

## **ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ И МИОПАТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ**

**Команцев В. Н., Скрипченко Н. В., Сосина Е. С., Климкин А. В.**

*ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия (197022, СПб., ул. Проф. Попова, дом 9), e-mail: niidi@niidi.ru*

В обзоре представлены данные иностранной и отечественной литературы последних 28 лет, посвященные диагностике, клиническим проявлениям, критериям постановки диагноза, течению и лечению полинейропатии и миопатии критических состояний (ПМКС) у взрослых и детей. Развитие ПМКС приводит к увеличению сроков нахождения пациентов на ИВЛ, длительной реабилитации, формированию тяжелых последствий, снижению качества жизни, повышению смертности. Основными патологическими механизмами развития ПМКС являются: нарушение электровозбудимости тканей, микроциркуляции, гипергликемия, активация протеолиза, митохондриальная дисфункция, оксидантный стресс, продукция провоспалительных цитокинов. Ранняя диагностика, включая клинические критерии (приобретенной в отделении интенсивной терапии мышечной слабости, полинейропатии, миопатии), электронейромиографию, данные биопсии, позволяет корректировать тактику терапии пациентов для предупреждения или минимизации проявлений ПМКС. Исследования ПМКС у детей при инфекционной патологии представлены в единичных публикациях и нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: критическое состояние, полинейропатия критических состояний, миопатия критических состояний, электронейромиография.

## **CRITICAL ILLNESS NEUROPATHY AND A MYOPATHY AT ADULTS AND CHILDREN: DIAGNOSTICS, CLINICAL MANIFESTATIONS, PREDICTOR OF COURSE, TREATMENT**

**Komantsev V. N., Skripchenko N. V., Sosina E. S., Klimkin A. V.**

*St. Petersburg, Russia (197022. St. Petersburg, prof. Popov str., 9).*

In the review are submitted data foreign and domestic literature of the last 28 years devoted to diagnostics, clinical manifestations, criteria of the diagnostic, a course and treatment of critical illness neuropathy and myopathy (CINM) at adults and children. The CINM leads to increase the duration of mechanical ventilation, long time rehabilitation, severe follow-up, reduced quality of life, increased mortality. The main pathological mechanisms of CINM are: violation of cell membrane excitability, disturbances of microcirculation, hyperglycemia, proteolysis activation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, production pro-inflammatory cytokines. Early diagnostics, including clinical criteria (intensive care unit-acquired weakness, critical illness polyneuropathy, critical illness myopathy), data of electroneuromyography, muscle (and nerve) biopsies allows to correct tactics of therapy of patients for the prevention or minimization of CINM. Investigation of CINM at children with infectious pathology are presented in a small amount of publications and need further studying.

Key words: critically ill, critical illness polyneuropathy, critical illness myopathy, electroneuromyography.

**Введение.** Поражение нервно-мышечной системы при развитии критического состояния проявляется общей мышечной слабостью и гипотрофией мышц и обозначается как приобретенная в отделении интенсивной терапии (ОИТ) мышечная слабость (ПОРИТМС, intensive care unit-acquired weakness, ICUAW), которая может быть обусловлена поражением периферических нервов, мышц, нарушением нервно-мышечной проводимости при отсутствии иной причины, кроме самого критического состояния). После описания С. Болтоном [9] поражения периферической нервной системы (ПНС) при критических

состояниях как полинейропатии критического состояния (ПКС), ее клинические, морфологические и нейрофизиологические проявления достаточно изучены у взрослых. Кроме того, при критических состояниях кроме ПНС было выявлено сочетанное либо изолированное поражение и мышц, которое стали именовать как миопатию критического состояния (МКС) [28]. В отечественной литературе публикации по ПМКС единичны и представлены только в последние годы [1]. В настоящее время при наличии достаточных обзоров и публикаций клинических наблюдений по ПНКС и МКС (ПМКС) взрослых пациентов аналогичные исследования у детей, включая инфекционную патологию, носят эпизодический характер [3, 26]. Предпринятый обзор позволяет представить полную картину состояния проблемы ПМКС, послужит основанием для разработки обоснованных направлений дальнейшего изучения этой актуальной проблемы.

