00048.
48. Пальчун ВТ, Лучихин ЛА, Патрин АФ, авторы; Второй Московский Ордена Ленина Государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова, заявитель. Способ диагностики скрытых вестибулярных расстройств. Пат. 1126285 Рос. Федерация. Опубл. 30.11.1984. [Pal'chun VT, Luchikhin LA, Patrin AF, inventors; Vtoroy Moskovskiy Ordena Lenina Gosudarstvennyy meditsinskiy institut im. N.I. Pirogova, applicant. The latent vestibular disorders assessment method. Russian Federation patent 1126285. 1984 Nov 30.]
49. Balestrucci P, Daprati E, Lacquaniti F, Maffei V. Effects of visual motion consistent or inconsistent with gravity on postural sway. *Exp Brain Res.* 2017;235(7):1999–2010. doi: 10.1007/s00221-017-4942-3.
50. Winter DA, Patla AE, Ishac M, Gage WH. Motor mechanisms of balance during quiet standing.





- J Electromyogr Kinesiol. 2003;13(1):49–56. doi: 10.1016/s1050-6411(02)00085-8.
51. Morasso P, Cherif A, Zenzeri J. Quiet standing: The Single Inverted Pendulum model is not so bad after all. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213870. doi: 10.1371/journal.pone.0213870.
52. Ivanenko Y, Gurfinkel VS. Human Postural Control. *Front Neurosci*. 2018;12:171. doi: 10.3389/fnins.2018.00171.
53. Sato Y, Funato T, Yanagihara D, Sato Y, Aoi S, Fujiki S, Nakano K, Tsuchiya K. Measuring body sway of bipedally standing rat and quantitative evaluation of its postural control. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:5311–5314. doi: 10.1109/EMBC.2015.7319590.
54. Feldman AG. Referent control of action and perception: challenging conventional theories in behavioral neuroscience. New York: Springer; 2015. 244 p. doi: 10.1007/978-1-4939-2736-4.
55. Feldman AG. The Relationship Between Postural and Movement Stability. *Adv Exp Med Biol*. 2016;957:105–120. doi: 10.1007/978-3-319-47313-0\_6.
56. Gelfand IM, Latash ML. On the problem of adequate language in motor control. *Motor Control*. 1998;2(4):306–313. doi: 10.1123/mcj.2.4.306.
57. Latash ML, Levin MF, Scholz JP, Schöner G. Motor control theories and their applications. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(6):382–392.
58. Левик ЮС. Исследования в космосе и новые концепции в физиологии движений. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2020;54(6):80–91. doi: 10.21687/0233-528X-2020-54-6-80-91. [Levik YuS. [Space researches and new concepts in the physiology of movements]. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2020;54(6):80–91. Russian. doi: 10.21687/0233-528X-2020-54-6-80-91.]
59. Li KY. Examining contemporary motor control theories from the perspective of degrees of freedom. *Aust Occup Ther J*. 2013;60(2):138–143. doi: 10.1111/1440-1630.12009.
60. Liu Q, Nakahira Y, Liang Z, Mohideen A, Dai A, Choi SH, Pan A, Ho DM, Doyle JC. WheelCon: A Wheel Control-Based Gaming Platform for Studying Human Sensorimotor Control. *J Vis Exp*. 2020;(162). doi: 10.37971/61092.
61. Aeels J, Kelly LA, Yoshitake Y, Cresswell AG. Fine-wire recordings of flexor hallucis brevis motor units up to maximal voluntary contraction reveal a flexible, nonrigid mechanism for force control. *J Neurophysiol*. 2020;123(5):1766–1774. doi: 10.1152/jn.00023.2020.
62. Moyne-Bressand S, Dhieux C, Decherchi P, Dousset E. Effectiveness of Foot Biomechanical Orthoses to Relieve Patients' Knee Pain: Changes in Neural Strategy After 9 Weeks of Treatment. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(6):1194–1204. doi: 10.1053/jjfas.2017.05.032.
63. Forbes J, Cronovich H. Romberg Test [Internet]. Updated 2022 Jul 29. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563187/>.
64. Cohen HS, Sangi-Haghighi H. Differences in Responses on the Modified Clinical Test of Sensory Interaction and Balance on Medium Firm and Medium Density Foam in Healthy Controls and Patients with Vestibular Disorders. *Biomed Hub*. 2020;5(1):1548–1555. doi: 10.1159/000507180.
65. Morioka S, Okita M, Takata Y, Miyamoto S, Itaba H. Effects of Changes of Foot Position on Romberg's Quotient of Postural Sway and Leg Muscles Electromyographic Activities in Standing. *J Jpn Phys Ther Assoc*. 2000;3(1):17–20. doi: 10.1298/jjpta.3.17.
