

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 14 №1



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Хронические нарушения сознания
- Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность
- Атеротромботический инсульт у женщин
- Диффузионная МРТ при церебральной микроангиопатии
- Спастическая параплегия 3-го типа
- Генетические аспекты эссенциального тремора

Экспериментальная неврология

- Модуляция нейродегенеративного процесса при паркинсонизме

Научный обзор

- Длинные некодирующие РНК и инсульт

Технологии

- Интервенционное лечение болевого синдрома
- Валидация Модифицированной шкалы Эшворта

Клинический разбор

- ЭЭГ-картина при бессудорожном эпилептическом приступе

Настольная игра «НЕЙРОПОЛИЯ»

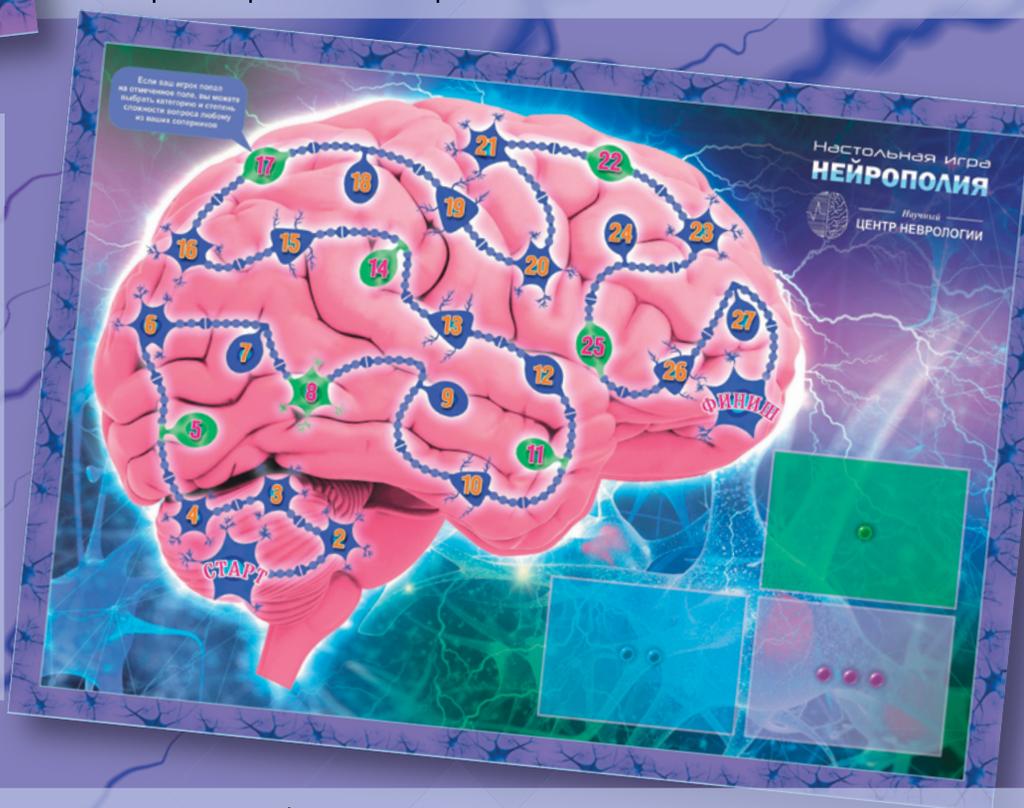
Сотрудниками Научного центра неврологии разработана настольная игра «Нейрополия» для обучения основам анатомии, физиологии и семиотики неврологических заболеваний. Игра предназначена для использования в образовательной деятельности ординаторов и студентов, но может быть интересна и практикующим неврологам.



Игра состоит из игрового поля, карточек с вопросами, четырех игровых фигур, выполненных из плексигласа в форме врачей, а также двух кубиков шестигранной и четырехгранной формы с различным игровым назначением.

Карты выполнены в трех цветах, отражающих сложность вопроса: чем сложнее вопрос, тем больше ячеек на игровом поле может преодолеть игрок при правильном ответе. Игровой формат обеспечивает соревновательный интерес, стимулирует лучшее запоминание особенностей анатомических структур и физиологических процессов центральной и периферической нервной системы. Механика игры, благодаря её правилам, обеспечивает равновероятные условия для выигрыша (при условии правильных ответов на вопросы), позволяя преодолевать в свой ход несколько ячеек на поле или, наоборот, тормозить соперника.

Работа с «Нейрополией» способствует развитию клинического мышления, ассоциативной памяти, интеллекта, стимулированию научного интереса и расширению кругозора. Новый способ усвоения фундаментальных знаний позволяет в игровой форме закрепить имеющиеся или приобрести новые знания о неврологии.



По вопросам консультаций и приобретения настольной игры обращайтесь по электронной почте nko@neurology.ru и по телефону 8 (499) 740-8079

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

Мухина И.В. — д.б.н., проф., *ФГБОУ ВО «Приволжский государственный медицинский университет» Минздрава России (Нижегород, Россия)*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Шмырев В.И. — д.м.н., проф., *ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology
Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

Том 14 № 1 2020
www.annaly-nevrologii.com

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

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

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

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

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

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

Решением президиума ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

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

Инструкция для авторов размещена на сайте www.annaly-nevrologii.com.

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

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

Журнал включен в международную реферативную базу данных Scopus, базу данных РИНЦ, систему Science Index.
Подписка в редакции и на сайте. Подписные индексы в каталоге «Пресса России»: 1 1878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й стр. обложки: Настольная игра «Нейрополис» (разработана в Научном центре неврологии).

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

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

Tanashyan M.M. — Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gnedovskaya E.V. — PhD (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

Mukhina I.V. — Prof., D. Sci. (Biol.), Privolzhsky Research Medical University (Nizhniy Novgorod, Russia)

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

Pronin I.N. — Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

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

Růžička E. — Prof., MD, DSc., Charles University in Prague (Prague, Czech Republic)

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

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

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

Suponeva N.A. — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

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

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

EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. — Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Likhterman L.B. — Prof., D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

Shmyrev V.I. — Prof., D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology
Annaly Klinicheskoy i Experimental'noy Nevrologii

Volume 14 No. 1 2020
www.annaly-nevrologii.com

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

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

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

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

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

Certificate of registration of the journal # FS77-27224.

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

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

Instructions for authors are available at www.annaly-nevrologii.com.

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

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

The journal is included into international scientometric database Scopus, the database of RSCI, the Science Index.

Subscription is available at the editorial office and on the website. Subscription indices are available in the "Press of Russia" catalogue: 11878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: Board game *Neuropoly* (developed at the Research Center of Neurology).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания 5
Пирадов М.А., Сутопова Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Щеголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фухаева Е.В., Петриков С.С., Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «УГМУ», Екатеринбург, Россия; ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия; ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия; ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗМ», Москва, Россия; ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.И. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

- Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность 17
Танашян М.М., Антонова К.В., Раскуражев А.А., Лагода О.В., Шабалина А.А., Романцова Т.И.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

- Атеротромботический инсульт у женщин: тромбогенный потенциал крови и сосудистая стенка 25
Максимова М.Ю., Четчин А.О., Москвичева А.С., Шабалина А.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

- Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии 33
Кремнева Е.И., Максимов И.И., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; Университет Осло, Осло, Норвегия

- Клинико-молекулярно-генетические характеристики наследственной спастической параплегии 3-го типа 44
Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Ветц С., Проскокова Т.Н., Сермягина И.Г., Степанова А.А., Федотов В.П., Дадали Е.Л., Гусева Д.М., Маркова Т.В., Рыжкова О.П.
ФГБНУ «МНЦ им. Н.П. Бочкова», Москва, Россия; Клиника Йенского университета, Йена, Германия; ФГБОУ ВО «ДГМУ», Хабаровск, Россия; БУЗ «Воронежская ОКБ № 1», Воронеж, Россия

- Изучение вклада мутаций в генах *DRD3*, *HSl-BP3* и *LINGO1* в развитие и клиническую гетерогенность эссенциального тремора в Республике Саха (Якутия) 55
Говорова Т.Г., Попова Т.Е., Таптахов А.А., Голикова П.И., Данилова А.Л., Антипина У.Д., Саморцева В.Н., Петрова А.Ю., Андреев М.Е., Ляшевская Н.Н.
ФГАУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия; ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия; ГАУ Республики Саха (Якутия) «Медицинский центр города Якутска», Якутск, Россия

Экспериментальная неврология

- Использование фармабиотика на основе штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 с целью модуляции нейродегенеративного процесса при экспериментальном паркинсонизме 62
Даниленко В.Н., Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Гуцина А.С., Марсова М.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Иванов М.В., Иллариошкин С.Н.
ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, Москва, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Научный обзор

- Роль длинных некодирующих РНК в ишемическом инсульте 70
Новикова Л.Б., Гареев И.Ф., Раскуражев А.А., Бейлерди О.А., Минibaева Г.М.
ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «БГМУ», Уфа, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи», Уфа, Россия

Технологии

- Методы интервенционного лечения болевого синдрома при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника 78
Гуца А.О., Герасимова Е.В., Вершинин А.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

- Валидация Модифицированной шкалы Эшворта (Modified Ashworth Scale) в России 89
Сутопова Н.А., Юсупова Д.Г., Ильина К.А., Мельченко Д.А., Бутковская А.А., Жирова Е.С., Таратухина А.С., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Ключков А.С., Люкманов Р.Х., Котов-Смоленский А.М., Хижникова А.Е., Гатина Г.А., Кутлубаев М.А., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ФГАУ ВО «РУДН», Москва, Россия; ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ФГБОУ ВО «ДГМУ», Махачкала, Россия; ФГБОУ ВО «БГМУ», Уфа, Россия

Клинический разбор

- Бессудорожный эпилептический статус с электрографическим паттерном трифазных волн 97
Баранова Е.А., Данилова Т.В., Халитов И.Р., Синкин М.В.
ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Россия; ФГБОУ ВО «КГМУ», Казань, Россия; ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness 5

Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznyuk I.A., Kondratyev A.N., Shchegolev A.V., Belkin A.A., Zaitsev O.S., Pryanikov I.V., Petrova M.V., Ivanova N.E., Gnedovskaya E.V., Ryabinkina Yu.V., Sergeev D.V., Jazeva E.G., Legostaeva L.A., Fufaeva E.V., Petrikov S.S., Russian workgroup on chronic disorders of consciousness
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Saint-Petersburg I.I. Dzhaneldze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia; S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Polenov Neurosurgical Institute – branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia; Research Institute of Rehabilitation, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia; Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow Department of Health, Moscow, Russia; N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Cerebrovascular disorders and glucolipototoxicity 17

Tanashyan M.M., Antonova K.V., Raskurazhev A.A., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Romantsova T.I.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Atherothrombotic stroke in women: blood thrombogenicity and the vascular wall 25

Maksimova M.Y., Chechetkin A.O., Moskvicheva A.S., Shabalina A.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The assessment of cerebral white matter microstructure in cerebral small vessel disease based on the diffusion-weighted magnetic resonance imaging 33

Kremneva E.I., Maximov I.I., Dobrynina L.A., Krotenkova M.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; University of Oslo, Oslo, Norway

Clinical, molecular, and genetic characteristics of the hereditary spastic paraplegia type 3 44

Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Beetz C., Proskokova T.N., Sermiyagina I.G., Stepanova A.A., Fedotov V.P., Guseva D.M., Dadaly E.L., Markova T.V., Ryzhkova O.P.
Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia; Centogene AG, Rostock, Deutschland; Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia; Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

The impact of *DRD3*, *HS1-BP3* and *LINGO1* gene mutations on the development and clinical heterogeneity of essential tremor in the Sakha Republic (Yakutia) 55

Govorova T.G., Popova T.E., Tappakhov A.A., Golikova P.I., Danilova A.L., Antipina U.D., Samorseva V.N., Petrova A.Y., Andreev M.E., Lyasheeva N.N.
M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia; Republican Hospital No. 2 – Center for Emergency Medical Care, Yakutsk, Russia; Yakutsk Medical Center, Yakutsk, Russia

Experimental neurology

The use of a pharmabiotic based on the *Lactobacillus fermentum* U-21 strain to modulate the neurodegenerative process in an experimental model of Parkinson's disease 62

Danilenko V.N., Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Gushchina A.S., Marsova M.V., Yamshchikova N.G., Ol'shansky A.S., Ivanov M.V., Illarionov S.N.
Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Reviews

The role of long noncoding RNA in ischaemic stroke 70

Novikova L.B., Gareev I.F., Raskurazhev A.A., Beylerli O.A., Minibaeva G.M.
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Emergency Medical Care Hospital, Ufa, Russia

Technologies

Interventional therapies for the chronic pain in degenerative spine conditions 78

Gushcha A.O., Gerasimova E.V., Vershinin A.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Validation of the Modified Ashworth scale in Russia 89

Suponeva N.A., Yusupova D.G., Ilyina K.A., Melchenko D.A., Butkovskaya A.A., Zhironova E.S., Taratukhina A.S., Zimin A.A., Zaitsev A.B., Klochkov A.S., Lyukmanov R.Kh., Kotov-Smolensky A.M., Khizhnikova A.E., Gatina G.A., Kutlubaev M.A., Piradov M.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia; Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Clinical analysis

Nonconvulsive status epilepticus with triphasic waves on EEG 97

Baranova E.A., Danilova T.V., Khalitov I.R., Sinkin M.V.
Kazan State Medical University, Kazan, Russia; N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии

Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания

М.А. Пирадов¹, Н.А. Супонева¹, И.А. Вознюк^{2,3}, А.Н. Кондратьев⁴, А.В. Щёголев³, А.А. Белкин⁵, О.С. Зайцев⁶, И.В. Пряников⁷, М.В. Петрова⁷, Н.Е. Иванова⁸, Е.В. Гнедовская¹, Ю.В. Рябинкина¹, Д.В. Сергеев¹, Е.Г. Язева¹, Л.А. Легостаева¹, Е.В. Фуфаева⁹, С.С. Петриков¹⁰, Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания

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

²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

⁴Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия;

⁶ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия;

⁷ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;

⁹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.И. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Введение. Пациенты с хроническими нарушениями сознания (ХНС) сегодня представляют серьезную проблему с медицинской, социальной и экономической точек зрения. Из-за сравнительно небольшой распространенности данной патологии накопление достаточного опыта в ее диагностике и лечении представляется сложной задачей, а отсутствие единого взгляда российских специалистов на виды и критерии ХНС затрудняет ее решение. В то же время за рубежом существуют принятые медицинским сообществом и широко используемые термины, вошедшие в современные рекомендации.

Цель. Специалисты ФГБНУ «Научный центр неврологии» выступили с инициативой формирования российской рабочей группы по проблемам ХНС для обсуждения и утверждения единой российской терминологии ХНС и критериев форм ХНС, а также последующей совместной разработки клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ХНС.

Результаты. Первое заседание круглого стола по проблемам ХНС было проведено на XI Всероссийском съезде неврологов в июне 2019 г. Среди участников дискуссии были сотрудники ФГБНУ «Научный центр неврологии», ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова — филиала ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова», ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», ФГАУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы», ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.И. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». По результатам заседания и голосования был составлен перечень терминов для описания ХНС и соответствующие им диагностические критерии. Также на круглом столе обсуждались дальнейшие планы рабочей группы, в частности, создание плана российских рекомендаций по диагностике и лечению ХНС.

Заключение. Приведенные в статье термины и критерии рекомендованы для использования в России для пациентов с ХНС в клинической практике и научной работе.

Ключевые слова: хронические нарушения сознания; вегетативное состояние; состояние минимального сознания; синдром ареактивного бодрствования; диагностические критерии.

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

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: yazeva@neurology.ru. Язева Е.Г.

Для цитирования: Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Шёголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фуфаева Е.В., Петриков С.С., Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 5–16.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1

Поступила 26.11.2019 / Принята в печать 16.12.2019

Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria

The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness

Mikhail A. Piradov¹, Natalya A. Suponeva¹, Igor A. Voznyuk^{2,3}, Anatoly N. Kondratyev⁴, Alexey V. Shchegolev³, Andrey A. Belkin⁵, Oleg S. Zaitsev⁶, Igor V. Pryanikov⁷, Marina V. Petrova⁷, Natalia E. Ivanova⁸, Elena V. Gnedovskaya¹, Yulia V. Ryabinkina¹, Dmitry V. Sergeev¹, Elizaveta G. Iazeva¹, Liudmila A. Legostaeva¹, Ekaterina V. Fufaeva⁹, Sergey S. Petrikov¹⁰, Russian workgroup on chronic disorders of consciousness

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia;

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

⁴Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

⁵Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

⁶N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia;

⁷Research Institute of Rehabilitation, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia;

⁸Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

⁹Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow Department of Health, Moscow, Russia;

¹⁰N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Introduction. To date, patients with chronic disorders of consciousness (CDC) represent a serious problem from the medical, social, and economic points of view. Because of the relatively small incidence of this condition, accumulation of the sufficient experience in its diagnosis and treatment remains a complex task, while the lack of a unified approach among Russian specialists to classification of the CDC makes it even harder to solve. At the same time, there are widely used terms overseas that are accepted by the medical community and used in current recommendations.

Aim. Specialists of the Federal State Funded Research Institution, Research Centre of Neurology, have put forward an initiative to create a Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness, to discuss and approve unified Russian terminology for CDC and criteria for classifying CDC, and to then develop clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with CDC.

Results. The first roundtable meeting on the issues related to CDC took place at the XI Russian Congress of Neurologists in June 2019. The attendees included staff members from the FSFRI Research Centre of Neurology, FSFRI Federal Research and Clinical Centre of Intensive Care Medicine and Rehabilitation Medicine, the Polenov Neurosurgical Institute — Branch of the SFPI Almazov National Medical Research Centre, FSFEI HE Ural State Medical University, SFI Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, FSAEI HE Pirogov Russian National Research Medical University, SFHI Research Institute of Emergency Paediatric Surgery and Traumatology of the Moscow Department of Health, and the SFHI N.I. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Department of Health. Based on the results of the meeting and voting, a list of terms was composed to describe CDC and the corresponding diagnostic criteria were approved. The roundtable discussion also included the working group's future plans, and the development of a plan for Russian recommendations for the diagnosis and treatment of the CDC.

Keywords: chronic disorders of consciousness; vegetative state; minimally conscious state; unresponsive wakefulness syndrome; diagnostic criteria.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: yazeva@neurology.ru. Iazeva E.G.

For citation: Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznyuk I.A., Kondratyev A.N., Shchegolev A.V., Belkin A.A., Zaitsev O.S., Pryanikov I.V., Petrova M.V., Ivanova N.E., Gnedovskaya E.V., Ryabinkina Yu.V., Sergeev D.V., Iazeva E.G., Legostaeva L.A., Fufaeva E.V., Petrikov S.S., Russian workgroup on chronic disorders of consciousness. [Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 5–16. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1

Received 26.11.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Пациенты с тяжёлым повреждением головного мозга, выжившие благодаря успехам современной интенсивной терапии, подчас не приходят в ясное сознание после завершения комы. Проблема хронических нарушений сознания (ХНС) стала особенно актуальной в последние десятилетия и в настоящее время представляет собой поле для интенсивного изучения. В экспериментальных и клинических условиях активно исследуются новые методы диагностики и реабилитации этой категории пациентов. Определение прогноза и дальнейшей тактики ведения пациентов с ХНС требует мультидисциплинарного подхода и объединения усилий разных специалистов: анестезиологов-реаниматологов, неврологов, нейрореабилитологов, психиатров, специалистов лучевой диагностики, нейрофизиологов, врачей паллиативной помощи, а также юристов и психологов. Эффективная совместная работа в первую очередь основывается на взаимопонимании: все члены команды, работающей с пациентом, должны говорить на одном языке и быть уверенными, что понятия, которые используются в работе, одинаково трактуются коллегами. Использование принятых в мировом научном сообществе терминологии и понятий важно не только для применения в практике, но и в рамках научно-исследовательской работы. Объединение российских экспертов в области ХНС в рабочую группу позволит скоординировать усилия отечественных научных школ в этой области. Первым шагом в этом направлении является утверждение единой терминологии и определение единых критериев установления диагноза ХНС. Решение данной задачи поможет снизить риск ошибочной трактовки состояния пациента и правильно выбрать тактику его ведения, обеспечить организацию оптимальной реабилитационной помощи, выстроить общение с родственниками, минимизировав возможность неблагоприятных медицинских и юридических последствий. В конечном итоге результат работы объединённой группы экспертов не только повлияет на судьбу пациентов с ХНС, но и сможет стать опорой для специалистов, работающих с пациентами на всех этапах оказания им медицинской помощи.

Рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания: мировой опыт и проблемы, существующие в России

Создание рабочей группы по проблемам ХНС — это логичное объединение специалистов ведущих лечебно-диагностических центров РФ с целью улучшения качества медицинской помощи пациентам, находящимся в глубоко инвалидирующих состояниях — вегетативном (англ. *vegetative state*, ВС) и состоянии минимального сознания (англ. *minimally conscious state*, СМС). В настоящее время среди основных проблем в этой области можно выделить необходимость использования унифицированной терминологии для синдромов диссоциации сознания и бодрствования. Другой сложностью, характерной не только для России, но и для большинства других стран, является отсутствие крупных эпидемиологических исследований, которые позволили бы оценить масштаб проблемы и затрачиваемые на неё ресурсы. Кроме того, весьма разрозненными и не поддающимися экстраполяции являются сведения об исходах ХНС по всему миру. Наконец, наиболее важным вопросом является определение принципов маршрутизации пациентов с ХНС между этапами специализированной реабилитационной и паллиативной помощи с последующей подготовкой клинических рекомендаций, Федеральный

закон о которых был принят и одобрен Советом Федерации в декабре 2018 г.¹ Отдельного обсуждения заслуживает научно-исследовательская составляющая работы с пациентами в ХНС. Современные тенденции развития науки обуславливают высокую заинтересованность государства в выполнении передовых исследований в области изучения мозга человека в норме и патологии. При этом несомненной ценностью обладают работы, посвящённые сознанию и его нарушениям. Такие исследования невозможно проводить в отрыве от клиники и пациентов. Назрела острая необходимость в создании условий для согласованной деятельности, так как только координированная совместная работа нескольких научных центров и клиник может принести достоверные результаты.

Примером успешной работы в области унификации терминологии и диагностических критериев может служить деятельность мультидисциплинарной рабочей группы по изучению персистирующего ВС (Multi-Society Task Force), созданной в 1994 г. и включавшей в себя специалистов ведущих профессиональных организаций: American Academy of Neurology (AAN), American Neurological Association, American Association of Neurological Surgeons, American Academy of Pediatrics, Child Neurology Society [1]. Её результатом стал список критериев, составленный на основе описаний вегетативного состояния, опубликованных В. Jennett и соавт. в 1972 г. [2], AAN в 1989 г. [3] и Американской медицинской ассоциацией в 1990 г. [4]. Впоследствии эти критерии были утверждены AAN и приняты к практическому применению в США, а также одобрены в 2001 г. на Европейском конгрессе по интенсивной терапии в Брюсселе, и в настоящее время являются во многих зарубежных странах общепринятыми.

Со временем терминология стала меняться: для вегетативного состояния был предложен альтернативный термин, более точно описывающий суть этого состояния и лучше отражающий этическую сторону проблемы — «синдром арактичного бодрствования» (англ. *unresponsive wakefulness syndrome*) [5], что позволило отойти от негативных коннотаций, связанных со словом «вегетативный» (т.е. «овощной» в одном из значений).

В 2002 г. J.T. Giacino и соавт. [6] предложили новый термин — «состояние минимального сознания» (СМС) — для описания пациентов, чье состояние, в отличие от ВС, характеризуется воспроизводимыми признаками наличия сознательной деятельности. Были опубликованы диагностические критерии СМС, и это привело к тому, что пациентам с нарушениями сознания, не укладывающимися в критерии ВС, во всём мире стало уделяться больше внимания. В результате этого было обнаружено, что частота выявления признаков сознания у пациентов, которые относились к категории ВС, может достигать 43% случаев [7–9].

В России на данный момент существует несогласованность в использовании терминов и диагностических критериев для ХНС, что связано, в первую очередь, с недостаточной осведомлённостью врачей о проблеме. Так, при анализе 91 случая с первично установленным диагнозом ХНС ошибки были зафиксированы почти в половине случаев [10, 11]. Принятие единой терминологии в отношении

¹ Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций».

ХНС в России, на наш взгляд, должно стать первым основополагающим этапом совместной работы отечественных экспертов по ХНС.

В отношении эпидемиологии можно отметить, что дефицит качественных данных о количестве пациентов с ХНС и исходах заболевания отмечается практически во всём мире. Имеющиеся в литературе сведения являются весьма неоднородными. В наиболее актуальном на сегодняшний день обзоре, посвящённом эпидемиологии ХНС, отмечается небольшое количество и низкое методологическое качество исследований, что связано с существенными различиями в критериях отбора пациентов [12]. Распространённость ВС в европейских странах варьирует от 0,2 в Нидерландах до 3,4 на 100 тыс. населения в Австрии [13]. В США распространённость ВС варьирует от 6,4 до 14 случаев на 100 тыс. человек [14]. Эпидемиологических данных по СМС ещё меньше — во многом это связано с тем, что это состояние не имеет диагностического кода в классификации Международной классификации болезней. Таким образом, автоматизировать накопление статистических сведений не представляется возможным. В исследовании, проведённом в учреждениях по уходу в Австрии, было установлено, что распространённость СМС в этой популяции составляет 1,5 на 100 000 человек [15]. Сбору информации о распространённости ВС/СМС мешают экономические факторы: длительное нахождение пациентов с ХНС в учреждениях неотложной помощи слишком дорого стоит, вследствие чего их переводят в учреждения паллиативной помощи, и данные могут быть утеряны.

В России также не было проведено больших эпидемиологических исследований. Наиболее крупным был анкетированный опрос в 15 стационарах разных регионов страны за 3 года (2009—2012 гг.), где общее число пациентов с диагнозом ВС составило 747 человек [16]. В 2017 г. в Санкт-Петербурге был проведен анкетированный опрос 35 стационаров: число пациентов, находившихся в отделении реанимации города более 30 сут за 2016 г. составило 705 пациентов, из них у 533 пациентов наблюдалось ХНС.

Тем не менее необходимо принимать во внимание, что отсутствие единых подходов к диагностике состояний нарушенного сознания не позволяет быть уверенным в сведениях, собранных из различных регионов нашей страны. Унификация терминологии позволит упорядочить сведения о больных, создать базу для проведения качественных эпидемиологических исследований и в перспективе создать регистр ХНС.

Слаженная работа зарубежных специалистов позволила создать клинические рекомендации, существенно облегчающие работу врачей и других специалистов с данной категорией пациентов, а также, что тоже немаловажно, взаимодействовать со страховыми компаниями. На сегодняшний день актуальными являются клинические рекомендации Американской академии неврологии, опубликованные в 2018 г. [17]. Для подготовки данных рекомендаций рабочей группой был проведен анализ 21 677 публикаций, из которых для более подробного анализа была отобрана 371 статья. В данных рекомендациях предусмотрены чёткие алгоритмы диагностики, применяемые шкалы и исследования, которые могут помочь в установлении диагноза, если после многократного клинического обследования он так и небыло определён. В настоящее время экспертной группой по нарушениям сознания Европейской академии неврологии

готовятся к публикации рекомендации по диагностике нарушений сознания.

Создание клинических рекомендаций по ХНС является крайне важным для России. Такой документ может стать не только руководством к действию, но и своего рода учебным пособием и позволит существенно повысить уровень знаний о ХНС у практикующих врачей и минимизирует диагностические ошибки.

Таким образом, первоочередными проблемами, по нашему мнению, являются необходимость унификации терминологии по ХНС и утверждение диагностических критериев этих состояний, а также разработка клинических рекомендаций и проведение эпидемиологических исследований. Эта работа невозможна без объединения опыта и знаний российских специалистов, представляющих различные научные и клинические учреждения нашей страны.

Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания: ход обсуждения терминологии для описания хронических нарушений сознания

Объединение экспертов, занимающихся проблемами пациентов в ХНС, на платформе единой рабочей группы дает возможность врачам на местах быть уверенными в том, что диагнозы и критерии, по которым они ставят, не вызовут сомнений, а в случае необходимости дополнительного диагностического поиска пациент будет проходить адекватный путь обследований, соответствующий международным стандартам.

С целью объединения усилий российских специалистов по нарушениям сознания на XI Всероссийском съезде неврологов, который состоялся в июне 2019 г. в Санкт-Петербурге, впервые была проведена встреча российских экспертов по ХНС — представителей ведущих лечебных и научных учреждений страны, которые проводят высококвалифицированное обследование и лечение, выполняющие исследования с высоким уровнем доказательности, являются авторами рекомендательных пособий, учебников, монографий и обучающих курсов. Среди участников круглого стола были сотрудники ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва), ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (Москва), Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург), ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург), ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» (Санкт-Петербург), ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Москва), ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва), ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.И. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва), которые сформировали Российскую рабочую группу по проблемам ХНС. В работе также принимали участие делегаты съезда, непосредственно работающие с данной категорией пациентов.

Основной целью первой встречи являлось открытое обсуждение создания единой терминологии для синдромов ХНС

Таблица 1. Терминология для описания хронических нарушений сознания, предложенная для обсуждения

Англоязычный термин	Предлагаемые русскоязычные варианты	Комментарии
Prolonged disorders of consciousness	Длительные нарушения сознания (ДНС) Хронические нарушения сознания (ХНС)	Суть термина состоит в том, что нарушение сознания (диссоциация между сохранным бодрствованием и полным или практическим полным отсутствием осознанной деятельности) сохраняется длительно, и период пребывания пациента в этом состоянии превышает длительность острого нарушения сознания — комы (условно определённый срок — 4 нед, однако возможно формирование клинической картины этих синдромов и в более ранние сроки, в зависимости от момента прекращения комы, т.е. появления открывания глаз). Предлагаемый вариант «длительные нарушения сознания» представляет собой дословный перевод термина. Также рассматривается вариант «хронические нарушения сознания», т.к., учитывая используемую в России медицинскую терминологию, более логично разделять нарушения сознания на «острые» и «хронические», нежели на «острые» и «длительные»
Vegetative state	Вегетативное состояние (ВС)	Термин требует равноценного перевода вместе с «minimally conscious state», поэтому более правильно использовать слово «состояние» в обоих случаях, нежели «статус» в случае ВС
Unresponsive wakefulness syndrome	Синдром ареактивного бодрствования (САБ) Синдром безответного бодрствования (СББ)	Название синдрома изначально возникло как более гуманная альтернатива термину «вегетативное состояние». Он содержит описание синдрома, т.е. сохранность бодрствования (самопроизвольного открывания глаз) при отсутствии заметных сознательных реакций на окружающие раздражители. Дословно «unresponsive» необходимо переводить как «безответный», но с точки зрения медицинской терминологии слово «ареактивный» звучит более точно, подчеркивая отсутствие реакций. Слово «бессознательный» в составе термина не совсем точно отражает действительность, т.к. мы в любом случае на настоящем этапе изучения нарушений сознания точно не можем быть уверены в его отсутствии, в отличие от ареактивности — это клинически подтверждаемый факт. Кроме того, с точки зрения этики термин «ареактивный» звучит более благоприятно для родственников, чем «бессознательный»
Permanent/ Chronic VS/ UWS		Согласно рекомендациям AAN 2018 [23] следует заменить слово «перманентный» на слово «хронический» также из этических соображений. Термин не рекомендуется к использованию
Chronic VS/UWS	Хроническое ВС/САБ	Может использоваться дословный перевод. Рекомендуется использовать вместо термина «перманентное ВС» с указанием срока с момента повреждения головного мозга
Persistent VS/UWS		Ранее использовался для обозначения этапа после появления клинических признаков ВС и до момента времени, после которого нарушение сознания считалось перманентным (3 мес для нетравматического и 12 мес для травматического повреждения головного мозга). В настоящее время не находит употребления
Minimally conscious state (MCS)	Состояние минимального сознания (СМС)	Может использоваться дословный перевод. Термин «минимальный» согласовывается с определением этого состояния, согласно которому при этом состоянии регистрируются «минимальные и часто нестойкие признаки целенаправленного поведения». Термин «малое сознание» подразумевает наличие и «большого сознания», хотя таким термином мы не пользуемся. С этой точки зрения слово «минимальный» не требует термина-компаньона и более близко к английскому варианту
MCS plus	СМС «плюс»	Для обоих состояний может использоваться дословный перевод.
MCS minus	СМС «минус»	Для их разграничения предусмотрены чёткие критерии
Emergence from MCS	Выход из СМС	Термин иногда приводит к затруднению в переводе в связи с особенностями английской и русской грамматики, но в целом является достаточно понятным. К сожалению, он очень мало распространен в России и требует более широкой огласки
Functional locked-in syndrome (cognitive-motor dissociation; covert consciousness)	Функциональный синдром запертого человека (СЗЧ)	Термин, отражающий состояние, при котором у пациента с клинической картиной ВС/САБ функциональные методы нейровизуализации позволяют выявить активность коры головного мозга, сходные с таковыми у лиц в сознании. Может использоваться дословный перевод

на русском языке. Были озвучены различные термины, принятые в англоязычной литературе, и предложены русскоязычные аналоги, адекватно отвечающие их смысловому наполнению.

При подготовке к заседанию была проведена работа по лингвокультурной адаптации англоязычных терминов для дальнейшего обсуждения (табл. 1).

Основными вопросами, вызвавшими обсуждение, оказались: понятия «длительные» или «хронические нарушения сознания» как эквивалент термина «prolonged disorders of consciousness», этичность применения термина «вегетативное состояние», варианты перевода «unresponsive wakefulness syndrome» как «синдром ареактивного» или «безответного бодрствования». Также активно обсуждался вопрос о сроках острых и хронических нарушений сознания, а также о сроках наступления «перманентных» изменений сознания. Остальные термины не вызывали сомнений и затруднений у специалистов.

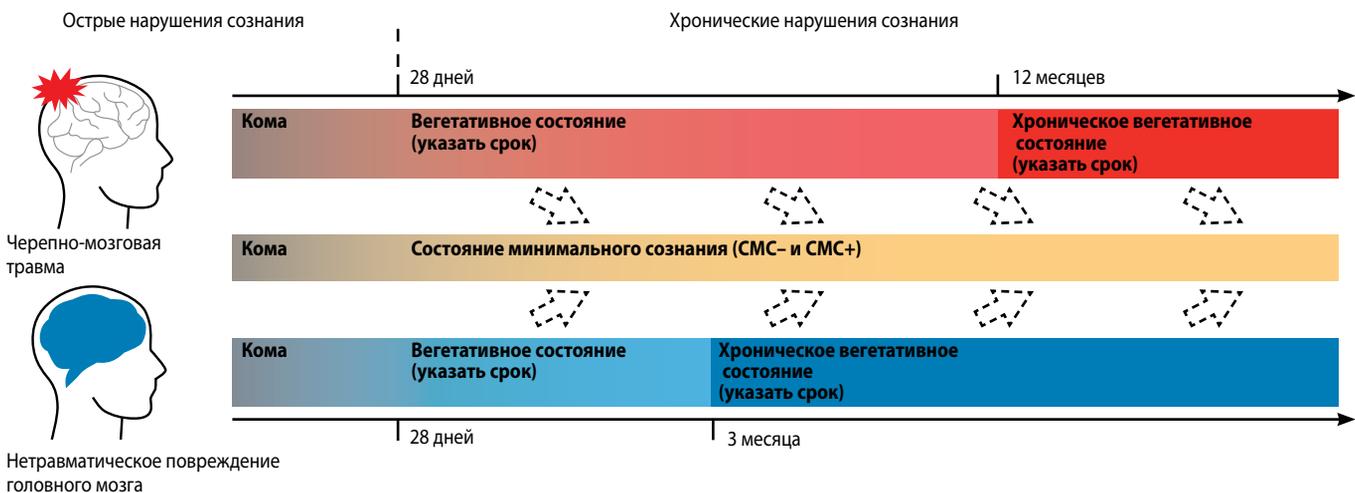
Что касается ДНС и ХНС, то основным аргументом в сторону ДНС было то, что этот термин этически более нейтральный, имеет возможную благоприятную перспективу, в то время как ХНС в нашей стране может восприниматься как неизлечимое состояние. С другой стороны, с точки зрения устоявшейся медицинской терминологии в России, по аналогии с другими заболеваниями ХНС звучат более логично в ряду с такими терминами, как «хроническая болезнь почек» и «хроническая сердечная недостаточность».

Термин «хроническое ВС» в соответствии с рекомендациям AAN 2018 г. предложен к использованию взамен «перманентного» (заметим, что для СМС термин «хроническое» не используется в связи с неопределённостью сроков [18]). Такая замена была предложена в связи с сохраняющейся вероятностью восстановления сознания за пределами сроков, ранее предложенных в качестве границы между персистирующим и перманентным ВС (более 12 мес после травматического повреждения головного мозга или более 3 мес после нетравматического). Однако в этом случае в терминах «хроническое ВС» (3 или 12 мес) и «хроническое нарушение сознания» (любое состояние — ВС или СМС — спустя 4 нед после повреждения головного мозга) может возникнуть путаница.

В связи с этим было высказано предложение называть ДНС состоянием в сроках после 4 нед и до 3/12 мес (в зависимости от этиологии) после повреждения головного мозга. Подчеркнём, что срок 4 нед после повреждения мозга является условным; если разрешение комы и формирование клинической картины синдрома ВС/САБ или СМС происходит раньше, то установление диагноза ВС/САБ или СМС также правомочно. По аналогии, предложено называть «хроническими» нарушения сознания в сроках после 3/12 мес (в зависимости от этиологии), однако можно предположить, что в таком случае произойдёт возврат к градации на «персистирующее» и «перманентное» состояние, от чего западные специалисты стараются уйти. В то же время разделение стадий заболевания по времени может впоследствии помочь при разработке маршрутизации пациентов, их программ реабилитации и рекомендаций по их лечению. Возможно, с этой точки зрения не очень рационально от них полностью отказываться. Разумным решением показалось предложение о том, что при описании пациентов с клинической картиной вегетативного состояния в течение периода до 3/12 мес (в зависимости от этиологии) целесообразно использовать термин «вегетативное состояние» и указывать срок с момента повреждения головного мозга; для более поздних сроков — термин «хроническое вегетативное состояние» также с указанием срока с момента повреждения головного мозга, а для общего упоминания различных синдромов нарушений сознания с диссоциацией между сохранным бодрствованием и полным или практически полным отсутствием осознанной деятельности после выхода из комы (приблизительно спустя 4 нед после повреждения головного мозга) — термин «хронические нарушения сознания» (рисунок). В итоге в ходе дискуссии окончательного решения на этот счёт принято не было, и решено было сконцентрироваться на терминах, описывающих формы ХНС, а данный вопрос терминологии перенести на последующее обсуждение.

Также в рамках круглого стола был поднят важный вопрос сосуществования терминов ВС и САБ. Несмотря на то что на русском языке слово «вегетативный» не несёт негативного подтекста, как в английском языке, тем не менее общество часто проводит аналогию с «овощным» состоянием, в связи с чем использование более корректного с этической точки зрения термина представляется довольно важным шагом. Кроме того, этот термин является более

Рекомендации Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания по терминологии для описания хронических нарушений сознания



информативным, т.к. он описывает ключевые компоненты синдрома ВС. За рубежом оба термина используются на равных правах (как правило, в литературе используется комбинация ВС/САБ). При обсуждении на настоящем этапе было решено, что целесообразным является переход к использованию в России обоих терминов в комбинации и на равных правах.

Помимо терминов, был подготовлен перевод диагностических критериев обсуждаемых состояний, приведённых в соответствующих зарубежных рекомендациях и ключевых статьях [1, 6, 17, 19–21]. Это дало возможность участникам круглого стола получить чёткое представление о том, какие признаки являются неотъемлемой частью каждого из терминов, вынесенного на обсуждение. Тем самым была снижена вероятность ошибочного их понимания и путаницы в дискуссии.