**Определение, эпидемиология и этиология.** Полинейропатия критических состояний – это острая аксональная сенсорно-моторная полинейропатия с мышечной слабостью в конечностях, возникающая у пациентов, длительно находящихся в отделениях интенсивной терапии в критическом состоянии (более 7 дней) с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), при развивающейся полиорганной недостаточности, сепсисе и чаще проявляющаяся с возникновением проблем при отключении от ИВЛ при отсутствии сердечно-сосудистой и легочной патологии [10, 15]. В 30 % случаев ПКС сочетается с миопатией критических состояний. Миопатия критических состояний – острая миопатия с выраженностью клинических проявлений от незначительных функциональных нарушений до грубой миопатии и по структурным показателям – от нормальной гистологической картины до поражения мышц с атрофией и некрозом [10, 15].

Впервые полинейропатия критических состояний была описана С. Bolton и коллегами еще в 1984 году, хотя единичные случаи ПКС упоминались уже в конце 19 века. Позже нейрофизиологические и морфологические исследования показали, что при критическом состоянии первично могут поражаться мышцы в виде нарушения цитоархитектоники и развития некроза мышечных волокон – «миопатия критического состояния» [28]. В дальнейшем клинические и нейрофизиологические исследования показали, что развитие полинейропатии может сочетаться с первично-мышечным поражением и дает основание говорить о «полинейромиопатии критических состояний» [6]. Изолированные полинейропатии критических состояний и изолированные миопатии критических состояний развиваются в 70 % поражения нервно-мышечной системы (в соотношении 1:1), а сочетание полинейропатии и миопатии в 30 % случаях [22]. Частота встречаемости ПМКС, по данным зарубежной литературы, в зависимости от нозологии, ведущей к развитию критического

состояния (КС), составляет: 7 % у пациентов после пересадки органов, 33 % у пациентов, находящихся в астматическом статусе, 60 % у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, 50–70 % у пациентов с сепсисом или синдромом системного воспалительного ответа [27], 100 % у пациентов с полиорганной недостаточностью [22].

В значительной степени на развитие ПМКС влияет длительность пребывания на ИВЛ и составляет: 25–33 % (по клиническим данным) и у 58 % (по электронейромиографическим (ЭНМГ) данным) у пациентов, находящихся на ИВЛ 4–7 дней [25], 68 % у пациентов, находящихся на ИВЛ более 7 суток, 100 % у пациентов, находящихся на ИВЛ более 4 недель. К факторам риска развития ПМКС относят: пожилой возраст, женский пол, лечение кортикостероидами и аминогликозидами, гипоксию и гипотензию, гипертермию, гипергликемию, гипоальбуминемию, парентеральное питание. Частота встречаемости полинейропатии критического состояния у детей меньше, чем у взрослых, вследствие значительно меньшей частоты развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в педиатрических, нежели во взрослых отделениях интенсивной терапии, и составляет 1,7 % [5]. ПНКС описана в одном исследовании у 5 и в другом – у 20 детей в возрасте от 2 до 17 лет, включая ребенка с менингококковой инфекцией [24, 26].

**Клинические проявления.** Поражение ПНС в КС имеет типичные клинические признаки. Поражение ПНС ограничивается нервами конечностей, краниальные нервы, как правило, остаются интактными. Расстройства чувствительной сферы клиническими приемами не определяются в условиях КС пациентов, но хорошо диагностируются нейрофизиологически. Со стороны двигательной сферы отмечается снижение мышечного тонуса, отсутствие рефлекторной двигательной активности в ответ на болевые стимулы при сохранности, в ряде случаев, мимических проявлений. При длительном нахождении на ИВЛ (более 10 дней) отмечаются гипотрофии мышц, с преобладанием в дистальных отделах конечностей. Распространенность поражения нервов, включая диафрагмальный нерв, приводит к развитию дыхательной недостаточности, вследствие пареза дыхательной мускулатуры, и является преградой для снятия в дальнейшем больных с ИВЛ. Критерием затрудненности снятия больного с ИВЛ считается невозможность больного поддерживать самостоятельное дыхание в течение 24–48 часов [16]. Пациенты детского возраста с генерализованными бактериальными инфекциями, осложнившимися сепсисом с синдромом полиорганной недостаточности, имеют схожие со взрослыми пациентами полинейропатии критических состояний, клинически проявляющиеся слабостью мышц конечностей и также электрофизиологическими признаками полинейропатии [3]. Присоединение к ПНКС поражения мышц (миопатии) значительно ухудшает состояние пациентов и формирует тип