66. Гусева АЛ, Пальчун ВТ. Хроническое головокружение: подходы к диагностике и лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):131–137. [Guseva AL, Pal'chun VT. [Clinical diagnosis and treatment of chronic dizziness]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatrics named after S.S. Korsakov]. 2020;120(12):131–137. Russian. doi: 10.17116/jnevro2020120121131.]
67. Strupp M, Brandt T. Diagnose und aktuelle Therapie von Schwindelsyndromen [Diagnosis and current therapy of vestibular syndromes]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(23):1698–1710. German. doi: 10.1055/s-0042-117336.
68. Fujimoto C, Egami N, Kinoshita M, Sugawara K, Yamasoba T, Iwasaki S. Factors affecting postural instability in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(5):759–765. doi: 10.1177/0194599813501625.
69. Shim DB, Song MH, Park HJ. Typical sensory organization test findings and clinical implication in acute vestibular neuritis. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(5):916–921. doi: 10.1016/j.anl.2017.11.018.
70. Quinn L, Kegelmeier D, Kloos A, Rao AK, Busse M, Fritz NE. Clinical recommendations to guide physical therapy practice for Huntington disease. *Neurology*. 2020;94(5):217–228. doi: 10.1212/WNL.0000000000008887.
71. Toosizadeh N, Mohler J, Armstrong DG, Talal TK, Najafi B. The influence of diabetic peripheral neuropathy on local postural muscle and central sensory feedback balance control. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135255. doi: 10.1371/journal.pone.0135255.
72. Helmchen C, Kirchoff JB, Göttlich M, Sprenger A. Postural Ataxia in Cerebellar Downbeat Nystagmus: Its Relation to Visual, Proprioceptive and Vestibular Signals and Cerebellar Atrophy. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168808. doi: 10.1371/journal.pone.0168808.
73. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Гехт АБ, ред. *Неврология: Национальное руководство*. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 688 с. [Gusev EI, Kononov AN, Gekht AB, eds. [Neurology: state manual. Brief edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 688 p. Russian.]
74. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129–2170. doi: 10.1002/mds.22340.
75. Ackroyd RS, Finnegan JA, Green SH. Friedrich's ataxia. A clinical review with neurophysiological and echocardiographic findings. *Arch Dis Child*. 1984;59(3):217–221. doi: 10.1136/ad.59.3.217.
76. Błaszczyk JW, Orawiec R. Assessment of postural control in patients with Parkinson's disease: sway ratio analysis. *Hum Mov Sci*. 2011;30(2):396–404. doi: 10.1016/j.humov.2010.07.017.
77. Еремушкин МА, Стяжкина ЕМ, Чесникова ЕИ, Марченкова ЛА, Гусарова СА. Эффективность реабилитации после компрессионных переломов позвонков на фоне остеопороза. *Вестник восстановительной медицины*. 2019;1(89):42–45. [Eremushkin MA, Styazhkina EM, Chesnikova EI, Marchenkova LA, Gusarova SA. [Efficiency of the rehabilitation after spinal compression fractures on the background of an osteoporosis]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019;1(89):42–45. Russian.]
78. Goliwas M, Kocur P, Furmaniuk L, Majchrzycki M, Wiernicka M, Lewandowski J. Effects of sensorimotor foot training on the symmetry of weight distribution on the lower extremities of patients in the chronic phase after stroke. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(9):2925–2930. doi: 10.1589/jpts.27.2925.
79. Řezaninová J, Hrazdira L, Moc Králová D, Svoboda Z, Benaroya A. Advanced conservative treatment of complete acute rupture of the lateral ankle ligaments: Verifying by stabilometry. *Foot Ankle Surg*. 2018;24(1):65–70. doi: 10.1016/j.fas.2016.12.001.
80. Ani KU, Ibikunle PO, Nwosu CC, Ani NC. Are the Current Balance Screening Tests in Dance Medicine Specific Enough for Tracking the Effectiveness of Balance-Related Injury Rehabilitation in Dancers? A Scoping Review. *J Dance Med Sci*. 2021;25(4):217–230. doi: 10.12678/1089-313X.121521a.
81. Котов СВ, Егорова ЮВ, Исакова ЕВ. Эффективность комплексной программы с биологической обратной связью по опорной реакции в восстановительном периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12–2):20–25. [Kotov SV, Egorova YuV, Isakova EV. [Efficiency