После обсуждения истории терминологии ХНС за рубежом и русскоязычных вариантов терминов участникам и слушателям круглого стола было предложено указать в бюллетене предпочтительные, с их точки зрения, термины. Варианты включали в себя термины, предложенные специалистами в процессе подготовки круглого стола; также каждый вариант можно было дополнить своим, если имеющиеся, по мнению респондента, являлись неподходящими.

Результаты

Было получено 33 заполненных бюллетеня (общее число участников круглого стола составило порядка 50 человек). Помимо участников рабочей группы в опросе участвовали руководители отделений больниц различных городов России, практические врачи, ординаторы. Среди респондентов, указавших свои контакты в анкете, были врачи из Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Тулы, Твери, Смоленска, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону, Краснодара, Читы, Иркутска. В ходе дискуссии также было учтено мнение специалистов, которые не смогли лично принять участие в круглом столе, но в предварительном обсуждении, на этапе подготовки материалов для мероприятия, высказали свою позицию.

В некоторых случаях участники воздерживались от выбора термина, а в некоторых — выбирали два варианта. Варианты терминов и результаты опроса представлены в табл. 2.

Таким образом, по результатам проведенного опроса наибольшую поддержку получили следующие термины:

- 1) хронические нарушения сознания — 48%;
- 2) вегетативное состояние — 89%;
- 3) синдром ареактивного бодрствования — 56%;
- 4) состояние минимального сознания — 64%;

Таблица 2. Результаты опроса участников и слушателей круглого стола по проблемам ХНС на XI Всероссийском съезде неврологов (г. Санкт-Петербург, 2019 г.)

Английский термин	Варианты терминов на русском языке	Количество голосов
Prolonged Disorders of consciousness	ДНС	6
	ХНС	16
	Равноправное использование терминов ХНС и ДНС	3
	Затяжные нарушения сознания (ЗНС)	6
Vegetative state	<i>Другой вариант ответа:</i> ДНС — с 28 дней, ХНС — с 3/12 мес	2
	ВС	25
	<i>Другой вариант ответа:</i> Термин этически некорректен	1
	Вообще не использовать	1
	Апаллический синдром	1
	САБ	18
	СББ	9
Unresponsive wakefulness syndrome	<i>Другой вариант ответа:</i> Нет необходимости в 2 эквивалентных терминах, лучше ВС	1
	Оба термина	2
	Затрудняюсь ответить	1
	Синдром бодрствования без познания	1
	СМС	21
Minimally conscious state (MCS)	Состояние малого сознания	7
	Состояние минимальных проявлений сознания	3
	<i>Другой вариант ответа:</i> Малого и минимального	1
	Минимального и минимальных проявлений	1
Emergence from MCS	Выход из СМС	30
Locked-in syndrome (LIS)	СЗЧ	31
Functional locked-in syndrome (cognitive-motor dissociation; covert consciousness)	Функциональный СЗЧ	27
	<i>Другой вариант ответа:</i> Синдром тотальной афазии	1

Таблица 3. Термины и диагностические критерии ХНС. Рекомендации Российской рабочей группы по проблемам ХНС

Термин	Определение, критерии	Источники
ХНС	Состояния, развивающиеся после комы и сопровождающиеся восстановлением бодрствования без полного восстановления осознанной деятельности в сроки, как правило, >28 дней после повреждения головного мозга (возможно установление диагноза и в более ранние сроки, если разрешение комы и формирование клинической картины синдрома ВС/САБ или СМС происходит до 28 дней)	17
ВС/САБ	Наличие каждого из перечисленных признаков: <ul style="list-style-type: none"> отсутствие признаков, которые свидетельствуют о том, что пациент осознаёт собственную личность или окружающую действительность, и отсутствие способности пациента взаимодействовать с окружающими; отсутствие стойких, воспроизводимых, целенаправленных или произвольных поведенческих ответов на зрительные, слуховые, тактильные или болевые стимулы; отсутствие признаков того, что пациент понимает речь и сам может говорить; смена циклов «сон–бодрствование» функции автономной (вегетативной) нервной системы, которые контролируются гипоталамусом и стволом мозга, сохранены на уровне, достаточном для поддержания жизни пациента в условиях оказания ему медицинской помощи; отсутствие контроля функции тазовых органов; частично или полностью сохранённые рефлексы, которые обеспечиваются черепными нервами (реакция зрачка на свет, корнеальный, окулоцефалический, окуловестибулярный, глоточный рефлекс), и спинальные рефлексы. <p>РЕКОМЕНДУЕТСЯ использование термина САБ или ВС/САБ как более этичного.</p> <p>Диагноз может быть установлен после прекращения комы и формирования описанного клинического синдрома (как правило, через >28 дней после повреждения головного мозга, однако при разрешении комы и формирования клинической картины синдрома ВС/САБ в более ранние сроки, диагноз ВС/САБ также является правомочным)</p>	1, 17, 22
Хроническое ВС/САБ	<ul style="list-style-type: none"> ВС/САБ травматической этиологии: >12 мес после черепно-мозговой травмы; ВС/САБ нетравматической этиологии: >3 мес после повреждения головного мозга 	17
Перманентное ВС, персистирующее ВС	Использование терминов НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ. Для обозначения сроков заболевания лучше указывать непосредственно дату начала заболевания в структуре диагноза, избегая приведенных терминов, или использовать термин, приведенный выше, — хроническое ВС/САБ	
Состояние минимального сознания (СМС)	Выявление одного или нескольких признаков: <ul style="list-style-type: none"> выполнение простых инструкций; ответы типа «да/нет» с помощью жестов или слов (независимо от правильности ответа); наличие разборчивой вербализации (она должна состоять как минимум из одной триады звуков «согласный–гласный–согласный», должны быть зафиксированы 2 разных словоподобных вербализации, приемлемы слова, получаемые посредством письма или алфавитной доски); целенаправленное поведение, включая движения или эмоциональные реакции, которые отмечаются в ответ на соответствующие стимулы и не могут быть обусловлены только бессознательными, рефлекторными реакциями, например: <ul style="list-style-type: none"> эмоции (улыбка или плач) в ответ на соответствующие слова, действия или изображения (но не в ответ на нейтральные для данного пациента стимулы); звуки или жесты, которые отмечаются непосредственно в ответ на заданные вопросы или команды; попытки дотянуться до предметов, соответствующие направлению и расстоянию до предмета; ощупывание предметов или удержание их в руках с помощью положения, соответствующего их форме и размеру; слежение за окружающими или стойкая фиксация взгляда, возникающая непосредственно в ответ на движение объекта или значимый для пациента стимул. <p>Диагноз может быть установлен после прекращения комы и формирования описанного клинического синдрома (как правило, через >28 дней после повреждения головного мозга, однако при разрешении комы и формировании клинической картины синдрома СМС в более ранние сроки диагноз СМС также является правомочным). Возможен переход из ВС/САБ в СМС</p>	6

Продолжение на следующей странице

Таблица 3 (Продолжение)

СМС-	<p>Хотя бы один из признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • локализация болевого раздражителя; • слежение за окружающими непосредственно в ответ на движение объекта или значимый для пациента стимул; • движения или эмоции в ответ на соответствующие внешние стимулы или слова (например, улыбка или плач в ответ на слова или изображения, значимые для пациента, но не в ответ на нейтральные для него пациента стимулы; звуки или жесты, которые отмечаются непосредственно в ответ на заданные вопросы или команды; попытки дотянуться до предметов, соответствующие направлению и расстоянию до предмета; ощупывание предметов или удержание их в руках, соответствующее их форме и размеру) 	19
СМС+	<p>Хотя бы один из признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • выполнение инструкций; • наличие разборчивой вербализации (см. шкалу CRS-R); • возможность отвечать «да» или «нет» с помощью жестов или слов 	19
Выход из СМС	<p>Достоверное и стабильное выявление одного или обоих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • функциональная коммуникация: точный ответ «да» или «нет» на 6 из 6 вопросов для оценки ориентации в ситуации (например, «Вы сейчас сидите?» или «Я сейчас показываю на потолок?») при 2 исследованиях подряд; • целенаправленное использование (или отчётливая попытка использования) как минимум двух различных предметов в соответствии с их предназначением при 2 исследованиях подряд (например, по просьбе показать, для чего нужен тот или иной предмет, пациент подносит расчёску к волосам, карандаш — к листу бумаги, а кружку — к губам) 	6
СЗЧ	<p>Синдром, характеризующийся тетраплегией и анартрией при сохранном сознании. Как правило, является следствием тромбоза основной артерии; при этом сохранными остаются вертикальные движения глазных яблок, что даёт возможность общения. В редко встречающихся случаях полного СЗЧ движения глазных яблок полностью отсутствуют; при неполном СЗЧ помимо движений глаз могут быть сохранены движения мимических мышц, головы, пальцев. Функциональные методы нейровизуализации позволяют выявить сохранный метаболизм в супратенториальных отделах головного мозга. Помимо цереброваскулярных заболеваний, СЗЧ может быть следствием различных заболеваний центральной нервной системы (энцефалит, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др.) и нервно-мышечной патологии (боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена–Барре, другие тяжелые полиневропатии, спинальная мышечная атрофия и т.д.)</p>	23
Функциональный СЗЧ	<p>Клиническая картина ВС/САБ (травматического и нетравматического генеза) при выявлении косвенных признаков сохранности когнитивных функций с помощью методов функциональной нейровизуализации (выполнение когнитивной парадигмы функциональной магнитно-резонансной томографии). У этих пациентов отмечается нарушение связей между подкорковыми и корковыми структурами (например, между таламусом и первичной моторной корой), что, вероятно, является причиной отсутствия целенаправленных движений, однако при выполнении задания, связанного с воображением движений, паттерны активации моторных зон у них сходны с активацией у здоровых добровольцев. Это даёт основания с определённой долей вероятности полагать, что пациент выполняет предъявляемые ему когнитивные задания, т.е. не соответствует критериям ВС/САБ. Количество таких пациентов оценить сложно (по данным единичных исследований, частота их выявления среди пациентов с ВС/САБ составляла 14%, СМС — 3%). Диссоциацию между клинической картиной и результатами инструментальных исследований у пациентов с ХНС в редких случаях можно выявить с помощью других методов (например, электромиографии, позволяющей зарегистрировать сокращение мышцы в ответ на команду при отсутствии видимых движений; позитронно-эмиссионной томографии с оценкой церебрального метаболизма или электроэнцефалографии с трансмагнитной стимуляцией с вычислением индекса PCI), однако накопленных на сегодняшний день данных недостаточно для того, чтобы утверждать о возможности выявления с их помощью функционального СЗЧ</p>	19, 24, 25

- 5) выход из состояния минимального сознания — 100%;
- 6) синдром запятого человека — 100%;
- 7) функциональный синдром запятого человека — 96%.

Обсуждение

Проведённое обсуждение показало, во-первых, большой интерес российских специалистов к проблеме ХНС, а во-вторых, готовность врачей разных специальностей к принятию единой терминологии и использованию её в своей практике. Практически по всем позициям результаты голосования оказались достаточно очевидными, без явной конкуренции. Это даёт основания полагать, что утверждённая на круглом столе терминология будет положительно принята сообществом российских врачей.

Результаты встречи участников круглого стола в виде терминов и критериев, рекомендованных Российской рабочей группы по проблемам ХНС к применению в практической работе и научных исследованиях, приведены в табл. 3.

Предложенные варианты формулировок диагноза у пациентов после комы:

1. Через 28 сут после начала комы, при выполнении соответствующих критериев:
 - *Тяжелая закрытая черепно-мозговая травма от 15.07.2019. Субарахноидальное кровоизлияние. СМС «минус».*
 - *Постгипоксическая энцефалопатия. Состояние после реанимационных мероприятий от 27.06.2019. ВС/САБ.*
2. Через 3 мес после нетравматического повреждения головного мозга:
 - *Последствия нетравматического внутримозгового кровоизлияния в правое полушарие головного мозга от 17.01.2019. СМС.*
 - *Последствия перенесенного менингококкового менингита от 28.02.2019. Хроническое ВС/САБ.*
3. Через 12 мес после травматического повреждения головного мозга:
 - *Тяжелая закрытая черепно-мозговая травма от 01.07.2018. Диффузное аксональное повреждение. СМС «плюс».*
 - *Тяжелая закрытая черепно-мозговая травма от 09.03.2018. Хроническое ВС/САБ.*

Таким образом, если СМС диагностируется, то его статус хронизации никогда не подчёркивается. Слово «хроническое» добавляется к термину ВС/САБ только после 3 мес аноксической этиологии и 12 мес травматической этиологии. Если же эти сроки ещё не достигнуты, диагностируется просто «ВС/САБ».

Задача привести к общему знаменателю терминологию для работы с группой пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, у которых не восстановилось ясное сознание после выхода из комы, имеет множество краткосрочных и долгосрочных перспектив.

Диалог между российскими научными школами и обмен опытом, в результате которого была организована рабочая

группа, позволит объединить накопленные отечественные знания в этой области. Полученные результаты дадут возможность научному и клиническому сообществу унифицировать используемую терминологию, что будет способствовать формированию отечественной библиографической базы и оптимизации результатов поиска рекомендательной, научной и обучающей литературы у специалистов, работающих с данной когортой пациентов. Кроме того, объединение сил позволит проводить хорошо контролируемые многоцентровые исследования, результаты которых будут иметь высокую надёжность. Это даст возможность повысить ценность работ отечественных авторов.

Использование единой терминологии также может стать базой для регулярного использования официальных переводов шкал и опросников, а также валидации новых принятых в мире инструментов для обследования пациентов в русскоязычной популяции. Данная процедура обязательна для упрощения инструкции при осмотре сложных пациентов с признаками нарушения сознания врачами в различных регионах России, которые нуждаются в экспертном мнении при работе с такой группой больных. Это снижает риск проведения недостаточно полного осмотра и, как следствие, неправильного диагноза. Диагноз при определении формы ХНС является решающим в определении реабилитационного прогноза. Поэтому владение общепринятой терминологией и шкалами для осмотра пациентов в ХНС, например Шкалой восстановления после комы (CRS-R) [26] и др., для специалистов мультидисциплинарной команды, работающих с данной категорией больных, должно быть регламентировано обязательным, как и прохождение учебных модулей/курсов повышения квалификации, включающих мастер-классы по оценке больных в ХНС.

В то же время ряд вопросов остался нерешённым на этой встрече и будет обсуждаться позднее. Помимо этого, в дальнейшие планы работы группы на платформах всероссийских конференций и конгрессов и в рамках очередных встреч профессиональных сообществ (конгрессы Федерации анестезиологов и реаниматологов России и Союза реабилитологов России) входит подготовка и обсуждение клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХНС, которые впоследствии будут представлены в Министерство здравоохранения России для получения статуса национальных. Кроме того, планируется разработка российских многоцентровых исследований для изучения эпидемиологии этих состояний и методов реабилитации.

Заключение

В ходе освещённого в статье заседания рабочей группы по проблемам ХНС были проведены обсуждение и опрос ведущих специалистов и практических врачей с целью утверждения единой терминологии для ХНС и внедрения критериев диагностики форм ХНС. Были обсуждены перспективы работы группы, намечены следующие шаги. По результатам обсуждения и голосования составлен перечень терминов для описания ХНС и соответствующие им диагностические критерии.

Список литературы

1. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med* 1994; 330: 1499–1508. DOI: 10.1056/NEJM199405263302107. PMID: 7818633.
2. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. *Lancet* 1972; 299: 734–737. DOI: 10.1016/S0140-6736(72)90242-5. PMID: 4111204.
3. Position of the American Academy of Neurology on certain aspects of the care and management of the persistent vegetative state patient. Adopted by the Executive Board, American Academy of Neurology, April 21, 1988, Cincinnati, Ohio. *Neurology* 1989; 39: 125–126. PMID: 2909900.
4. Persistent vegetative state and the decision to withdraw or withhold life support. Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs. *JAMA* 1990; 263: 426–430. PMID: 2403610.
5. Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010. DOI: 10.1186/1741-7015-8-68. PMID: 21040571.
6. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349–353. DOI: 10.1212/WNL.58.3.349. PMID: 11839831.
7. Childs N.L., Mercer W.N., Childs H.W. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 1993; 43: 1465–1467. DOI: 10.1212/wnl.43.8.1465. PMID: 8350997.
8. Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J. et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9: 35. DOI: 10.1186/1471-2377-9-35. PMID: 19622138.
9. van Erp W.S., Lavrijsen J.C., Vos P.E. et al. The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 85.e9–85.e14. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.10.014. PMID: 25528282.
10. Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г., Супонева Н.А. и др. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после выхода из комы. *Анестезиология и реаниматология* 2017; 62: 449–456. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456.
11. Legostaeva L., Mochalova E., Poydasheva A. et al. Misdiagnosis in doc patients: Russian experience. *J Neurol Sci* 2017; 381: 756. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.2134.
12. Wade D.T. How many patients in a prolonged disorder of consciousness might need a best interests meeting about starting or continuing gastrostomy feeding? *Clin Rehabil* 2018; 32(11): 1551–1564. DOI: 10.1177/0269215518777285. PMID: 29779405.
13. Pisa F.E., Biasutti E., Drigo D., Barbone F. The prevalence of vegetative and minimally conscious states: a systematic review and methodological appraisal. *J Head Trauma Rehabil* 2014; 29: E23–E30. DOI: 10.1097/htr.0b013e3182a4469f. PMID: 24052091.
14. Jennett B. The vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 355–357. DOI: 10.1136/jnnp.73.4.355. PMID: 12235296.
15. Donis J., Kräftner B. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria. *Brain Inj* 2011; 25: 1101–1107. DOI: 10.3109/02699052.2011.577047. PMID: 21902460.
16. Кондратьева Е.А. Вегетативное состояние: диагностика, интенсивная терапия, прогнозирование исхода: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
17. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology* 2018; 91: 450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926. PMID: 30089618.
18. Luauté J., Maucourt-Boulch D., Tell L. et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010; 75: 246–252. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df. PMID: 20554940.
19. Bruno M.A., Vanhaudenhuyse A., Thibaut A. et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011; 258: 1373–1384. DOI: 10.1007/s00415-011-6114-x. PMID: 21674197.
20. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology* 2018; 91: 461–470. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005928. PMID: 30089617.
21. Giacino J.T. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *NeuroRehabilitation* 2004; 19: 293–298. PMID: 15671583.
22. The vegetative state: guidance on diagnosis and management / A report of a working party of the Royal College of Physicians. *Clin Med (Lond)* 2003; 3: 249–254. PMID: 12848260.
23. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. American Congress of Rehabilitation Medicine. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 205–209. DOI: 10.1016/S0003-9993(95)80031-X. PMID: 7848080.