поражения, который обозначается как полинейропатия-миопатия КС. В клинической картине к поражениям дистальных отделов конечностей вследствие ПНКС присоединятся парезы проксимальной группы мышц вследствие первично-мышечного страдания. Однако поражение проксимальной группы мышц конечностей возможно и при ПКС.

**Методы диагностики.** Диагностическими критериями ПМКС состояния являются: (1) наличие критического состояния (сепсис, полиорганная недостаточность, синдром системного воспалительного ответа); (2) затрудненность отлучения от ИВЛ после исключения причин, обусловленных патологией сердца и легких; (3) слабость мышц конечностей; (4) отсутствие глубоких сухожильных рефлексов. Диагностика ПМКС осуществляется при помощи шкалы MRC (Medical Research Council). ПМКС диагностируется при оценке <48 баллов, оценки уровня креатинфосфокиназы (не повышается при отсутствии некроза, либо при негомогенном мышечном некрозе). По данным электронейромиографии ПКС является сенсо-моторной аксональной полинейропатией [7], однако, чистые сенсорные и чистые моторные формы были также описаны [28]. Первые изменения на ЭНМГ могут появиться на 2–5 день болезни и проявляются снижением амплитуды ответов. Скорость проведения импульса по нервным волокнам не изменяется [20], однако, необходимо учитывать комплекс нейрофизиологических показателей проводимости для подтверждения невралного уровня поражения [3]. Изменения на игольчатой электромиографии (наличие положительных острых волн, потенциалов фибрилляций) появляются только на 2–3 неделе заболевания [22, 27]. Снижение амплитуды на 2 и более сигмы от нормальных средних значений является достоверным показателем ПМКС. N. J. Witt и соавторы (1991) предложили использовать *индекс функции нерва (ИФН)* (Nerve functional index), который позволяет характеризовать степень вовлечения ПНС в патологический процесс по ЭНМГ показателям амплитуд моторных и сенсорных ответов, интегрированных с проявлениями денервационной активности мышц [27]. ИФН представляет собой средний показатель в процентах значений амплитуд от нижней границы нормы и выраженности денервационной активности, рассчитанной для каждого нерва с учетом возраста и пола. Биопсия нервных волокон показывает гибель аксонов, преимущественно в дистальных отделах по сравнению с проксимальными. Воспалительные проявления в участках гибели аксонов отсутствуют [29]. Биопсия мышц выявляет неспецифические проявления в виде атрофии мышечных волокон II типа, а также обычно атрофию волокон I типа и некроз мышечных волокон. Иммуногистохимически и при электронной микроскопии показано разрушение миофиламентов миозина [29]. Комплексная диагностика поражения нервно-мышечной

системы при развитии критического состояния может быть дифференцированной с выделением ПКС и МКС и недифференцированной, которая определяет состояние как ПОРИТМС. Диагностические критерии ПОРИТМС, ПКС, МКС, включающие комплекс клинических, нейрофизиологических и гистологических параметров, приняты на конференции в Брюсселе [21].

Критерии ПОРИТМС. 1. Генерализованная мышечная слабость, развившаяся после начала критического состояния. 2. Мышечная слабость диффузная (одинаково вовлекаются как проксимальные, так и дистальные группы мышц), симметричная, вялые парезы, обычно без вовлечения черепных нервов. 3. Сумма баллов по MRC < 48 или усредненная сумма баллов по MRC < 4, выявленная дважды с интервалом более 24 ч. 4. Затрудненность отлучения от ИВЛ. 5. Отсутствие других причин нервно-мышечных нарушений. Для постановки диагноза необходимы 1, 2, 3 или 4, 5 критерии.