- of a comprehensive program with biological feedback on support reaction in the restoring period of stroke]. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatrics named after S.S. Korsakov]. 2021;121(12–2):20–25. Russian. doi: 10.17116/jnevro202112112220.]
82. Simon A, Rupp T, Hoenig T, Vettorazzi E, Ameling M, Rolvien T. Evaluation of postural stability in patients screened for osteoporosis: A retrospective study of 1086 cases. *Gait Posture*. 2021;88:304–310. doi: 10.1016/j.gaitpost.2021.06.013.
83. McKeon PO, Hertel J. Systematic review of postural control and lateral ankle instability, part I: can deficits be detected with instrumented testing. *J Athl Train*. 2008;43(3):293–304. doi: 10.4085/1062-6050-43.3.293.
84. Mendy A, Vieira ER, Albatineh AN, Nnadi AK, Lowry D, Gasana J. Low bone mineral density is associated with balance and hearing impairments. *Ann Epidemiol*. 2014;24(1):58–62. doi: 10.1016/j.annepidem.2013.10.012.
85. Berk E, Koca TT, Güzelsoy SS, Nacitarhan V, Demirel A. Evaluation of the relationship between osteoporosis, balance, fall risk, and audiological parameters. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):3261–3268. doi: 10.1007/s10067-019-04655-6.
86. Guigou C, Toupet M, Delemps B, Heuschen S, Aho S, Bozorg Grayeli A. Effect of Rotating Auditory Scene on Postural Control in Normal Subjects, Patients With Bilateral Vestibulopathy, Unilateral, or Bilateral Cochlear Implants. *Front Neurol*. 2018;9:972. doi: 10.3389/fneur.2018.00972.
87. Tsukamoto HF, de Souza Pinho Costa V, da Silva Junior RA, Pelosi GG, Marchiori LL, Vaz CR, Fernandes KB. Effectiveness of a Vestibular Rehabilitation Protocol to Improve the Health-Related Quality of Life and Postural Balance in Patients with Vertigo. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015;19(3):238–247. doi: 10.1055/s-0035-1547523.

## The Romberg's sign: from walking in the dark to tests on the force plate

A.I. Mezenchuk<sup>1</sup> • O.V. Kubryak<sup>1</sup>

A quantitative assessment of stability (body balance, equilibrium) and sensory support of the upright position, with identification of the "contributions" from various sensory systems, is the basis for the force plate tests similar to the Romberg's test. The purpose of this paper is to describe the Romberg's test evolution from its introduction to objective quantitative force plate tests (stabilometry) in the context of studies into the sensory support of the upright position in humans. The use of force plates for quantitative characterization of the body balance in the upright position with changing sensory conditions has added a higher sensitivity and accuracy to this assessment, providing for a more precise differentiation of various conditions. The tests originating from the Romberg's one but performed on a force plate can be considered as a quantitative investigation into the functioning of the sensory systems participating in the support of the upright position, as well as a tool for the assessment of their isolated contributions and central integration. The value of such tests for

clinical medicine is related to a higher level of verification of the body balance abnormalities in various disorders, with an improvement of diagnosis and potential for differential diagnosis. With these assessments being non-invasive, it is feasible to use them for evaluation of changes of the upright equilibrium over time under treatment and rehabilitation procedures in neurology, traumatology and orthopedics, otolaryngology, sports medicine and other areas.

**Key words:** Romberg's sign, Romberg's test, force plate, sensory organization test, stabilometry, postural balance

**For citation:** Mezenchuk AI, Kubryak OV. The Romberg's sign: from walking in the dark to tests on the force plate. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(5):335–347. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-040.

Received 2 February 2022; revised 25 October 2022; accepted 31 October 2022; published online 16 November 2022

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contribution

A.I. Mezenchuk, literature search and analysis, text writing, preparation of the illustrations; O.V. Kubryak, the paper concept and design, literature search and analysis, text writing and editing, preparation of the illustrations. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

### Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Alexander Chistousov for his assistance in the preparation of the figure #5, which had been planned as a version of simplified graphic synthesis of the information from various sources.

**Anastasia I. Mezenchuk** – Laboratorian, Laboratory of Human Physiology Functional State<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-456X>  
✉ Ul. Baltiyskaya 8, Moscow, 125315, Russian Federation. Tel.: +7 (985) 952 38 02; +7 (495) 601 22 45. E-mail: o.mezenchuk@nphys.ru

**Oleg V. Kubryak** – Doctor of Biol. Sci., Head of Laboratory of Human Physiology Functional State<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7296-5280>. E-mail: o.kubryak@nphys.ru

<sup>1</sup>Research Institute of Normal Physiology named after P.K. Anokhin, ul. Baltiyskaya 8, Moscow, 125315, Russian Federation



Журнал  
«Альманах клинической медицины»  
доступен на сайте:

[almclinmed.ru](http://almclinmed.ru)

#### Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

#### Возможности для авторов:

- ознакомиться с планом выпусков журнала на год и выбрать тематический номер для подачи рукописи
- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью в выбранный номер через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них в личном кабинете