References

1. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med* 1994; 330: 1499–1508. DOI: 10.1056/NEJM199405263302107. PMID: 7818633.
2. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. *Lancet* 1972; 299: 734–737. DOI: 10.1016/S0140-6736(72)90242-5. PMID: 4111204.
3. Position of the American Academy of Neurology on certain aspects of the care and management of the persistent vegetative state patient. Adopted by the Executive Board, American Academy of Neurology, April 21, 1988, Cincinnati, Ohio. *Neurology* 1989; 39: 125–126. PMID: 2909900.
4. Persistent vegetative state and the decision to withdraw or withhold life support. Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs. *JAMA* 1990; 263: 426–430. PMID: 2403610.
5. Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010. DOI: 10.1186/1741-7015-8-68. PMID: 21040571.
6. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349–353. DOI: 10.1212/WNL.58.3.349. PMID: 11839831.
7. Childs N.L., Mercer W.N., Childs H.W. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 1993; 43: 1465–1467. DOI: 10.1212/wnl.43.8.1465. PMID: 8350997.
8. Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J. et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9: 35. DOI: 10.1186/1471-2377-9-35. PMID: 19622138.
9. van Erp W.S., Lavrijsen J.C., Vos P.E. et al. The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 85.e9–85.e14. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.10.014. PMID: 25528282.
10. Legostaeva L.A., Mochalova E.G., Suponeva N.A. et al. [Difficulties in evaluation of chronic disorders of consciousness: approaches for clinical assessment and instrumental studies]. *Anesthesiologia i reanimatologiya* 2017; 62: 449–456. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456. (In Russ.)
11. Legostaeva L., Mochalova E., Poydasheva A. et al. Misdiagnosis in doc patients: Russian experience. *J Neurol Sci* 2017; 381: 756. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.2134.
12. Wade D.T. How many patients in a prolonged disorder of consciousness might need a best interests meeting about starting or continuing gastrostomy feeding? *Clin Rehabil* 2018; 32(11): 1551–1564. DOI: 10.1177/0269215518777285. PMID: 29779405.
13. Pisa F.E., Biasutti E., Drigo D., Barbone F. The prevalence of vegetative and minimally conscious states: a systematic review and methodological appraisal. *J Head Trauma Rehabil* 2014; 29: E23–E30. DOI: 10.1097/htr.0b013e3182a4469f. PMID: 24052091.
14. Jennett B. The vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 355–357. DOI: 10.1136/jnnp.73.4.355. PMID: 12235296.
15. Donis J., Kräftner B. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria. *Brain Inj* 2011; 25: 1101–1107. DOI: 10.3109/02699052.2011.577047. PMID: 21902460.
16. Kondratieva E.A. [Vegetative state: diagnosis, intensive care, outcome prognosis: PhD Thesis]. St. Petersburg; 2005. (In Russ.)
17. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology* 2018; 91: 450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926. PMID: 30089618.
18. Luauté J., Maucourt-Boulch D., Tell L. et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010; 75: 246–252. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df. PMID: 20554940.
19. Bruno M.A., Vanhaudenhuyse A., Thibaut A. et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011; 258: 1373–1384. DOI: 10.1007/s00415-011-6114-x. PMID: 21674197.
20. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology* 2018; 91: 461–470. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005928. PMID: 30089617.
21. Giacino J.T. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *NeuroRehabilitation* 2004; 19: 293–298. PMID: 15671583.
22. The vegetative state: guidance on diagnosis and management / A report of a working party of the Royal College of Physicians. *Clin Med (Lond)* 2003; 3: 249–254. PMID: 12848260.
23. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. American Congress of Rehabilitation Medicine. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 205–209. DOI: 10.1016/S0003-9993(95)80031-X. PMID: 7848080.

24. Owen A.M., Coleman M.R. Detecting awareness in the vegetative state. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129: 130–138. DOI: 10.1196/annals.1417.018. PMID: 18591475.
25. Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R. et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010; 362: 579–589. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370. PMID: 20130250.
26. Iazeva E.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A. et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj* 2019; 33: 218–225. DOI: 10.1080/02699052.2018.1539248. PMID: 30388893.

Информация об авторах

Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Вознюк Игорь Алексеевич, д.м.н., зам. директора по научной работе ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»; проф. каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Кондратьев Анатолий Николаевич, д.м.н., проф., г.н.с., Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6362-6543

Шёголев Алексей Валерианович, д.м.н., доц., заслуженный врач РФ, нач. каф. анестезиологии-реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 00000-0001-6431-439X

Белкин Андрей Августович, д.м.н., проф. каф. нервных болезней и анестезиологии-реаниматологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0544-1492

Зайцев Олег Семенович, д.м.н., г.н.с., рук. группы психиатрических исследований ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Прыников Игорь Валентинович, д.м.н., проф. РАН, первый зам. директора — рук. НИИ реабилитологии ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Петрова Марина Владимировна, д.м.н., проф., зам. директора по научно-клинической работе, ФГНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Иванова Наталья Евгеньевна, д.м.н., проф. РАН, г.н.с., зав. научным отделом Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Гнедовская Елена Владимировна, к.м.н., зам. директора по научно-организационной работе и развитию ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Рябинкина Юлия Валерьевна, д.м.н., зав. отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Сергеев Дмитрий Владимирович, к.м.н., врач-невролог отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Язева Elizaveta Григорьевна, врач-невролог отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Легостаева Людмила Александровна, к.м.н., м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Фуфаева Екатерина Валерьевна, зав. отд. психолого-педагогической помощи ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

24. Owen A.M., Coleman M.R. Detecting awareness in the vegetative state. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129: 130–138. DOI: 10.1196/annals.1417.018. PMID: 18591475.
25. Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R. et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010; 362: 579–589. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370. PMID: 20130250.
26. Iazeva E.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A. et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj* 2019; 33: 218–225. DOI: 10.1080/02699052.2018.1539248. PMID: 30388893.

Information about the authors

Mikhail A. Piradov, D. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Natalya A. Suponeva, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Igor A. Voznyuk, D. Sci. (Med.), Deputy Director of science, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine; prof. cafe of nervous diseases S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Anatoly N. Kondratyev, D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6362-6543

Alexey V. Shchegolev, D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Head, Department of anesthesiology and resuscitation, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: 00000-0001-6431-439X

Andrey A. Belkin, D. Sci. (Med.), Prof., Department of nervous diseases and anesthesiology and resuscitation, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0544-1492

Oleg S. Zaitsev, D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, Group of psychiatric research, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Igor V. Pryanikov, D. Sci. (Med.), Prof. of the Russian Academy of Sciences, First Deputy director — Head, Research Institute of Rehabilitation, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

Marina V. Petrova, D. Sci. (Med.), Deputy Director for clinical research, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

Natalia E. Ivanova, D. Sci. (Med.), Prof. of the Russian Academy of Sciences, senior researcher, Head, Scientific Department, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Elena V. Gnedovskaya, PhD (Med.), Deputy Director for research, organizational work, and development, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Yulia V. Ryabinkina, PhD (Med.), Head, Department of anesthesiology and intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Dmitry V. Sergeev, PhD (Med.), neurologist, Department of anesthesiology and intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Elizaveta G. Yazeva, neurologist, Department of anesthesiology and intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Lyudmila A. Legostaeva, PhD (Med.), junior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Ekaterina V. Fufaeva, Head, Department of psychological and pedagogical assistance, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Sergey S. Petrikov, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. member of the Russian Academy of Sciences, Director, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность

М.М. Танащян¹, К.В. Антонова¹, А.А. Раскуражев¹, О.В. Лагода¹, А.А. Шабалина¹, Т.И. Романцова²

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение. Резкое прогрессирование атеросклероза и, соответственно, рост риска развития инсульта и инфаркта миокарда связаны с наличием сахарного диабета (СД). Ведется поиск новых биомаркеров этих патологических состояний, в том числе доклинических форм, в первую очередь связанных с лежащей в основе метаболических нарушений инсулинорезистентностью (ИР). Одним из решающих факторов реализации ИР, развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в условиях нарушения гомеостаза углеводов и липидов является возникновение глюкозотоксичности и липотоксичности. Суммарно негативные последствия изолированных глюкозо- и/или липотоксичности меньше эффектов одновременного наличия обоих нарушений — феномена глюколипотоксичности. Первоначально разработанный для оценки таких сочетанных изменений индекс триглицериды–глюкоза (ИТГ) представляет наибольший интерес для исследователей в качестве маркера или предиктора заболеваний, ассоциированных с ИР.

Цель работы: исследовать эффект глюколипотоксичности у больных с ишемическим инсультом, определить диагностическую ценность ИТГ.

Материалы и методы. В исследование были включены 251 человек: 1-я группа (n=145) — с острым ишемическим инсультом, 2-я группа (n = 120) — с каротидным атеросклерозом и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, не имевшими в анамнезе инсульта и острой коронарной патологии. Группу контроля (n = 86) составили лица без атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Всем пациентам проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное исследование, в том числе биохимическое с вычислением ИТГ.

Результаты. Во всех подгруппах больных с острым инсультом, вне зависимости от подтипа ИИ, выявлена ИР, в большей степени выраженная у больных с СД 2-го типа (СД2). Медианные значения ИТГ при инсульте и СД2 составили 5 [4,8; 5,2] против 4,7 [4,6; 4,9] у больных с инсультом без СД2. У всех пациентов с каротидным атеросклерозом ИТГ был повышен, медиана составила 4,9 [4,7; 5,2], у лиц без атеросклероза ИТГ был статистически значимо ниже, медиана 4,6 [4,45; 4,7], p = 0,000.

По итогам построения ROC-кривых при оценке значения ИТГ в качестве предиктора значимого стеноза сонных артерий (от 60% сужения просвета) для больных с СД2 площадь под кривой составила 0,821, пороговое значение ИТГ — 5,3, в то время как для лиц без СД2 эти цифры составили 0,9153 и 4,71 соответственно.

Заключение. Новый метод оценки глюколипотоксичности с вычислением ИТГ играет важную диагностическую и предикторную роль в выявлении каротидного атеросклероза, ИР и метаболического синдрома у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Это может позволить стратифицировать категорию больных, нуждающихся в исследовании состояния сосудистой стенки, а также мониторировать адекватность терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: инсульт; атеросклероз; сахарный диабет; глюколипотоксичность (глюкозолипотоксичность); индекс триглицериды–глюкоза.

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

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Антонова К.В.

Для цитирования: Танащян М.М., Антонова К.В., Раскуражев А.А., Лагода О.В., Шабалина А.А., Романцова Т.И. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 17–24.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.2

Поступила 09.10.2019 / Принята в печать 16.12.2019

Cerebrovascular disorders and glucolipototoxicity

Marine M. Tanashyan¹, Kseniya V. Antonova¹, Anton A. Raskurazhev¹, Olga V. Lagoda¹, Alla A. Shabalina¹, Tatyana I. Romantsova²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Introduction. Rapid progression of atherosclerosis and, consequently, an increase in the risk of stroke and myocardial infarction are associated with the presence of diabetes mellitus (DM). There is a search for new biomarkers of these pathological conditions, including their preclinical forms, primarily associated with insulin resistance (IR), which underlies these metabolic disorders. Development of the glucose and lipid toxicity is considered as one of the decisive factors in the development of IR and atherosclerotic cardiovascular disease in the presence of disturbances in carbohydrate and lipid metabolism. The negative consequences of isolated glucose- and/or lipid toxicity are less than the presence of both conditions simultaneously, known as glucolipototoxicity. The triglyceride glucose (TyG) index, initially developed to assess such combined changes, is of great interest to researchers as a marker or predictor of diseases associated with IR.

Aim: to investigate the effect of glucolipototoxicity in patients with ischaemic stroke and to determine the diagnostic value of the TyG index.

Materials and methods. The study included 251 people: group 1 ($n = 145$) — patients with acute ischaemic stroke and group 2 ($n = 120$) — patients with carotid atherosclerosis and chronic cardiovascular disease but without stroke or acute coronary disease in the medical history. The control group ($n = 86$) consisted of people without atherosclerosis or cardiovascular disease. All patients underwent comprehensive clinical, laboratory and imaging tests, including biochemical tests measuring the TyG index.

Results. Insulin resistance was found in all patient subgroups after acute stroke (irrespective of the ischaemic stroke subtype), and it was greater in patients with Type 2 DM (T2DM). The median TyG index value in patients with stroke and T2DM was 5 [4.8; 5.2], compared with 4.7 [4.6; 4.9] in patients with stroke but without T2DM. The TyG index was elevated in all patients with carotid atherosclerosis (median 4.9 [4.7; 5.2]), TyG index was statistically lower in people without atherosclerosis (median 4.6 [4.45; 4.7], $p = 0.000$).

When the TyG indexes were evaluated using ROC curves as a predictor of significant carotid artery stenosis (lumen narrowing of 60% or greater), the area under the curve was 0.821 and the TyG threshold value was 5.3 for patients with T2DM, while these values were 0.9153 and 4.71 for people without T2DM, respectively.

Conclusion. The new method of glucolipotoxicity evaluation by calculating the TyG index has an important diagnostic and predictive role in identifying carotid atherosclerosis, IR and metabolic syndrome in patients with cerebrovascular disease. This may allow us to stratify the patient categories that require vascular wall investigations, as well as to monitor treatment adequacy.

Keywords: stroke; atherosclerosis, diabetes mellitus; glucolipotoxicity; triglyceride glucose index.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Antonova K.V.

For citation: Tanashyan M.M., Antonova K.V., Raskurazhev A.A., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Romantsova T.I. [Cerebrovascular disorders and glucolipotoxicity]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 17–24. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.2

Received 09.10.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания находятся на 1-м месте в структуре смертности населения в мире [1]. У больных с сахарным диабетом (СД) отмечается значительное повышение риска инсульта во всех возрастных категориях, в связи с чем он признается одним из основных факторов риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [2].

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов, за счет более быстрого развития атеросклеротического процесса. В последние годы в литературе появился новый термин «атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь», которая включает патологию коронарных артерий, ЦВЗ и атеросклеротические заболевания артерий нижних конечностей и является ведущей причиной смерти больных СД [3, 4].

Однако в отличие от общей популяции, где инфаркт миокарда чаще является причиной смерти, чем инсульт, у больных СД 2-го типа (СД2) 2-е место в структуре причин смерти занимают нарушения мозгового кровообращения (НМК) — 12,17%, тогда как инфаркт миокарда составляет 4,37% среди причин смерти и занимает 7-е место. Следует отметить, что в России НМК являются 2-й по частоте причиной смерти среди больных СД не только 2-го, но и 1-го типа [5].

Инсулинорезистентность (ИР), лежащая в основе патогенеза СД 2-го типа (СД2), является основой формирования факторов риска, приводящих к атеросклеротическим сосудистым событиям. Именно ИР объединяет дислипидемию с повышением уровня триглицеридов и снижением уровня липопротеидов высокой плотности, повышение концентрации ингибитора-1 активатора плазминогена, фибриногена, молекул межклеточной адгезии, маркеров воспа-

ления, диметиларгинина, тонуса симпатической нервной системы [6]. ИР определяют как наиболее распространенный фактор риска атеротромбоза. Показана роль ИР в развитии не только висцерального ожирения и системного воспаления, а также гипофибринолиза, дисфункции эндотелия и процессов атерогенеза сонных артерий [7]. В условиях ИР глюкоза перестает быть источником энергии в клетке, формируется её внутриклеточный дефицит в сочетании с повышением содержания глюкозы в крови. Для обеспечения энергетических потребностей происходит активация липолиза и повышение уровней свободных жирных кислот с развитием липотоксичности, которая ведет к дальнейшим метаболическим нарушениям и изменениям в органах-мишенях — печени, сердце, поджелудочной железе, мышцах и сосудах. При этом сумма негативных последствий сочетанных глюкозо- и липотоксичности—глюкозо-липотоксичности более выражена [8, 9].

В настоящее время подчеркивается необходимость выявления пациентов высокого риска инсульта для проведения оптимальной медикаментозной терапии и, при необходимости, хирургического лечения атеросклеротического стеноза сонных артерий в качестве первичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) [10]. В клинической практике использование дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий для скрининга общей популяции и выявления асимптомных каротидных стенозов высоких градий сопряжено с высокой стоимостью исследования [11]. Рутинное использование данного метода не включено в обязательные скрининговые программы для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, даже больных СД [12, 13].

Ранее был разработан индекс суррогатной характеристики ИР, отражающий единство процессов глюко- и липотоксичности, — ИТГ (логарифмическое соотношение уровней триглицеридов и глюкозы плазмы натощак). Этот показатель коррелирует с ИР, измеренной как с помощью

клемп-метода независимо от пола, ожирения и СД, так и с моделью НОМА-ИР [14, 15]. ИТГ рассматривается в качестве лучшего маркера наличия метаболического синдрома и, соответственно, сердечно-сосудистых заболеваний [16–18].

Так, отмечено повышение ИТГ при каротидном атеросклерозе у женщин без ожирения в постменопаузе [19]. Достаточно революционные результаты продемонстрировали W.Y. Su и соавт. [20], показав, что ИТГ и уровень глюкозы натощак являются не просто важными параметрами, но и более значимыми для сердечно-сосудистых событий прогностическими факторами, чем гликированный гемоглобин (HbA1c) и триглицериды.

Все возрастающий глобальный интерес к более объективной оценке глюколипотоксичности в генезе атеросклеротических заболеваний, поиск путей решения проблемы стратификации групп наибольшего риска инсульта в сочетании с широкой доступностью данного метода в рутинной клинической практике побудили нас оценить предикторную значимость ИТГ у больных с ЦВЗ.

Цель работы: исследовать эффект глюколипотоксичности у больных с ИИ, определить диагностическую ценность ИТГ.

Материал и методы

Всего обследовали 251 человека, которые были разделены на 3 группы:

- 1-я группа — 145 пациентов с острым ИИ, из которых у 87 был СД2;
- 2-я группа — 120 пациентов с хроническими ЦВЗ и атеросклерозом внутренних сонных артерий (ВСА), не имевших в анамнезе острые НМК и острую коронарную патологию;
- 3-я группа (контроль) — 86 человек без атеросклероза и известных сердечно-сосудистых заболеваний.

Медианные значения возраста в 1-й группе составили 62 [53; 70] года; в группе было 76 мужчин. Индекс массы тела (ИМТ) был выше у больных СД2: 32,7 [29; 36] кг/м² против 29 [27; 31] кг/м² у больных с ИИ без СД ($p = 0,0015$). В 1-й группе не было статистически значимых отличий по частоте выявления курения, ИБС и нарушений сердечного ритма в зависимости от наличия СД.

У больных 2-й группы медиана возраста составила 63 [56; 70] года, в группе было 50 (41,7%) мужчин, СД2 зарегистрирован у 64 (53,3%) больных. Здесь также не выявлено статистически значимых отличий внутри группы по частоте курения в зависимости от наличия СД.

В группе контроля медиана возраста составила 61,5 [55; 70] года, в группе было 36 (41,9%) мужчин, 10 (11,6%) человек — с СД2.

У всех пациентов определяли уровень гликемии и липидный спектр, у больных СД2 — также уровень HbA1c. Пробы венозной крови натощак брали не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи.

ИТГ вычисляли по формуле:

$\ln[(\text{триглицериды натощак (ммоль/л)} \times 88,495575) \times (\text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} \times 18,018018)]/2$.

Нормальным считалось значение ИТГ <4,5; исходно пороговым значением был выбран уровень ИТГ от 4,5; значения: $\geq 4,5$ соответствовали ИР [21].

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий головы. Нейровизуализационные исследования (МРТ/КТ головного мозга) назначались всем больным с острыми ишемическими НМК, в том числе для верификации ИИ.

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета STATISTICA («StatSoft»). Распределения количественных признаков приведены в виде медиан и 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1; Q3]), процентных соотношений. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнен с использованием критерия Манна–Уитни. С целью анализа диагностической значимости показателей ИТГ при выявлении каротидного атеросклероза для разных категорий лиц были построены ROC-кривые с оценкой площади под кривой. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Развитие ИИ у больных СД2 произошло на фоне повышения HbA1c до 7,8% [6,8; 9,6] и сопровождалось повышением уровня гликемии до 9,1 ммоль/л. При этом значения ИТГ были повышены в обеих подгруппах больных с ИИ, но в большей степени у пациентов с СД2 (табл. 1). У больных СД2 статистически значимо чаще диагностирован атеросклероз ВСА с наличием стеноза от 60%.

У лиц группы контроля значения ИТГ в целом не были изменены, медиана составила 4,6 (табл. 2). При этом у большинства — 81 (94,2%) лиц без атеросклероза значения ИТГ составили менее 5, из них результат менее 4,5 отмечен у 25 (29,1%) человек, а повышение от 5 отмечено лишь у 5 (5,8%) обследованных.

Среди больных 2-й группы чаще всего регистрировалось наличие атеросклеротической бляшки со стенозированием ВСА менее 60% (в 61% случаев), в 21% случаев зарегистрировано наличие атеросклеротического стеноза ВСА выше 60%. У всех 120 лиц с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий значения ИТГ были выше 4,5, медиана составила 4,9 (табл. 2).

Для оценки прогностической роли ИТГ в выявлении значимого стеноза ВСА (от 60% просвета сосуда) для 2-й и 3-й групп был проведен ROC-анализ (рисунок, табл. 3). В данный анализ не были включены больные с ИИ, поскольку уровень гликемии может быть ассоциирован с наличием острого сосудистого события.

В целом по итогам построения ROC-кривых уровень ИТГ в 4,84 определен как отрезная точка при выявлении значимого стеноза ВСА (чувствительность 92%, специфичность 64,6%).