Критерии ПКС. 1. Соответствие критериям ПОРИТМС. 2. Амплитуда суммарного потенциала действия мышцы меньше 80 % нижней границы нормы для двух и более нервов. 3. Амплитуда потенциала действия сенсорного нерва меньше 80 % нижней границы нормы для двух и более нервов. 4. Нормальная или почти нормальная скорость проведения импульса без блока проведения. 5. Отсутствует декремент при ритмической стимуляции.

Критерии МКС. 1. Соответствие критериям ПОРИТМС. 2. Амплитуда потенциала действия сенсорного нерва не менее 80 % нижней границы нормы для двух и более нервов. 3. Игольчатая электромиография в двух и более группах мышц выявляет короткие, низкоамплитудные потенциалы двигательных единиц с ранним или нормальным феноменом рекрутирования, а также наличием или отсутствием потенциалов фибрилляций. 4. Снижение электровозбудимости при прямой стимуляции мышц (отношение мышца/нерв более 0,5) в двух и более группах мышц [17]. 5. Гистологические признаки миопатии.

Критерии вероятностного развития МКС: (I) 1, 2, 3 или 4; или (II) 1 и 5 критерии. Критерии убедительного развития МКС: (I) 1, 2, 3 или (II) 4, 5 критерии.

**Течение и прогноз.** При успешном лечении первичного заболевания, полиорганной недостаточности, сепсиса прогноз при ПМКС хороший. Однако при тяжелых ПМКС восстановление занимает недели в умеренных случаях и месяцы, а иногда и годы [1]. В течении ПМКС выделяют три стадии: развития, стабилизации и регресса. В начале заболевания выраженность ПМКС прогрессирует, но к 4–8 суткам отмечается переход в стадию стабилизации. Внутрибольничный показатель летальности у пациентов с ПМКС выше, чем без ПМКС (84 % против 56,5 %,  $p=0.01$ ) [10]. Летальность в ОИТ в 3,5 раза выше для пациентов с ПМКС против пациентов вне ОИТ. Прогноз восстановления пациентов с МКС более благоприятный, чем с ПКС. Исследование при ПМКС показало, что пациенты с

МКС восстанавливались в течение 6 месяцев, тогда как с ПКС восстанавливались намного дольше, либо оставались инвалидами, а также имели показатель смертности выше, чем при МКС [11]. Полное восстановление утраченных функций в среднем наблюдается у 30,2 % пациентов. У 25 % пациентов длительно, либо пожизненно наблюдались выраженные функциональные нарушения в виде тетрапареза, параплегии, выраженной слабости дыхательной мускулатуры (вплоть до ИВЛ), мышечной атрофии, болезненной гиперестезии. Средняя летальность пациентов составляет 29,7 % (диапазон 0–70 %). По данным S. Williams с соавторами, прогноз восстановления у детей после ПМКС такой же, как и у взрослых – длительное восстановление от нескольких недель и до месяцев. Глубокая слабость повышает летальность у детей от сепсиса и ССВО, а также является причиной значительной долгосрочной инвалидности [24].

**Патогенез.** В настоящее время каскад патофизиологических процессов развития ПКС и МКС является весьма сложным и не ясным. В начале критического состояния медиаторы системного воспаления вызывают каскад патологических реакций, что приводит к развитию ПМКС несколькими параллельными путями. К основным патологическим механизмам развития ПМКС относят: нарушение электровозбудимости тканей, микроциркуляции, гипергликемия, активация протеолиза, митохондриальная дисфункция, оксидантный стресс, продукция провоспалительных цитокинов. С. Bolton и его коллеги предложили гипотезу о микроциркуляторных нарушениях в эндоневрии, которые являются определяющими в развитии полинейропатии. При ПКС это может быть опосредовано повышенной экспрессией E-селектина в эндотелии сосудов периферических нервов, индуцированной провоспалительными цитокинами. Более того, цитокины, синтезирующиеся при сепсисе, обладают гистамин подобными свойствами, которые могут повышать проницаемость капилляров [8]. Гипергликемия также может привести к нарушению микроциркуляции в эндоневрии периферических нервов. Теория снижения активности факторов роста нерва предполагает дефицит аксонального транспорта с последующей аксонопатией. Иммунологическая теория объясняет развитие полинейропатии (ПНП) как результат перекрестной выработки аутоантител к структурам ПНС с последующим аутоиммунным воспалением и некрозом. Исследования образцов биопсии мышц с помощью электронного парамагнитного резонанса обнаружили при критическом состоянии митохондриальную дисфункцию [23]. Активация протеолиза происходит двумя механизмами: Са-зависимый путём активации калпаинов [19] и АТФ-зависимый через убеквинтиновые протеосомы [14]. Потеря белка происходит в основном за счёт тяжёлых цепей миозина, в норме составляющего до 40 % всего миофибриллярного протеина взрослого здорового человека.

Одним из значимых механизмов – это нарушение функции натриевых каналов мембраны нервного и мышечного волокон, что приводит к снижению, а в дальнейшем к отсутствию возбудимости клеток. Нарушение электровозбудимости мышц объясняется механизмом инактивации натриевых каналов мышечной ткани [17]. Натриевые каналы могут быть инактивированы ФНО- $\alpha$  [4], а также за счёт экспрессии генов натриевых каналов [18]. Отсутствие структурных нарушений при биопсии икроножного нерва и мышц на начальных стадиях полиорганной недостаточности, при сепсисе может объясняться функциональными нарушениями мембранной возбудимости при септической ПНП и миопатии [13].

**Лечение.** Лечение поражений ПНС при КС проводится в соответствии с общими принципами терапии ПНП: (1) поддержание жизненно важных функций организма; (2) проведение коррекции системных метаболических нарушений; (3) восполнение дефицита витаминов и питательных веществ; (4) назначение нейрометаболических и нейротрофических средств; (5) осуществление активной поэтапной реабилитации, включающей лечебную гимнастику, массаж, методы физиотерапии; (6) обеспечение психологической поддержки пациента. Адекватная инсулинотерапия в течение 7 дней снижает частоту ПКС до 38,9 % и время механической вентиляции больных [12].

**Заключение.** Проведенный анализ современных исследований поражения ПНС и мышц при КС показывает, что полинейропатия и миопатия являются серьезными осложнениями критических состояний, которые ведут к более длительному выздоровлению или инвалидизации. Своевременная диагностика и мониторинг состояния нервно-мышечной системы при КС должна включать как золотой стандарт использование ЭНМГ исследования у пациентов, находящихся в КС более 5 дней. Единичные исследования состояния ПНС при КС у детей и при инфекционной патологии, к сожалению, не позволяют определить специфику и особенности развития и течения поражения ПНС, требуют углубленного и сравнительного с взрослой возрастной группой изучения.

### Список литературы

1. Алашев А. М. Синдром нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии в нейрореаниматологии: Автореф. дис... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006. 18 с.
2. Команцев В. Н., Скрипченко Н. В., Савина М. В. Возможности нейрофизиологических методов в оценке локализации поражения нервной системы при нейроинфекциях у детей // Журнал инфектологии. 2010. Т. 2. №2. С. 40-44.