При разделении на подгруппы в зависимости от наличия СД2 было выявлено, что у больных с СД2 при оценке значения ИТГ в качестве предиктора значимого стеноза ВСА площадь под кривой составила 0,821 (чувствительность 73%, специфичность 84%), при этом пороговое значение

Таблица 1. Результаты лабораторных и инструментальных исследований больных с ИИ (1-я группа)

Table 1. The results of laboratory and imaging tests in patients with ischaemic stroke (Group 1)

Показатель / Parameter	ИИ+СД2 / Ischaemic stroke + T2DM (n=87)	ИИ без СД2 / Ischaemic stroke without T2DM (n=58)	p
Глюкоза плазмы, ммоль/л / Plasma glucose, mmol/liter	9,1 [7,1; 12]	5,6 [5,1; 6,1]	0,0000
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/liter	6,3 [5,6; 7,5]	6,6 [5,9; 7,1]	0,909233
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low density lipoproteins, mmol/liter	2,8 [2,3; 3,6]	2,9 [2,3; 3,1]	0,894142
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/liter	1,5 [1,1; 2,3]	1,5 [1,1; 1,8]	0,501491
ИТГ / TyG index	5 [4,8; 5,2]	4,7 [4,6; 4,9]	0,000000
Атеросклероз, начальные изменения сосудистой стенки / Atherosclerosis, early vascular wall changes	5 (5,8%)	9 (15,5%)	0,0029
Атеросклероз, стеноз <60% / Atherosclerosis, stenosis <60%	41 (47,1%)	36 (62,4%)	
Атеросклероз, стеноз ипсилатеральной ВСА ≥60% / Atherosclerosis, ipsilateral ICA stenosis ≥60%	41 (47,1%)	13 (22,4%)	

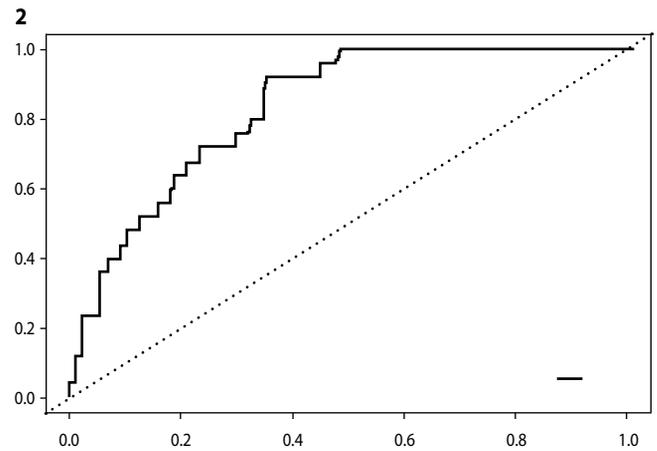
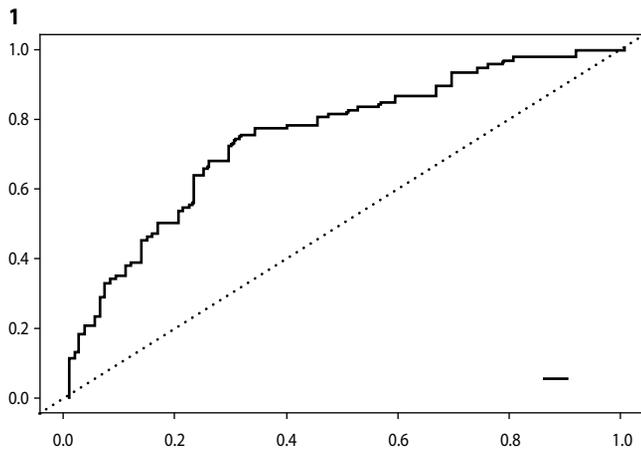
Примечание. Данные представлены в виде медианы [Q1; Q3] или n (%). p — уровень статистической значимости различий между пациентами с ИИ в зависимости от наличия СД2.
Note. The data are presented as a median [Q1; Q3] or n (%). p — statistical significance level of the differences between patients with ischaemic stroke, with and without T2DM.

Таблица 2. Результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентов 2-й и контрольной групп

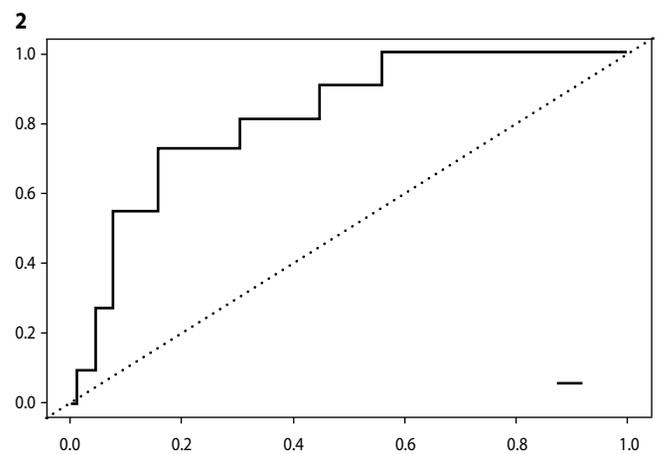
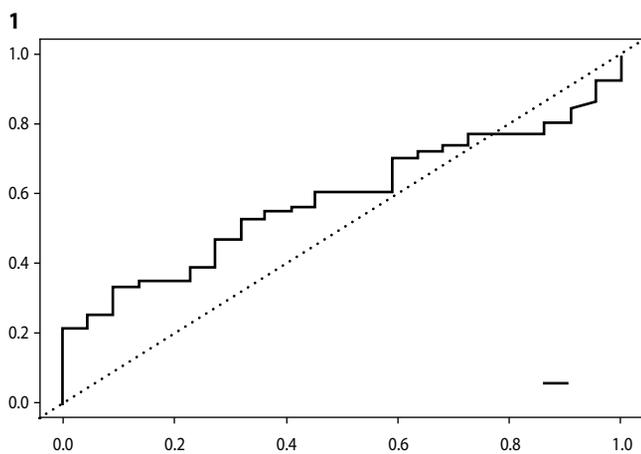
Table 2. The results of laboratory and imaging tests in patients in the second and control groups

Показатель / Parameter	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3	p
Глюкоза плазмы, ммоль/л / Plasma glucose, mmol/liter	6,3 [5,5; 7,5]	5,5 [4,9; 6,2]	0,000
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/liter	6,3 [5,1; 7,1]	4,7 [3,9; 5,2]	0,00
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low density lipoproteins, mmol/liter	2,5 [2,1; 3,42]	2,2 [0,9; 2,5]	
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/liter	1,9 [1,3; 2,9]	1,1 [0,9; 1,4]	0,0000
ИТГ / TyG index	4,9 [4,7; 5,2]	4,6 [4,45; 4,7]	0,0000
Атеросклероз, начальные изменения сосудистой стенки / Atherosclerosis, early vascular wall changes	22 (18%)	0	
Атеросклероз, стеноз <60% / Atherosclerosis, stenosis <60%	73 (61%)	0	
Атеросклероз, стеноз ипсилатеральной ВСА ≥60% / Atherosclerosis, ipsilateral ICA stenosis ≥60%	25 (21%)	0	

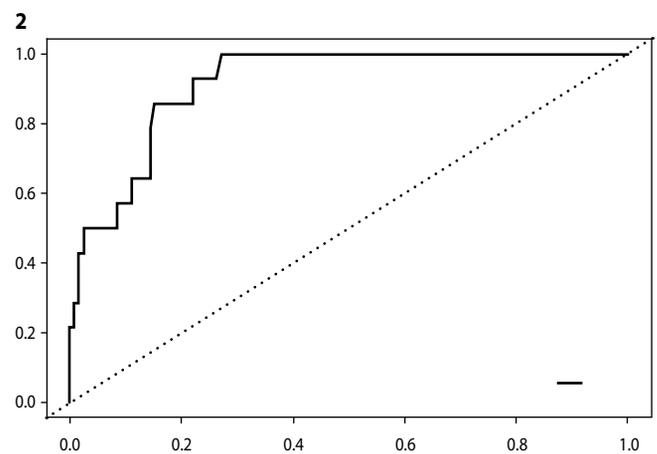
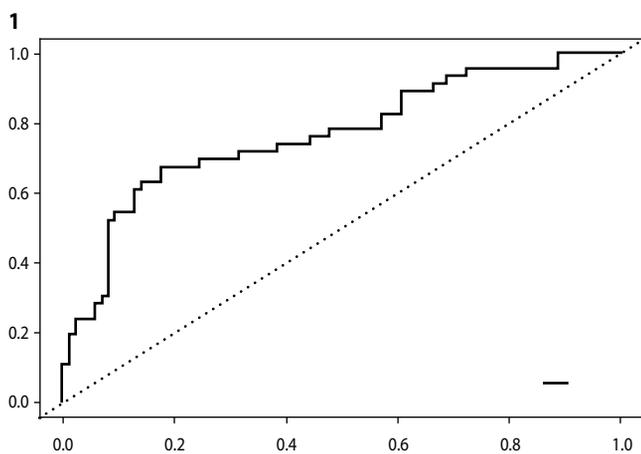
Примечание. Данные представлены в виде медианы [Q1; Q3] или n (%). p — уровень статистической значимости между группами.
Note. The data are presented as a median [Q1; Q3] or n (%). p — statistical significance level between the groups.



A



B



C

ROC-кривые для ИТГ как предиктора выявления атеросклеротического поражения ВСА.

A — все обследованные лица; B — пациенты с СД2; C — пациенты без СД2.

1 — наличие атеросклеротических бляшек; 2 — выявление значимого каротидного стеноза (от 60%). По осям абсцисс — 1-специфичность; по осям ординат — чувствительность

ROC curves for the TyG index as a predictor of ICA atherosclerosis.

A — all study subjects; B — patients with T2DM; C — patients without T2DM.

1 — presence of atherosclerotic plaques; 2 — identification of significant carotid stenosis (60% or more). X axis — specificity, Y axis — 1-sensitivity

Таблица 3. ИТГ как предиктор наличия атеросклеротических бляшек и значимого стеноза ВСА (результаты построения ROC-кривых)
Table 3. TyG index as a predictor of atherosclerotic plaques and significant ICA stenosis (results of plotting ROC curves)

Модель / Model	Площадь под кривой / Area under the curve	Стандартная ошибка / Standard error	<i>p</i>	Пороговый уровень / Threshold value	Чувствительность / Sensitivity	Специфичность / Specificity
Наличие бляшек в ВСА для всех обследованных лиц / Presence of ICA plaques in all study subjects	0,759	0,033	<0,001	4,733	0,755	0,694
Стеноз ВСА ≥60% для всех обследованных лиц / ICA stenosis ≥60% in all study subjects	0,823	0,034	<0,001	4,84	0,920	0,646
Наличие бляшек в ВСА при СД2 / Presence of ICA plaques in the presence of T2DM	0,579	0,067	0,230	5,30	0,327	0,909
Стеноз ВСА ≥60% при СД2 / ICA stenosis ≥60% in the presence of T2DM	0,821	0,062	<0,001	5,33	0,727	0,841
Наличие бляшек в ВСА без СД2 / Presence of ICA plaques without T2DM	0,7671	0,045	<0,001	4,71	0,674	0,826
Стеноз ВСА ≥60% без СД2 / ICA stenosis ≥60% without T2DM	0,9153	0,028	<0,001	4,71	1	0,729

ИТГ было существенно выше и составило 5,3. У лиц без СД площадь под кривой 0,9153 была зарегистрирована для значимых стенозов ВСА, в качестве порогового значения определен уровень ИТГ 4,71.

Обсуждение

Гетерогенные ишемические НМК имеют общие гемостазиологические сдвиги, определяющие системные нарушения при этой патологии [22]. Развитие ИИ у обследованных больных произошло на фоне реализации основных факторов риска: артериальной гипертензии, дислипидемии и повышенной массы тела или ожирения, нередко в сочетании с кардиальной патологией. Нами отмечено более выраженное атеросклеротическое поражение ВСА у больных с СД2 и ИИ, которое сопровождалось повышением не только гликемических параметров, но и повышением ИТГ. Обращает на себя внимание, что ИТГ был повышен в обеих обследованных группах с ИИ. Выявленные высокие уровни ИТГ свидетельствуют о наличии ИР не только у пациентов с ИИ и сопутствующим СД2, но и у пациентов с ИИ без СД2.

В условиях развития острого НМК как сильнейшего стрессового фактора требуется мобилизация адаптационных механизмов, что приводит к проявлению ранее клинически незначимых нарушений функционирования органов и систем. Выявленное нами наличие ИР в остром периоде ИИ у больных без СД2 может свидетельствовать о существовавших ранее, в том числе клинически асимптомно, метаболических нарушениях. Указанное наблюдение подчеркивает значимость повышения ИТГ как потенциального фактора риска НМК вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена.

С учетом того, что развитие ИИ зачастую может сопровождаться преходящей реактивной гипергликемией, нами был проведен анализ прогностической ценности ИТГ у пациентов без острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе. При оценке клинико-метаболических параметров больных с хроническими ЦВЗ и лиц контрольной группы выявлено значимое различие по таким известным маркерам сердечно-сосудистого риска, как ожирение, гипергликемия и дислипидемия. Следует особо подчеркнуть, что указанные параметры определяют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, но не являются по отдельности достаточным основанием отбора больных для визуализации сонных артерий.

Отмечено, что среди лиц без клинических и инструментальных признаков атеросклероза питающих мозг сосудов почти 12% составили больные с СД2, что подтверждает разнородность популяции больных СД2 по степени выраженности макрососудистых изменений.

Значения ИТГ были значимо выше у лиц с церебральным атеросклерозом. Следует отметить, что пороговые уровни индекса ИТГ в отношении выявления значимого каротидного атеросклероза различались у обследованных в зависимости от наличия СД2: 5,3 при СД2 и 4,71 у лиц без СД2. Эти различия, с нашей точки зрения, могут быть объяснены тем, что для больных СД2 характерна вариабельность гликемии, в то время как у лиц, не страдающих СД2, уровень глюкозы крови физиологически поддерживается в более узком диапазоне. Подобное разграничение важно для рутинной клинической практики, поскольку на примере относительно несложно вычисляемого индекса (с использованием показателей биохимического анализа крови)

предоставляется возможность выделить пациентов группы риска, которым целесообразно проведение дополнительного инструментального обследования (в том числе ангиопривизуализационного).

Заключение

Новый метод оценки глюколипотоксичности с вычислением ИТГ играет диагностическую и предикторную роль в выявлении наличия ИР и метаболического синдрома

Список литературы

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Khoury J.C., Kleindorfer D., Alwell K. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke* 2013; 44: 1500–1504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001318. PMID: 23619130.
3. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S86–S104. DOI: 10.2337/dc18-S009. PMID: 29222380.
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 177–232. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678. PMID: 30879355.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет* 2018; 21: 144–159.
6. Reaven G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* 2005; 47: 201–210. PMID: 16489319.
7. Conde S.V., Ribeiro M.J., Melo B.F. et al. Insulin resistance: a new consequence of altered carotid body chemoreflex? *J Physiol* 2017; 595: 31–41. DOI: 10.1113/JP271684. PMID: 27027507.
8. Рuyаткина Л.А., Рuyаткин Д.С., Землянухина С.А. «Болевые» точки диабетических ангиопатий: фокус на гипертриглицеридемию и возможности фенофибратов. *Фарматека* 2016; (5): 14–21.
9. Аметов А.С., Камынина Л.А., Ахмедова З.А. Глюкозо- и липотоксичность — взаимоотношающиеся факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2014; 4: 20–23.
10. Lim S., Mora-Pinzon M., Park T. et al. Medical therapy does not confer stroke prevention for all patients; identification of high-risk patients with asymptomatic carotid stenosis is still needed. *Int Angiol* 2019; 38: 375–380. DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04143-9. PMID: 31345008.
11. LeFevre M.L.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161: 356–362. DOI: 10.7326/M14-1333. PMID: 25003392.
12. Helfre M., Grange C., Riche B. et al. Usefulness of a systematic screening of carotid atherosclerosis in asymptomatic people with type 2 diabetes for cardiovascular risk reclassification. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78: 14–19. DOI: 10.1016/j.ando.2016.12.001. PMID: 28185650.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет* 2019; 22: 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1.
14. Guerrero-Romero F., Simental-Mendía L.E., González-Ortiz M. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3347–3351. DOI: 10.1210/jc.2010-0288. PMID: 20484475.
15. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 299–304. DOI: 10.1089/met.2008.0034. PMID: 19067533.
16. Khan S.H., Sobia F., Niazi N.K. et al. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10: 74. DOI: 10.1186/s13098-018-0376-8. PMID: 30323862.
17. Танашиян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 112: 21–26.
18. Salazar J., Bermúdez V., Olivar L.C. et al. Insulin resistance indices and coronary risk in adults from Maracaibo city, Venezuela: A cross sectional study. *F1000Res* 2018; 7: 44. DOI: 10.12688/f1000research.13610.2. PMID: 30210784.
19. Lambrinoudaki I., Kazani M.V., Armeni E. et al. The TyG Index as a marker of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in lean and overweight

у больных ЦВЗ, а также каротидного атеросклероза. Это может позволить стратифицировать категорию больных, нуждающихся в дополнительных исследованиях состояния сосудистой стенки, и в дальнейшем мониторировать адекватность терапевтического вмешательства.

Целесообразны дальнейшие масштабные исследования для идентификации лиц наибольшего риска каротидного атеросклероза и ИИ, ассоциированного с атеросклерозом, особенно у больных СД2.

References

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Khoury J.C., Kleindorfer D., Alwell K. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke* 2013; 44: 1500–1504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001318. PMID: 23619130.
3. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S86–S104. DOI: 10.2337/dc18-S009. PMID: 29222380.
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 177–232. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678. PMID: 30879355.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, incidence, mortality, carbohydrate metabolism parameters and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017]. *Sakharny diabet* 2018; 21: 144–159. (In Russ.)
6. Reaven G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* 2005; 47: 201–210. PMID: 16489319.
7. Conde S.V., Ribeiro M.J., Melo B.F. et al. Insulin resistance: a new consequence of altered carotid body chemoreflex? *J Physiol* 2017; 595: 31–41. DOI: 10.1113/JP271684. PMID: 27027507.
8. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Zemlyanukhina S.A. [«Pain» points of diabetic angiopathy: focus on hypertriglyceridemia and the possibility of fenofibrate]. *Farmateka* 2016; (5): 14–21. (In Russ.)
9. Ametov A.S., Kamynina L.A., Akhmedova Z.A. [Glucose and lipotoxicity are mutually aggravating factors in the combination of type 2 diabetes and obesity] *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2014; 4: 20–23. (In Russ.)
10. Lim S., Mora-Pinzon M., Park T. et al. Medical therapy does not confer stroke prevention for all patients; identification of high-risk patients with asymptomatic carotid stenosis is still needed. *Int Angiol* 2019; 38: 375–380. DOI: 10.23736/S0392-9590.19.04143-9. PMID: 31345008.
11. LeFevre M.L.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161: 356–362. DOI: 10.7326/M14-1333. PMID: 25003392.
12. Helfre M., Grange C., Riche B. et al. Usefulness of a systematic screening of carotid atherosclerosis in asymptomatic people with type 2 diabetes for cardiovascular risk reclassification. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78: 14–19. DOI: 10.1016/j.ando.2016.12.001. PMID: 28185650.
13. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes]. *Sakharny diabet* 2019; 22: 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1. (In Russ.)
14. Guerrero-Romero F., Simental-Mendía L.E., González-Ortiz M. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3347–3351. DOI: 10.1210/jc.2010-0288. PMID: 20484475.
15. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 299–304. DOI: 10.1089/met.2008.0034. PMID: 19067533.
16. Khan S.H., Sobia F., Niazi N.K. et al. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10: 74. DOI: 10.1186/s13098-018-0376-8. PMID: 30323862.
17. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. [Chronic cerebrovascular disease on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2012; 112: 21–26. (In Russ.)
18. Salazar J., Bermúdez V., Olivar L.C. et al. Insulin resistance indices and coronary risk in adults from Maracaibo city, Venezuela: A cross sectional study. *F1000Res* 2018; 7: 44. DOI: 10.12688/f1000research.13610.2. PMID: 30210784.
19. Lambrinoudaki I., Kazani M.V., Armeni E. et al. The TyG Index as a marker of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in lean and overweight

- postmenopausal women. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 716–724. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.05.142. PMID: 28690023.
20. Su W.Y., Chen S.C., Huang Y.T. et al. Comparison of the effects of fasting glucose, hemoglobin a1c, and triglyceride-glucose index on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 2019; 11: E2838. DOI: 10.3390/nu11112838. PMID: 31752391.
21. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм* 2019; 16(1): 27–32. DOI: 10.14341/omet10082.
22. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1(2): 29–33.

Информация об авторах

Танащян Маринэ Мовсесовна, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора по научной работе ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Антонова Ксения Валентиновна, к.м.н., с.н.с. отдела трансляционных нейронаук ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Раскуражнев Антон Алексеевич, к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Лагода Ольга Викторовна, к.м.н., врач-невролог, с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Шабалина Алла Анатольевна, к.м.н., зав. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672

Романцова Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., профессор каф. эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

- postmenopausal women. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 716–724. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.05.142. PMID: 28690023.
20. Su W.Y., Chen S.C., Huang Y.T. et al. Comparison of the effects of fasting glucose, hemoglobin a1c, and triglyceride-glucose index on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 2019; 11: E2838. DOI: 10.3390/nu11112838. PMID: 31752391.
21. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. [Opportunities and options for surrogate insulin resistance assessment]. *Ozhireniye i metabolizm* 2019; 16(1): 27–32. DOI: 10.14341/omet10082. (In Russ.)
22. Tanashyan M.M. [Hemostasis, hemorheology and atrombogenic activity of the vascular wall in angioneurology]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2007; 1(2): 29–33. (In Russ.)

Information about the authors

Marine M. Tanashyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Kseniya V. Antonova, PhD (Med.), senior researcher, Department of translational neuroscience, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Anton A. Raskurazhev, PhD (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Olga V. Lagoda, PhD (Med.), neurologist, senior researcher, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Alla A. Shabalina, PhD (Med.), Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672

Tatyana I. Romantsova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Атеротромботический инсульт у женщин: тромбогенный потенциал крови и сосудистая стенка

М.Ю. Максимова, А.О. Четкин, А.С. Москвичева, А.А. Шабалина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Одним из приоритетных и активно развивающихся направлений патогенеза ишемического инсульта является изучение гемостаза и функциональных изменений сосудистой стенки.

Цель работы — изучить взаимосвязь между гормональным статусом, показателями тромбогенной активности крови и структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки у женщин с перенесенным атеротромботическим инсультом (АТИ) в бассейне внутренней сонной артерии.

Материал и методы. В исследование было включено 29 женщин (средний возраст 55 лет) в первые 3 мес после перенесенного АТИ, диагностированного на основании международных критериев TOAST. Выраженность неврологических нарушений оценивали при помощи шкалы инсульта NIHSS, определяли уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), гомоцистеина, показатели гемостаза, реологических характеристик эритроцитов. Выполняли ультразвуковое исследование магистральных артерий головы, оценивали эластические свойства и пристеночное напряжение сдвига общей сонной артерии, а также вазомоторную функцию эндотелия плечевой артерии.

Результаты. Выявлены клинические различия перенесенного АТИ у женщин в зависимости от уровня ФСГ: при уровне $ФСГ \geq 30$ мМЕ/мл отмечена тяжелая и умеренная степень неврологических нарушений, при уровне $ФСГ < 30$ мМЕ/мл — легкая степень. Установлено, что высокий уровень ФСГ у женщин ассоциируется с тяжелым течением артериальной гипертонии, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. В группе женщин с высоким уровнем ФСГ выявлено увеличение фибриногена, гомоцистеина, фактора Виллебранда, амплитуды агрегации эритроцитов, ускоренное образование трехмерных агрегатов и увеличение прочности эритроцитарных агрегатов. В условиях недостаточной эстрогенпродуцирующей функции яичников ($ФСГ \geq 30$ мМЕ/мл) показатели жесткости стенки общей сонной артерии оказались значительно выше, а пристеночного напряжения сдвига и вазомоторной функции эндотелия — ниже, чем в группе женщин с сохраненной функцией яичников.

Выводы. У женщин с перенесенным АТИ установлена связь между менопаузой, усилением тромбогенной активности крови и структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки (повышением жесткости, а также снижением пристеночного напряжения сдвига и вазомоторной функции эндотелия).

Ключевые слова: атеротромботический инсульт у женщин; внутренняя сонная артерия; гемореологические показатели; жесткость сосудистой стенки; пристеночное напряжение сдвига.

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

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: ncnmaximova@mail.ru. Максимова М.Ю.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Четкин А.О., Москвичева А.С., Шабалина А.А. Атеротромботический инсульт у женщин: тромбогенный потенциал крови и сосудистая стенка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 25–32.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.3

Поступила 13.10.2019 / Принята в печать 16.12.2019

Atherothrombotic stroke in women: blood thrombogenicity and the vascular wall

Marina Y. Maksimova, Andrey O. Chechetkin, Aleksandra S. Moskvicheva, Alla A. Shabalina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Haemostasis and functional changes of the vascular wall are the strategic and actively developing aspects in the study of ischaemic stroke pathogenesis. The aim of current work was to examine the relationship between hormonal status, thrombogenic blood factors, and the structural and functional changes in the vascular wall in women after atherothrombotic stroke in the internal carotid territory.

Materials and methods. Twenty-nine women (mean age 55 years) in the first 3 months after atherothrombotic stroke, diagnosed using the international TOAST criteria, were included in the study. The severity of neurological impairment was evaluated using the NIHSS. The follicular stimulating hormone (FSH) and homocysteine levels, along with haemostasis parameters and rheological properties of red blood cells were examined. Ultrasound of the major arteries of the head, assessment of the elastic properties and mural shear stress in the common carotid artery, as well as evaluation of the vasomotor function of the brachial artery endothelium were conducted.

Results. Clinical differences in the atherosclerotic stroke were found in women depending on their FSH levels: moderate and severe neurological impairments were noted when the FSH level was ≥ 30 mIU/mL, while mild impairments were present when the FSH level was < 30 mIU/mL. It was found that a high FSH level in women is associated with significant arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus. The group of women with high FSH levels had elevated fibrinogen, homocysteine, von Willebrand factor, erythrocyte aggregation amplitude, along with the accelerated formation of 3D aggregates and increased erythrocyte aggregate strength. In women with insufficient estrogen production in the ovaries (FSH ≥ 30 mIU/mL), the stiffness index of the common carotid artery wall was significantly higher, while the mural shear stress and endothelial vasomotor function were lower than in the group of women with preserved ovarian function.

Conclusions. A link between menopause, increased blood thrombogenicity, and structural and functional changes in the vascular wall (increased stiffness, reduced mural shear stress and endothelial vasomotor function) was found in women after atherothrombotic stroke.

Keywords: atherothrombotic stroke in women; internal carotid artery; haemorheological parameters; vascular wall stiffness; mural shear stress.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: ncnmaksimova@mail.ru. Maksimova M.Yu.

For citation: Maksimova M.Y., Chechetkin A.O., Moskvicheva A.S., Shabalina A.A. [Atherothrombotic stroke in women: blood thrombogenicity and the vascular wall]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 25–32. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.3

Received 13.10.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

В настоящее время нарушения мозгового кровообращения во всем мире являются одной из важнейших медико-социальных проблем. Это обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, летальности и инвалидности трудоспособного населения. Наиболее распространенным и тяжелым по социальным, экономическим и медицинским последствиям среди разных видов нарушений мозгового кровообращения является инсульт [1–3].

Более низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин по сравнению с мужчинами в репродуктивном периоде принято объяснять «защитной функцией» половых гормонов: эстрогены способствуют замедлению темпов прогрессирования атеросклероза (ингибируют окисление атерогенных липопротеинов, снижают экспрессию молекул адгезии), повышают функциональную активность эндотелия (увеличивают высвобождение эндотелийзависимого релаксирующего фактора и продукцию простациклина), снижают активность Ca^{2+} -каналов. При снижении продукции половых гормонов яичниками развитие атеросклеротических изменений сосудистой стенки происходит быстрее за счет накопления в крови холестерина, являющегося первоначальным источником образования половых гормонов [4, 5].

Дисфункция эндотелия является обязательным компонентом ишемического инсульта. Важное практическое значение имеет обоснованная и своевременная коррекция состояния эндотелия [1, 6, 7].

При исследованиях сосудистой системы мозга широкое распространение получили ультразвуковые исследования (УЗИ), которые позволяют в режиме реального времени оценить гемодинамические и структурные изменения артерий, определить степень стеноза и получить информацию о строении атеросклеротической бляшки, ее поверхности и протяженности, а также эмбологенных свойствах бляшки [8–10].

Эластические свойства артериальной стенки характеризуются такими понятиями, как податливость, растяжимость

и жесткость. Податливость определяют как изменение объема в ответ на изменение давления. Растяжимость является внутренним свойством сосудистой стенки. В артериях она постепенно увеличивается от сердца к периферии, по мере того как структура артериальной стенки постепенно меняется с эластической на мышечную. Растяжимость зависит от начального объема, поэтому и от давления. Для сравнения эластических свойств структур рассчитывают показатель растяжимости, который определяется как отношение податливости к начальному объему. Жесткость представляет собой величину, обратную значению растяжимости [8, 10, 11].

Возрастные изменения стенки артерий, развитие атеросклероза выражаются в прогрессирующем уплотнении стенки артерий, т.е. повышении жесткости тканей. Со временем именно эластические элементы стенки начинают фрагментироваться и могут подвергаться обызвествлению. При этом увеличивается количество коллагеновых волокон, которые замещают гладкомышечные клетки в одних слоях стенки и разрастаются в других. В целом указанные процессы приводят к увеличению диаметра сосудов, утолщению их стенки, которое может усиливаться за счет повышения трансмурального давления, в результате чего стенка становится значительно менее растяжимой. Подобное повышение жесткости затрагивает как крупные артерии, так и артерии среднего диаметра [11, 12].

Повышение жесткости артериальной стенки и утолщение комплекса интима–медиа сонных артерий связано с повышенным риском развития ишемического инсульта [13, 14].

УЗИ магистральных артерий головы позволяет выявить такой фактор развития атеросклероза, как пристеночное напряжение сдвига (ПНС). В ряде исследований показано, что у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклероз каротидного синуса связан с низким ПНС. У лиц с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний значимость ПНС не столь велика. В этих случаях возраст становится единственным фактором, ассоциированным с атеросклерозом сонных артерий и толщиной комплекса интима–медиа [12, 14].

Интерес к изучению механических характеристик общей сонной артерии (ОСА) объясняется несколькими причинами. ОСА, располагаясь поверхностно, хорошо доступна для неинвазивного исследования. Установление диаметра сосуда и его колебаний при изменении артериального давления служат исходными данными для последующего вычисления гемодинамических (податливость) и механических (растяжимость) параметров. На основании полученных в ходе УЗИ данных о величине диаметра ОСА в систолу и диастолу, толщине ее стенки и величине артериального давления проводят расчеты следующих показателей: коэффициент растяжимости, коэффициент эластичности и модуль Юнга (отражает жесткость стенки артерии) [8, 11, 12].

Считается, что ПНС является наиболее важным локальным фактором, влияющим на развитие атеросклероза. Основные факторы влияния низких значений ПНС на изменение стенки артерии известны:

- уменьшение скорости кровотока;
- увеличение длительности экспозиции атерогенных частиц;
- увеличение тромбоцитарной и макрофагальной адгезии к артериальной стенке;
- изменение транскрипции в гене NO и тромбоцитарного фактора роста;
- трансформация фактора роста β_1 ;
- локальное увеличение продукции митогенных субстанций.

Независимо от причины, высокое ПНС является защитным фактором, а низкое ПНС — проатерогенным фактором; однако границы значений его требуют уточнений. Обнаружено, что у пациентов с асимметричным распространением атеросклероза каротидного синуса атеросклеротические бляшки локализованы на стороне с более низким уровнем ПНС [14, 15], ассоциация между ПНС и толщиной комплекса интима—медиа отсутствует. Возможно, суммарное влияние факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний превосходит риск каждого отдельно взятого фактора. В конечном счете ни один из пяти системных факторов риска не был связан с развитием атеросклероза сонных артерий. Более того, возможно, что низкое ПНС имеет значение только для развития атеросклероза и теряет свою значимость при уже существующем изменении сосудистой стенки [14–16].

Цель работы — изучить взаимосвязь между гормональным статусом, показателями тромбогенной активности крови и структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки у женщин с перенесенным атеротромботическим инсультом (АТИ) в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА).

Материалы и методы

Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии»: клиническая часть — в отделении острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии, ультразвуковая часть — в лаборатории ультразвуковых методов исследования, нейровизуализационная часть — в отделении лучевой диагностики, исследование лабораторных показателей — в лаборатории гемореологии и нейроимунологии с клинической лабораторной диагностикой.

В исследование были включены 29 женщин с АТИ.

Критерии включения:

- первые 3 мес после АТИ в бассейне ВСА;
- женский пол;
- возраст 45–65 лет;
- письменное информированное согласие больных или их родственников на обследование.

Критерии исключения:

- сахарный диабет 1-го типа;
- острый инфаркт миокарда;
- мерцательная аритмия;
- хронический алкоголизм;
- декомпенсированная почечная, печеночная, дыхательная недостаточность;
- сердечная недостаточность III–IV функционального класса;
- онкологические заболевания;
- ВИЧ-инфекция.

АТИ был диагностирован на основании международных критериев TOAST [17]. Все пациентки после АТИ получали ацетилсалициловую кислоту и статины.

Выраженность неврологических нарушений оценивали при помощи шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS), повседневную деятельность и самообслуживание — по индексу Бартел, функциональный статус — по модифицированной шкале Рэнкина.

При магнитно-резонансной томографии («Magnetom Symphony» и «Magnetom Avanto», «Siemens AG», 1,5T) в стандартных режимах (T2, T1, T2-FLAIR, T2*) определяли величину и локализацию инфарктов мозга. Для оценки состояния интракраниальных артерий проводили магнитно-резонансную ангиографию в режиме 3D-TOF.

Проводили УЗИ:

- 1) дуплексное сканирование артерий мозга;
- 2) эластических и упругих свойств ОСА;
- 3) ПНС ОСА для выявления эндотелиальной дисфункции;
- 4) «манжеточную» пробу для оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии.

Дуплексное исследование артерий головного мозга выполняли на приборе «Philips iU22» по общепринятой методике. Степень стеноза сонных артерий определяли по критериям ECST [18]. Для расчета показателей, характеризующих упруго-эластические свойства стенки ОСА, а также степень ее жесткости, учитывали максимальный систолический и минимальный диастолический диаметры ОСА при исследовании в М-режиме, толщину комплекса интима—медиа, уровень систолического и диастолического артериального давления. Локальную жесткость стенки ОСА определяли на основании анализа коэффициента эластичности, коэффициента растяжимости, модулей Петерсона и Юнга, деформации просвета и индекса жесткости [8, 11]. Ультразвуковую оценку ПНС выполняли по методике, описанной S. Jeong и соавт. [13]. Для оценки вазомоторной функции эндотелия проводили «манжеточную» пробу с исследованием потоковозависимой вазодилатации плечевой артерии [19].

Курение оценивали качественно — по его наличию или отсутствию на момент обследования и в анамнезе.

Антропометрия включала измерение роста, окружности талии, массы тела, индекса массы тела.

Исследование показателей гемореологии и гемостаза (уровней фибриногена, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, фактора Виллебранда) проводили на автоматическом коагулометре «ACL 9000» («Instrumentation Laboratory»).

Уровень гомоцистеина в крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов «AXIS» на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Immulite 2000» («Siemens»).

Исследование реологических характеристик эритроцитов на лазерном агрегометре «LORRCA» («Mechatronics») включало оценку конечной амплитуды агрегации, времени образования магнитных столбиков и трехмерных агрегатов, индекса агрегации, скорости дезагрегации.

Содержание липидов, глюкозы и гликированного HbA1c исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30» (Thermo Fisher Scientific) с использованием наборов реагентов фирмы «Randox». Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом, HbA1c — иммуно-турбодиметрическим методом. Диагноз СД устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ (1999–2013). У всех пациентов с уровнем глюкозы при поступлении выше 6,1 ммоль/л определяли HbA1c.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) оценивали при помощи тест-системы «ДС-ИФА-Гонадотропин» («Диагностические системы»). Уровень ФСГ зависит от наличия менструаций и фазы менструального цикла. Уровень ФСГ в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла составляет <10 мМЕ/мл, овуляторный пик соответствует показателям 5–16 мМЕ/мл. В период менопаузы уровень ФСГ варьирует от 25 до 150 мМЕ/мл. ФСГ у женщин с АТИ и сохраненным менструальным циклом определяли на 3–5-й день цикла.

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению менопаузы у женщин, уровень ФСГ <30 мМЕ/мл соответствует фертильному периоду, уровень ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл — периоду менопаузы и снижению уровня эстрогенпродуцирующей функции яичников [20].

В зависимости от уровня ФСГ женщины с АТИ были разделены на две группы:

- 1-я (n=18) — уровень ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл; средний возраст 60 ± 5 лет;
- 2-я (n=11) — уровень ФСГ < 30 мМЕ/мл; средний возраст 49 ± 3 года.

Статистическую обработку результатов проводили на Intel-совместимом персональном компьютере с применением пакета компьютерных прикладных программ Statistica 10.0 для Windows.

Результаты

При поступлении в стационар степень выраженности неврологических нарушений при оценке по NIHSS в 1-й группе женщин составила 10,0 ± 2,2 балла, во 2-й группе — 5,0 ± 1,7 балла. Таким образом, степень тяжести неврологических нарушений среди женщин с перенесенным АТИ в зависимости от уровня ФСГ различалась статистически значимо (p=0,01). Группы также различались при оценке функциональных возможностей по индексу Бартел (в 1-й группе — 59,7 ± 11,2 балла, во 2-й группе — 80,0 ± 8,4 балла; p=0,05) и функционального статуса по модифицированной шкале Рэнкина (в 1-й группе — 3,5 ± 0,5 балла, во 2-й группе — 2,2 ± 0,7 балла; p=0,05).

Основной сосудистый процесс у женщин с перенесенным АТИ был представлен атеросклерозом в сочетании с артериальной гипертонией. У 6 женщин при УЗИ выявлялся атеростеноз ВСА 50–70%; у 23 женщин — атеростеноз ВСА, составляющий 50% ее диаметра в шейной части.

Из факторов риска атеросклероза у женщин 1-й группы чаще отмечалось ожирение и более тяжелое течение артериальной гипертонии. Распространенность курения и сахарного диабета 2-го типа была высокой в обеих группах (табл. 1).

При исследовании гемостаза и функции эндотелия сосудистой стенки у женщин 1-й группы установлены более высокие показатели фибриногена, гомоцистеина и фактора Виллебранда (табл. 2).

При исследовании кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов, а также деформируемости эритроцитов выявлены повышение амплитуды агрегации, более низкий показатель времени образования трехмерных агрегатов и более

Таблица 1. Частота основных факторов риска развития атеросклероза у женщин с АТИ в зависимости от уровня ФСГ

Table 1. The frequency of the main risk factors for atherosclerosis in women post atherothrombotic stroke, depending on FSH levels

Показатель / Index	1-я группа / Group 1 (n=18)	2-я группа / Group 2 (n=11)
Средний возраст, годы / Mean age, years [Q1; Q3]	61 [58; 63]	49 [47; 52]
Курение / Smoking, n (%)	13 (72,2%)	8 (72,7%)
Ожирение (≥30 кг/м ²) / Obesity (≥30 kg/m ²), n (%)	10 (55,5)	3 (27,2%)*
Индекс массы тела, кг/см ² / Body mass index, kg/cm ²	34,2 ± 3,2	27,6 ± 2,9*
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)		
всего / total	18 (100%)	11 (100%)
II степени / grade II	5 (27,8%)	7 (63,6%)*
III степени / grade III	13 (72,2%)	4 (36,4%)*
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	15 (83,3%)	8 (72,7%)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, 5, 6: *p<0,05 по сравнению с 1-й группой.
Note. Here and in the Tables 2, 3, 5, 6: *p<0.05 compared with group 1.