3. Саввина И. А., Скрипченко Н. В., Команцев В. Н. и соавт. Острая полинейромиопатия у детей с тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью // II Беломорский симпозиум «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии и высокотехнологическая помощь медицины критических состояний. Архангельск, 2009. С. 79-80.
4. Appel H. J. The muscle in the rehabilitation process // *Orthopade*. 1997. №26. P. 930–934.
5. Banwell B. L., et al. Muscle weakness in critically ill children // *Neurology*. 2003. Vol. 61. P. 1779–1782.
6. Bednarik J., Vondracek P. L., Dusek L. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy // *J Neurol*. 2005. №252. P. 343–351.
7. Bolton C. F., Laverty D. A., Brown J. D. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986. №49. P. 563–573.
8. Bolton C. F. Neuromuscular manifestations of critical illness // *Muscle Nerve*. 2005. №32. P. 140–163.
9. Bolton C. F., Gilbert J. J., Hahn A. F. Polyneuropathy in critically ill patients // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984. №47. P. 1223–1231.
10. Garnacho-Montero J., Madrazo-Osuna J., García-Garmendia J. L. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients // *Intensive Care Med*. 2001. № 27. P.1288–1296.
11. Guarneri B., Bertolini G., Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicenter CRIMYNE study // *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008. T.79. №7. P.838–41.
12. Hermans G., Wilmer A., Meersseman W. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007. T.175. №5. P. 480–9.
13. Khan J., Harrison T. B., Rich M. M. Mechanisms of Neuromuscular Dysfunction in Critical Illness // *Crit Care Clin*. 2008. T.24. №1. P.1-11.
14. Klaude M., Fredriksson K., Tjäder I. Proteasome proteolytic activity inskeletal muscle is increased in patients with sepsis // *ClinSci (Lond)*. 2007. №112. P. 499-506.
15. Latronico N., Shehu I., Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness // *Curr Opin Crit Care*. 2005. №11. P.381-390.
16. MacIntyre N. R. Respiratory mechanics in the patient who is weaning from the ventilator // *Respir Care*. 2005. Vol.50. №2. P. 275-86; discussion 284-6.



17. Rich M., Bird S. J., Raps E. C. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy // *Muscle Nerve*. 1997. №20. P. 665–673.
18. Rich M., Pinter M. J. Sodium channel inactivation in an animal model of acute quadriplegic myopathy // *Ann Neurol*. 2001. №50. P. 26–33.
19. Showalter C., Engel A. G. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis // *Muscle Nerve*. 1997. №20. P. 316-322.
20. Spitzer A. R., Giancarlo T., Maher L. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency // *Muscle Nerve*. 1992. №15. P. 682-686.
21. Stevens R. D. et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness // *Crit Care Med*. 2009. Vol. 37. №10. Suppl. P.S299-308.
22. Stevens R. D., Dowdy D. W., Michaels R. K. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review // *Intensive Care Med*. 2007. T.33. №11. P.1876-91.
23. Svistunenko D., Davies N., Brealey D. Mitochondrial dysfunction in patients with severe sepsis: an EPR interrogation of individual respiratory chain components // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. № 1757. P. 262-272.
24. Tabarki B., Coffinières A., Van Den Bergh P. Critical illness neuromuscular disease: clinical, electrophysiological, and prognostic aspects // *Arch Dis Child*. 2002. №86. P. 103–107.
25. Van den Berghe G., Schoonheydt K., Bex P. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients // *Neurology*. 2005. №64. P. 1348-1353.
26. Williams S., Horrocks I.A., Ouvrier R.A. Critical illness polyneuropathy and myopathy in pediatric intensive care: a review // *Pediatr Crit Care Med*. 2007. №8. P.18-22.
27. Witt N. J., Zochodne D.W., Bolton C.F. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure // *Chest*. 1991. № 99. P. 176-184.
28. Zochodne D. W., Bolton C.F., Thompson R.T. Myopathy in critical illness // *Muscle Nerve*. 1986. № 9. P. 652.
29. Zochodne D.W., Bolton C.F., Wells G.A. et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure // *Brain*. 1987. Vol.110 (Pt 4). P. 819-41.

**Рецензенты:**

Помников Виктор Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации» ФГУ Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов ФМБА России, г. Санкт-Петербург.

Чутко Леонид Семенович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией коррекции психического развития и адаптации Федерального бюджетного учреждения науки Института мозга человека РАН им Н. П. Бехтерева Российской академии наук, г. Санкт-Петербург.