Таблица 2. Показатели гемостаза и функции эндотелия сосудистой стенки у женщин с АТИ в зависимости от уровня ФСГ ($M \pm m$)

Table 2. Parameters of haemostasis and endothelial function of the vascular wall in women post atherothrombotic stroke, depending on the FSH level ($M \pm m$)

Показатель / Index	1-я группа / Group 1 (n=18)	2-я группа / Group 2 (n=11)
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/liter	4,89±0,90	3,29±0,34*
Международное нормализованное отношение / International normalized ratio	1,10±0,69	0,99±0,10
Активированное частичное тромбопластиновое время, с / Activated partial thromboplastin time, sec	27,59±4,97	31,18±5,15
Гомоцистеин, мкмоль/л / Homocysteine, μmol/liter	15,8±3,1	10,1±2,3*
Фактор Виллебранда, % / von Willebrand factor, %	160,4±15,1	110±6,8*

Таблица 3. Реологические характеристики эритроцитов у женщин с АТИ в зависимости от уровня ФСГ ($M \pm m$)

Table 3. Rheological characteristics of red blood cells in women post atherothrombotic stroke, depending on the FSH level ($M \pm m$)

Показатель / Index	1-я группа / Group 1 (n=18)	2-я группа / Group 2 (n=11)
Конечная амплитуда агрегации, усл. ед. / Finite aggregation amplitude, relative units	10,62±2,62	7,88±2,12*
Время образования трехмерных агрегатов, с / Time to formation of 3D aggregates, sec	11,30±3,40	16,17±4,78*
Время образования монетных столбиков, с / Time to formation of rouleaux, sec	2,44±3,40	3,28±1,66
Индекс агрегации / Aggregation index	71,82±5,79	65,88±11,47
Скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов, с ⁻¹ / Disaggregation speed characterizing the strength of aggregates, sec ⁻¹	402,13±182,3	267,5±121,80*
Деформируемость / Compliance	0,50±0,05	0,53±0,01

Таблица 4. Показатели липидного обмена у женщин с АТИ в зависимости от уровня ФСГ ($M \pm m$)

Table 4. Lipid metabolism parameters in women post atherothrombotic stroke, depending on the FSH level ($M \pm m$)

Показатель / Index	1-я группа / Group 1 (n=18)	2-я группа / Group 2 (n=11)
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/liter	6,4±1,5	5,0±0,7
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low density lipoproteins, mmol/liter	2,3±0,7	1,8±0,3
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л / High density lipoproteins, mmol/liter	1,6±0,4	2,3±0,6
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/liter	2,0±0,8	1,4±0,4

Таблица 5. Ультразвуковые показатели, характеризующие локальную жесткость стенки ОСА у женщин с АТИ в зависимости от уровня ФСГ ($M \pm m$)

Table 5. Ultrasound values characterizing the ICA local wall stiffness in women post atherothrombotic stroke, depending on the FSH level ($M \pm m$)

Показатель / Index	1-я группа / Group 1 (n=18)	2-я группа / Group 2 (n=11)
Толщина комплекса интима–медиа, мм / Thickness of the intima-media complex, mm	1,01±0,19	0,70±0,24*
Коэффициент эластичности, мм ² ×кПа ⁻¹ / Elasticity coefficient, mm ² ×kPa ⁻¹	1,09±0,03	1,43±0,11
Коэффициент растяжимости, кПа ⁻¹ / Compliance coefficient, kPa ⁻¹	0,020±0,001	0,050±0,003*
Модуль Петерсона, кПа / Elastic modulus, kPa	898,3±303,4	575,6±374,5*
Модуль Юнга, кПа / Young's modulus, kPa	904,4±292,4	760,4±320,2
Деформация просвета, % / Luminal deformation, %	6,55±2,18	9,49±4,29*
Индекс жесткости, усл. ед. / Stiffness index, rel. units	8,4±2,7	5,29±2,68*

Таблица 6. Ультразвуковые показатели ПНС у женщин с АТИ в зависимости от уровня ФСГ ($M \pm m$)
Table 6. Ultrasound PNS values in women post atherothrombotic stroke, depending on the FSH level ($M \pm m$)

Показатель / Index	1-я группа / Group 1 (n=18)	2-я группа / Group 2 (n=11)
Пиковая систолическая скорость кровотока, см/с / Peak systolic blood flow speed, cm/sec	74,73±19,97	76,71±21,80
Конечная диастолическая скорость кровотока в ОСА, см/с / End diastolic blood flow speed in the ICA, cm/sec	20,98±7,90	18,12±7,72
Диаметр ОСА в фазу систолы, мм / ICA diameter during systole, mm	7,91±0,90	8,16±1,04
Диаметр ОСА в фазу диастолы, мм / ICA diameter during diastole, mm	7,33±0,91	7,69±0,98
Гематокрит, (%) / Haematocrit, (%) / 100	0,39±0,04	0,41±0,03*
Вязкость крови, сПз / Blood viscosity, cP	4,29±0,67	5,29±0,69*
ПНС в фазу систолы, дин/см ² / PNS during systole, dyn/cm ²	166,01±60,61*	206,65±80,29*
ПНС в фазу диастолы, дин/см ² / PNS during diastole, dyn/cm ²	50,66±22,20	52,06±26,47

высокий показатель прочности эритроцитарных агрегатов в 1-й группе женщин (табл. 3). Таким образом, время образования трехмерных агрегатов меньше, а прочность эритроцитарных агрегатов и амплитуда агрегации эритроцитов выше у женщин с уровнем ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл.

Показатели липидного обмена у женщин с АТИ в зависимости от уровня ФСГ не отличались (табл. 4).

При исследовании показателей, характеризующих локальную жесткость стенки ОСА, установлено, что у женщин с АТИ в период менопаузы толщина комплекса интима–медиа и жесткость стенки ОСА значительно выше, а растяжимость — ниже по сравнению с группой женщин фертильного периода (табл. 5).

Исследование показало, что в группе женщин с ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл показатели ПНС в фазу систолы статистически значимо ниже показателей в группе женщин с ФСГ < 30 мМЕ/мл (табл. 6).

Таким образом, основные гемодинамические показатели (ПНС в фазу систолы, модуль Петерсона, коэффициент растяжимости, индекс жесткости) оказались более неблагоприятными в группе женщин с высоким уровнем ФСГ.

Для оценки вазомоторной функции эндотелия мы использовали ультразвуковую «манжеточную» пробу. В норме в ответ на декомпрессию плечевой артерии отмечается увеличение диаметра плечевой артерии на 8–10% и более, обусловленное кратковременным увеличением продукции NO эндотелиоцитами. Показатель ниже 8% расценивали как нарушение функции эндотелия [21]. В нашем исследовании у женщин с перенесенным АТИ и ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл показатели вазомоторной функции эндотелия (5,4% [4,3; 9,5]) были достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у женщин 2-й группы (8,7% [6,9; 10,6]).

Обсуждение

Частой причиной развития ишемического инсульта является атеросклероз артерий, питающих мозг [22].

Основными направлениями исследования атеросклероза артериальной системы мозга является изучение атерогенных факторов, к которым относятся артериальная гиперто-

ния, дислипидемия, сахарный диабет, курение, нарушения реологических свойств и особенностей потока крови, генетически детерминированные факторы, способствующие развитию атеросклероза [9].

Клинический аспект половых различий при ишемическом инсульте стал привлекать к себе внимание примерно 20 лет назад, когда были обнаружены морфологические различия между мозгом мужчин и женщин [23]. Гормональные процессы в прошлом казались автономными. Последние данные доказывают, что гормональная функция представляет интегральную систему с многообразными связями, особенно с центральной нервной системой.

Большой нейропротективный эффект у женщин может быть объяснен влиянием эстрогенов и прогестеронов. Действие эстрогенов складывается из ауторегулирующей функции, антиоксидантного эффекта, увеличения выделения антиапоптотического фактора bcl-2 и активации протеинкиназы. Прогестерон обеспечивает нейропротекционное действие, снижая гипервозбудимость нейронов [4, 5]. Прекращение менструальной функции приводит к снижению уровня женских половых гормонов и ослаблению их протективного (антиатерогенного эффекта), уравнивая женщин и мужчин в отношении вероятности развития ишемического инсульта. Возрастная перестройка нейрогормональной регуляции у женщин на фоне эстрогенной недостаточности в период менопаузы может иметь следствием артериальную гипертензию, прогрессирующее течение атеросклероза, повышение массы тела, развитие нарушений липидного, углеводного обмена и коагуляционного гемостаза [5, 24–26].

В ходе проведенного исследования выявлены клинические различия перенесенного АТИ у женщин в зависимости от уровня ФСГ: при уровне ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл отмечена тяжелая и умеренная степень неврологических и функциональных нарушений, при уровне ФСГ < 30 мМЕ/мл — легкая степень.

Полученные результаты подтверждают большую распространенность курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа среди женщин с перенесенным АТИ. Высокий уровень ФСГ у женщин ассоциируется с частым развитием ожирения и тяжелым течением АГ.

У женщин с перенесенным АТИ в условиях недостаточной эстрогенпродуцирующей функции яичников уровни

фибриногена, гомоцистеина и фактора Виллебранда были статистически значимо выше, чем в группе с нормальной функцией яичников (ФСГ < 30 мМЕ/мл). Полученные результаты согласуются с мнением авторов, подчеркивающих значение менопаузы в развитии гемостатической активности и дисфункции эндотелия.

В последние годы достигнут значительный прогресс в изучении реологических свойств эритроцитов. Способность эритроцитов образовывать агрегаты обусловлена прежде всего гемодинамическими факторами, имеющими значение не только в сближении клеток, но и в разрушении уже образовавшихся агрегатов. Согласно теории «мостикового механизма» слипания эритроцитов, на поверхности эритроцита адсорбируются мостики из фибриногена и других крупномолекулярных белков, которые при уменьшении ПНС способствуют агрегации тромбоцитов [27].

В проведенном исследовании у женщин с перенесенным АТИ при сопоставительном анализе реологических характеристик эритроцитов в группах с уровнем ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл и ФСГ < 30 мМЕ/мл показатели кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов статистически значимо различались. У женщин с высоким уровнем ФСГ выявлено увеличение амплитуды агрегации, ускоренное образование трехмерных агрегатов и увеличение прочности эритроцитарных агрегатов в условиях постоянно меняющихся сдвиговых напряжений.

Одним из приоритетных и активно развивающихся направлений патогенеза ишемического инсульта стало изучение функциональной активности сосудистой стенки.

Атеросклероз артерий мозга является одним из факторов, отражающих региональную «жесткость» сосудистой стенки и определяющих скорость распространения пульсовой волны [28]. Повышение «жесткости» сосудистой стенки и утолщение комплекса интима—медиа сонных артерий связано с повышенным риском развития ишемического инсульта [12, 29]. Определение упругоэластических свойств ОСА дает количественное представление об изменении сосудистой стенки, тогда как скорость пульсовой волны отражает лишь факт возникновения этих изменений. Ультразвуковые исследования артерий мозга позволяют выявить такой фактор риска развития атеросклероза и инсульта, как ПНС [14, 30, 31].

В проведенном исследовании у женщин с АТИ и уровнем ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл показатели жесткости стенки ОСА оказались значительно выше, а ПНС — ниже по сравнению с группой женщин с сохраненной функцией яичников. Также в этой группе отмечалось снижение вазомоторной функции эндотелия.

Выводы

1. Выявлены клинические различия АТИ у женщин в зависимости от гормонального статуса.
2. Высокий уровень ФСГ ассоциируется с тяжелым течением артериальной гипертензии, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа.
3. У женщин с перенесенным АТИ установлена связь между менопаузой, усилением тромботической активности крови и структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки (повышением жесткости, а также снижением ПНС и вазомоторной функции сосудистой стенки).

Список литературы

1. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М., 2018. 360 с. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.
2. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 54–60. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.7.
3. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. М., 2019. 272 с. doi: 10.33029/9704-4910-3-ins-2019-1-272.
4. Yamatani H., Takahashi K., Nagase S. Sex hormones and physiological function. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 565–570. PMID: 25936142.
5. Krause D.N., Duckles S.P., Pelligrino D.A. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol (1985)* 2006; 101: 1252–1261. DOI: 10.1152/jappphysiol.01095.2005. PMID: 16794020.
6. Орлов С.В., Домашенко М.А., Костырева М.В. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. *Клиническая медицина* 2007; 85(1): 40–43.
7. del Zoppo G.J. Virchow's triad: the vascular basis of cerebral injury. *Rev Neurol Dis* 2008; 5 Suppl 1: S12–S21. PMID: 18645567.
8. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М., 2007. 416 с.
9. Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Кротенкова М.В. Методы диагностики атеросклероза артерий головного мозга в клинической практике. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2012; 6: 35–41.
10. Четчин А.О., Вуйцык Н.Б. Технологии нейросонографии. В кн.: *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей* / под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. М., 2015; I: 104–160.
11. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–2605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254. PMID: 17000623.
12. Patel A.K., Suri H.S., Singh J. et al. A review on atherosclerotic biology, wall stiffness, physics of elasticity, and its ultrasound-based measurement. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 83. DOI: 10.1007/s11883-016-0635-9. PMID: 27830569.
13. Jeong S.K., Rosenson R.S. Shear rate specific blood viscosity and shear stress

References

1. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. [Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment]. Moscow, 2018. 360 p. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.
2. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. et al. [Healthcare arrangement for patients with stroke in Russia. Results of 10 years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (3) 2018; 12(3): 54–60. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.7.
3. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Stroke: step by step instructions. Guide for doctors. Moscow, 2019. 272 p. doi: 10.33029/9704-4910-3-ins-2019-1-272.
4. Yamatani H., Takahashi K., Nagase S. Sex hormones and physiological function. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 565–570. PMID: 25936142.
5. Krause D.N., Duckles S.P., Pelligrino D.A. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol (1985)* 2006; 101: 1252–1261. DOI: 10.1152/jappphysiol.01095.2005. PMID: 16794020.
6. Orlov S.V., Domashenko M.A., Kostyreva M.V. et al. [Hemorheology and hemostasis in patients with ischemic strokes on the background of metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina* 2007; 85(1): 40–43.
7. del Zoppo G.J. Virchow's triad: the vascular basis of cerebral injury. *Rev Neurol Dis* 2008; 5 Suppl 1: S12–S21. PMID: 18645567.
8. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. [Ultrasound angiology]. Moscow, 2007. 416 p.
9. Maksimova M.Yu., Korobkova D.Z., Krotchenkova M.V. [Methods for the diagnosis of atherosclerosis of cerebral arteries in clinical practice]. *Vestnik rentgenologii i radiologii* 2012; 6: 35–41.
10. Chechetkin A.O., Vuytsyk N.B. Neurosonography technologies. In: [*Neurology of the 21st century: diagnostic, medical, and research technologies: A manual for doctors*] / Eds. M.A. Piradov, S.N. Illarionov, M.M. Tanashyan. Moscow, 2015; I: 104–160.
11. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–2605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254. PMID: 17000623.
12. Patel A.K., Suri H.S., Singh J. et al. A review on atherosclerotic biology, wall stiffness, physics of elasticity, and its ultrasound-based measurement. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 83. DOI: 10.1007/s11883-016-0635-9. PMID: 27830569.
13. Jeong S.K., Rosenson R.S. Shear rate specific blood viscosity and shear stress

of carotid artery duplex ultrasonography in patients with lacunar infarction. *BMC Neurol* 2013; 13: 36. DOI: 10.1186/1471-2377-13-36. PMID: 23597083.

14. Jeong S.K., Lee J.Y., Rosenson R.S. Association between ischemic stroke and vascular shear stress in the carotid artery. *J Clin Neurol* 2014; 10: 133–139. DOI: 10.3988/jcn.2014.10.2.133. PMID: 24829599.

15. Cunningham K.S., Gotlieb A.I. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2005; 85: 9–23. DOI: 10.1038/labinvest.3700215. PMID: 15568038.

16. Carallo C., Lucca L.F., Ciamei M. et al. Wall shear stress is lower in the carotid artery responsible for a unilateral ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2006; 185: 108–113. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.05.019. PMID: 16005010.

17. Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.

18. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337: 1235–1243. PMID: 1674060.

19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f. PMID: 1359209.

20. de Villiers T.J., Pines A., Panay N. et L. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–337. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683. PMID: 23672656.

21. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. *Терапевтический архив* 1998; 70(4): 15–9.

22. Абякимов Р.Э., Ануфриев П.Л., Танащян М.М. Патогенетические подтипы инсульта и критерии их диагностики у больных с ишемической болезнью сердца и церебральным атеросклерозом (клинико-морфологическое исследование). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(4): 5–11.

23. Боголеева И.Н., Малофеева Л.И. Мозг мужчины, мозг женщины. М., 2014. 300 с.

24. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F.Jr., Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 18: 89–103. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0048. PMID: 25390005.

25. Pasquali R., Casimirri F., Labate A.M. et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 614–621. PMID: 7812415.

26. Demel S.L., Kittner S., Ley S.H. et al. Stroke risk factors unique to women. *Stroke* 2018; 49: 518–523. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018415. PMID: 29438077.

27. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Захарова М.Н. и др. Диагностические технологии, основанные на исследовании крови. В кн.: *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей* / под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. М., 2015; I: 304–328.

28. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66: 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033. PMID: 26160955.

29. Van Sloten T.T., Sedaghat S., Laurent S. et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2116–2125. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.888. PMID: 26541923.

30. Irace C., Cortese C., Fiaschi E. et al. Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk. *Stroke* 2004; 35: 464–468. DOI: 10.1161/01.STR.0000111597.34179.47. PMID: 14726547.

31. Chironi G.N., Simon A., Bokov P., Levenson J. Correction of carotid intima-media thickness for adaptive dependence on tensile stress: implication for cardiovascular risk assessment. *J Clin Ultrasound* 2009; 37: 270–275. DOI: 10.1002/jcu.20578. PMID: 19353550.

Информация об авторах

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., проф., зав. 2-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672
Чечеткин Андрей Олегович, д.м.н., зав. лаб. ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
Москвичева Александра Станиславовна, аспирант ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
Шабалина Алла Анатольевна, к.м.н., зав. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672

of carotid artery duplex ultrasonography in patients with lacunar infarction. *BMC Neurol* 2013; 13: 36. DOI: 10.1186/1471-2377-13-36. PMID: 23597083.

14. Jeong S.K., Lee J.Y., Rosenson R.S. Association between ischemic stroke and vascular shear stress in the carotid artery. *J Clin Neurol* 2014; 10: 133–139. DOI: 10.3988/jcn.2014.10.2.133. PMID: 24829599.

15. Cunningham K.S., Gotlieb A.I. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2005; 85: 9–23. DOI: 10.1038/labinvest.3700215. PMID: 15568038.

16. Carallo C., Lucca L.F., Ciamei M. et al. Wall shear stress is lower in the carotid artery responsible for a unilateral ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2006; 185: 108–113. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.05.019. PMID: 16005010.

17. Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.

18. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337: 1235–1243. PMID: 1674060.

19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f. PMID: 1359209.

20. de Villiers T.J., Pines A., Panay N. et L. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–337. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683. PMID: 23672656.

21. Balakhonova T.V., Pogorelova O.A., Alidzhanova Kh.G. et al. [Non-invasive determination of endothelial function in hypertensive patients in combination with hypercholesterolemia]. *Terapevticheskiy arkhiv* 1998; 70(4): 15–9.

22. Abyakimov R.E., Anufriev P.L., Tanashyan M.M. [Pathogenetic subtypes of stroke and criteria for their diagnosis in patients with coronary heart disease and cerebral atherosclerosis (clinical and morphological study)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2016; 10(4): 5–11.

23. Bogolepova I.N., Malofeeva L.I. [The brain of a man, the brain of a woman]. Moscow, 2014. 300 c.

24. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F.Jr., Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 18: 89–103. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0048. PMID: 25390005.

25. Pasquali R., Casimirri F., Labate A.M. et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 614–621. PMID: 7812415.

26. Demel S.L., Kittner S., Ley S.H. et al. Stroke risk factors unique to women. *Stroke* 2018; 49: 518–523. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018415. PMID: 29438077.

27. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Zakharova M.N. et al. Diagnostic technologies based on blood tests. In: [*Neurology of the 21st century: diagnostic, medical, and research technologies: A manual for doctors*] / Eds. M.A. Piradov, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyan. Moscow, 2015; I: 304–328.

28. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66: 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033. PMID: 26160955.

29. Van Sloten T.T., Sedaghat S., Laurent S. et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2116–2125. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.888. PMID: 26541923.

30. Irace C., Cortese C., Fiaschi E. et al. Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk. *Stroke* 2004; 35: 464–468. DOI: 10.1161/01.STR.0000111597.34179.47. PMID: 14726547.

31. Chironi G.N., Simon A., Bokov P., Levenson J. Correction of carotid intima-media thickness for adaptive dependence on tensile stress: implication for cardiovascular risk assessment. *J Clin Ultrasound* 2009; 37: 270–275. DOI: 10.1002/jcu.20578. PMID: 19353550.

Information about the authors

Marina Yu. Maksimova, D. Sci. (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672
Andrey O. Chechetkin, D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of ultrasound studies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Aleksandra S. Moskvicheva, postgraduate student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Alla A. Shabalina, Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672

Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии

Е.И. Кремнева¹, И.И. Максимов², Л.А. Добрынина¹, М.В. Кротенкова¹

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

²Университет Осло, Осло, Норвегия

Введение. Для учета сложной микроструктуры вещества головного мозга в диффузионной МРТ активно используются подходы мультипространственного или биофизического моделирования — схематического упрощения структуры тканей с разделением ее на несколько пространств и расчетом показателей диффузии. Данный подход демонстрирует большую специфичность по сравнению с широко применяемой диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) и ее метриками.

Цель исследования — сопоставление ДТ-МРТ и биофизических диффузионных моделей с оценкой возможного их применения для более детального исследования поражения белого вещества при церебральной микроангиопатии (ЦМА).

Материал и методы. Обследовано 96 пациентов (из них 65 женщин; средний возраст $61,0 \pm 6,6$ года) с ЦМА и 23 здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту и полу (из них 15 женщин; средний возраст 58 ± 6 лет). Пациенты разделялись на 3 группы по степени тяжести поражения белого вещества по шкале Fazekas. Всем обследуемым проводилась МРТ головного мозга (3 Т) с диффузионной МРТ ($b=0, 1000$ и 2500 с/мм², 64 градиентных направления) с последующей обработкой данных и получением карт метрик ДТ-МРТ, а также модели целостности трактов белого вещества и модели с использованием техники сферического усреднения.

Результаты. При исследовании общего значения скелетона белого вещества головного мозга выявлены достоверные различия между группами обследуемых (кроме групп F0 и F1) для всех метрик ($p \leq 0,05$): снижение анизотропии тканей и плотности аксонов в белом веществе, а также повышение внутри- и внеаксональных коэффициентов по мере прогрессирования поражения белого вещества. При анализе отдельных регионов белого вещества показатели радиальной диффузии отличались большим числом межгрупповых отличий в мозолистом теле (особенно в его корпусе и валике), чем показатели аксиальной диффузии.

Заключение. Биофизические модели позволяют оценивать поражение белого вещества у пациентов с ЦМА, используя структурные особенности тканей и косвенные показатели внутри- и внеклеточной диффузии. Для уточнения и повышения статистической значимости найденных результатов необходимо провести анализ диффузионных метрик с учетом клинических данных на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: диффузионная магнитно-резонансная томография; белое вещество; биофизические модели; церебральная микроангиопатия.

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-32-00852.

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. E-mail: kremneva@neurology.ru. Кремнева Е.И.

Для цитирования: Кремнева Е.И., Максимов И.И., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 33–43.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.4

Поступила 05.11.2019 / Принята в печать 16.12.2019

The assessment of cerebral white matter microstructure in cerebral small vessel disease based on the diffusion-weighted magnetic resonance imaging

Elena I. Kremneva¹, Ivan I. Maximov², Larisa A. Dobrynina¹, Marina V. Krotenkova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²University of Oslo, Oslo, Norway

Introduction. Multidimensional or biophysical modelling approaches are actively used to examine the complex microstructure of brain matter in diffusion-weighted MRI, where tissue structures are schematically simplified and divided into separate regions to calculate the diffusion values. This approach demonstrates greater specificity when compared with the widely used diffusion tensor MRI (DT-MRI) and its metrics.

The aim of the study was to compare DT-MRI and the biophysical diffusion models, and to evaluate their possible use in a more precise studying of the affected white matter in cerebral small vessel disease (CSVD).

Materials and methods. We examined 96 patients (including 65 women; average age 61.0 ± 6.6 years) with CSVD and 23 healthy volunteers, comparable in age and gender (including 15 women; mean age 58 ± 6 years). The patients were divided into 3 groups according to the severity of white matter disease as measured using the Fazekas scale. All study subjects underwent a brain MRI (3 T) with diffusion-weighted MRI ($b = 0, 1000$ and 2500 sec/mm², 64 gradient directions) followed by the data processing; we obtained DT-MRI metric maps, as well as white matter tract integrity model and model using the spherical mean technique.

Results. Significant differences were found between the study groups (except groups F0 and F1) in all metrics when the overall value of the white matter skeleton was examined ($p \leq 0.05$): there was a decrease in tissue anisotropy and axonal density in the white matter, as well as increased intra- and extra-axonal coefficients with more severe white matter disease. Analysis of individual white matter regions showed that the radial diffusion values had greater intergroup differences than the axial diffusion values in the corpus callosum (particularly, in the body and splenium).

Conclusion. Biophysical models allow us to evaluate white matter disease in patients with CSVD using structural tissue features and indirect measures of intra- and extracellular diffusion. To clarify and increase the statistical significance of the obtained results, it is necessary to analyse the diffusion metrics using data from a larger patient sample.

Keywords: diffusion-weighted MRI; white matter; biophysical models; cerebral small vessel disease.

Acknowledgments. The research was funded by the Russian foundation for basic research grant № 18-32-00852.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: kremneva@neurology.ru. Kremneva E.I.

For citation: Kremneva E.I., Maximov I.I., Dobrynina L.A., Krotenkova M.V. [The assessment of cerebral white matter microstructure in cerebral small vessel disease based on the diffusion-weighted magnetic resonance imaging]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 33–43. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.4

Received 05.11.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Разнообразие биофизических свойств живых тканей, лежащее в основе их визуализации при магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволило данному методу занять ведущее место в исследовании центральной нервной системы.

Молекулы воды в тканях организма человека непрерывно и хаотично движутся, меняя направление движения при столкновении друг с другом и с окружением, например, мембранами клеток, стенками аксонов или дендритов. В некоторых случаях движение жидкостей связано с активными процессами, например, в циркулирующей крови или при ликвородинамических процессах. Хаотическое неограниченное движение молекул носит название свободной (изотропной) диффузии и впервые было описано шотландским ботаником Р. Брауном в 1827 г. для движения пыльцы при разглядывании ее под микроскопом [1]. Измерение спада сигнала из-за хаотического движения молекул воды в тканях головного мозга является одним из часто используемых механизмов контрастирования. Однако применительно к тканям организма, в частности, к головному мозгу, диффузия молекулы воды внутри каждого из вокселей МРТ-изображений ограничена мембранами органелл и клеток [2]. Процесс случайного движения молекул воды описывается коэффициентом диффузии, отражающим среднее квадратичное расстояние, которое преодолевает молекула за 1 секунду (мм²/с). При МРТ измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) отражает среднее значение движения молекул по всему вокселю по трем взаимно перпендикулярным направлениям. При этом вследствие наличия биологических барьеров различ-

ной степени проницаемости МРТ-коэффициент диффузии обычно меньше, чем для чистой воды, и носит название apparent diffusion coefficient — видимый коэффициент диффузии [3] (в русскоязычных изданиях обычно указываемый как ИКД).

Рутинный клинический метод *диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ)* подразумевает, что все молекулы воды в вокселе ведут себя одинаково (самая простая модель диффузии), что описывается единственной метрикой — ИКД и широко применяется в клинической практике, например, для диагностики острого ишемического инсульта (цитотоксический и ионный отек с набуханием нервных клеток) или некоторых высокоцеллюлярных опухолей (лимфома), которые сопровождаются выраженным понижением ИКД вследствие резкого ограничения диффузии молекул воды [4].

Сигнальные модели диффузии

Однако на деле молекулы воды в тканях имеют более сложные траектории движения, связанные, в первую очередь, со структурой тканей внутри- и внеклеточных пространств. В частности, в нервах, поперечно-полосатой мускулатуре, белом веществе (БВ) диффузия воды имеет выделенное направление — анизотропию. В этом случае измеряемая величина диффузии будет зависеть от ориентации структурных элементов ткани (мышечной клетки, аксона нейрона) и направления измерений, и один только ИКД не может корректно описать диффузию. Кроме того, направление кодирующего магнитного градиента будет определять, в каком из направлений будет происходить регистрация МР-сигнала.

В качестве решения данной проблемы было предложено описывать диффузию симметричным тензором второго порядка, т.е. симметричной матрицей, где собственный вектор, соответствующий наибольшему собственному значению, указывает на направление анизотропии. Таким образом, мы можем выявить наиболее вероятное направление диффузии, ориентацию проводящих путей. Данный подход носит название *диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ)*. Для сбора данных ДТ-МРТ необходимо измерение диффузии в 6 различных направлениях, не лежащих в одной плоскости. Последовательность сориентированных по главному собственному вектору тензоров позволяет оценивать проводящие пути головного мозга, что используется в МР-трактографии — методике обработки данных ДТ-МРТ [5]. Результаты непосредственно ДТ-МРТ обычно представлены в виде карт, отражающих четыре метрики, не зависящие от вращения системы координат:

- средняя диффузия (mean diffusivity, MD) — усреднение собственных значений тензора в вокселе, или след матрицы (аналогично ИКД при ДВ-МРТ);
- аксиальная диффузия (axial diffusivity, AD) — отражает величину диффузии вдоль главного собственного вектора, или главное собственное значение матрицы;
- радиальная диффузия (radial diffusivity, RD) — отражает среднее значение величины диффузии в плоскости, перпендикулярной направлению главного собственного вектора;
- фракционная анизотропия (fractional anisotropy, FA) — отражает разницу диффузии вдоль всех трех направлений и варьирует от 0 (диффузия во всех направлениях одинакова, т.е. изотропна) до 1 (диффузия вдоль только одной из осей); выражается через инвариантную комбинацию собственных значений диффузионного тензора [6].

ДТ-МРТ очень широко применяется в нейровизуализации патологических состояний головного мозга и их количественной оценке, в том числе в силу достаточной быстроты проведения, автоматического построения основных карт программным обеспечением большинства производителей МР-томографов и относительной простоты интерпретации данных [6]. В частности, величины AD и RD показали свою чувствительность к повреждению/дегенерации и степени демиелинизации аксонов соответственно [7]. Однако данная модель обладает рядом существенных недостатков, которые нужно иметь в виду при анализе полученных данных. ДТ-МРТ представляет некое усреднение параметров диффузии по всему объему вокселя и нечувствительна к особенностям структуры оцениваемой ткани. Это позволяет применять ДТ-МРТ для анализа любых тканей — как здоровых, так и пораженных, но измеряемые величины и их изменения не позволяют напрямую связать их с микроструктурой ткани. Кроме того, расчеты всех показателей ДТ-МРТ основаны на том, что движение молекул воды описывается Гауссовой функцией, т.е. нормальным распределением. Это не совсем верно для биологических тканей, включая головной мозг, где неоднородность структуры ткани и многочисленные мембранные клетки, миелиновые оболочки аксонов приводят к негауссовому распределению диффузии воды [8]. В основе расчетов ДТ-МРТ лежит модель «1 воксел — 1 пространство», т.е. сигнал от всех структур, входящих в воксель средним объемом 8 мм^3 (при наиболее часто используемых размерах вокселя $2 \times 2 \times 2 \text{ мм}^3$), усредняется. Это приводит к возможным ошибкам в интерпретации, например, в вокселях, близко расположенных к ликворосодержащим пространствам, когда суммирование сигнала от ликвора и нормального вещества мозга может приводить к искажению показателей FA и MD,

с последующим выводом о якобы имеющейся патологии ткани. Наличие отека в оцениваемой области также будет отображаться в виде снижения FA, повышения MD, хотя нейроны и их отростки могут быть структурно сохранены [9]. Метод хорошо работает в случае, когда весь объем вокселя занимает интактные, непораженные аксоны, но измеряемые показатели могут быть неправильно интерпретированы в областях перекрещивающихся волокон, когда при наличии двух или более здоровых проводящих путей различных направлений FA будет снижаться. Аналогичный эффект отмечается в случае, когда в область интереса попадают несколько патологических процессов (отек, ишемия, демиелинизация, дегенерация), что можно наблюдать при многих заболеваниях центральной нервной системы [10].

Для улучшения возможностей дифференцирования структуры тканей была разработана модель *диффузионно-куртозисной МРТ (ДК-МРТ)*, которая принимает в расчет наличие негауссового поведения диффузии [11]. Метрики ДК-МРТ рассчитываются исходя из безразмерного коэффициента K, который характеризует степень отклонения диффузионного пропагатора от гауссова (нормального) распределения. При значении $K = 0$ диффузия молекул описывается нормальным распределением, а повышение коэффициента является маркером увеличения гетерогенности окружающей среды. Таким образом, чем выше значение куртозиса, тем больше движение молекул воды отличается от гауссова распределения, тем сложнее строение измеряемой структуры или плотность клеточных элементов.

Параметры ДК-МРТ, по аналогии с ДТ-МРТ, являются производными величинами симметричного тензора 4-го порядка и включают в себя:

- средний куртозис (mean kurtosis, МК) — среднее значение куртозиса по всем направлениям диффузии;
- аксиальный куртозис (axial kurtosis, АК) — куртозис аксиального (продольного) направления диффузионного тензора;
- радиальный куртозис (radial kurtosis, РК) — куртозис радиального (поперечного) направления.

Все эти параметры могут быть использованы для оценки целостности БВ, включая регионы со сложной архитектурой и перекрещивающимися волокнами [12]. Более того, было показано, что ДК-МРТ, в отличие от ДТ-МРТ, чувствительна к изменениям микроструктуры не только БВ, но и серого вещества, поскольку метод не требует высокой степени анизотропии [13]. Поэтому ДК-МРТ потенциально обладает большей чувствительностью к выявлению патологических процессов в центральной нервной системе по сравнению с ДТ-МРТ, однако интерпретация данных, полученных с помощью куртозиса, в настоящее время довольно затруднительна из-за низкой специфичности метода [14]. Хорошие результаты ДК-МРТ показала в основном для оценки гетерогенности структуры опухолей головного мозга и определения степени их злокачественности [15, 16]. Еще одним ограничением ДК-МРТ для рутинного использования является более продолжительный, по сравнению с ДТ-МРТ, протокол из-за того, что необходимо использовать как минимум 2 ненулевых диффузионных взвешивания, известных как b-фактор (параметр сканирования, который отражает амплитуду и время воздействия кодирующих градиентов томографа для получения диффузионных изображений) со сбором как минимум 21 направления диффузии для каждого ненулевого b-фактора. Обычно берутся значения $b = 1000 \text{ с/мм}^2$ и между 2000–3000 с/мм^2 [17].

Биофизические модели диффузии

Описанные выше подходы (так называемые сигнальные модели) не учитывают тканевую гетерогенность вокселя. Структура БВ неоднородна и включает в себя не только аксоны разного диаметра и различной степени миелинизации, но и, например, клетки глии, сосуды и пр. [18]. Для учета такой сложной микроструктуры в диффузионной МРТ активно используются подходы многокомпонентного, или биофизического моделирования — схематического упрощения существующей структуры ткани с разделением ее на несколько пространств, или компарментов — например, внутри- и внеаксонального [19]. Это позволяет опосредованно вычислить характеристики каждого из тканевых компонентов [17]. При этом структурные элементы — нейроны, клетки глии, аксоны — в моделях могут быть упрощенно представлены как цилиндры, эллипсы, шары с наличием внеклеточного пространства и разной степенью ограничения диффузии (рис. 1). Так, в самой первой подобной модели БВ [20], основанной на исследовании зрительного нерва быка, аксоны были представлены в форме вытянутых эллипсов, а глия — в форме сфер; внеклеточное пространство выделялось как третье пространство. В настоящее время существует огромное количество

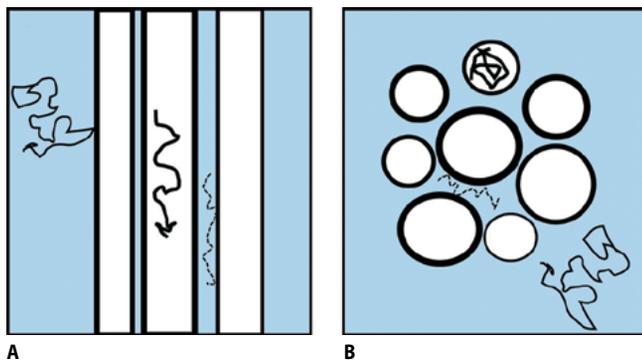


Рис. 1. Схематическое изображение вокселя БВ с проходящими через него миелинизированными аксонами (схематически представлены цилиндрами) в продольной (А) и перпендикулярной (В) плоскостях; серым цветом обозначено внеклеточное пространство.

Сплошной тонкой линией показан пример изотропной гауссовой диффузии в пространстве без близко расположенных клеточных барьеров (ликворные пространства). Сплошная толстая и пунктирная линии отображают пример анизотропной диффузии внутри аксона (ограниченная диффузия) и во внеклеточном пространстве по ходу нервного пучка (затрудненная диффузия) соответственно. Диффузия молекул воды, расположенной вдоль аксонов, но вне их (пунктирная линия), затруднена, т.к. ее движение ограничено проходящими рядом аксонами в продольной плоскости, в других плоскостях движение практически не ограничено и возможно применение гауссового распределения. Для молекул воды внутри аксона ограничена диффузия во всех направлениях с преимущественным движением их вдоль продольной оси, т.е. диффузия описывается негауссовым распределением

Fig. 1. A schematic cartoon of a white matter voxel with myelinated axons passing through it (represented by cylinders) in the longitudinal (A) and perpendicular (B) planes; extracellular space is marked in grey.

The solid thin line is an example of isotropic Gaussian diffusion in space without adjacent cellular barriers (CSF-containing spaces). The solid thick and dashed lines represent an example of intra-axonal anisotropic diffusion (limited diffusion) and diffusion in the extracellular space along the nerve tract (impaired diffusion), respectively. Diffusion of water molecules, located alongside but beyond the axons (dashed line), is impaired because their movement is restricted by the nearby axons extending in the longitudinal direction, while movement is practically unlimited in the other planes and Gaussian distribution can be used. For intra-axonal water molecules, diffusion is limited in all directions, and their movement occurs predominantly along the longitudinal axis, i.e. diffusion is described by non-Gaussian distribution

биофизических моделей диффузии [21], в данном обзоре остановимся на нескольких из них.

Одной из первых была описана модель *модель внутри-воксельного некогерентного движения* (intravoxel incoherent motion IVIM) [22]. Она подразумевает наличие в каждом вокселе двух составляющих с разной диффузией: микрокапиллярного сосудистого русла (ему присуща так называемая псевдодиффузия) и непосредственно самой ткани, что позволяет производить расчет трех параметров: коэффициента молекулярной диффузии, коэффициента псевдодиффузии в тканях и объемной доли сосудистого русла, пропорциональной перфузии. Таким образом, этим методом можно одновременно измерять капиллярную перфузию и оценивать целостность ткани [23]. При этом продолжительность сканирования, как правило, значительно меньше, чем для ДК-МРТ, но длиннее, чем для ДТ-МРТ, что связано с необходимостью получения нескольких b -факторов (не менее 4) с малыми значениями (менее 200 с/мм^2), помимо стандартных $b = 0$ и $b = 1000 \text{ с/мм}^2$ [24]. Изначально IVIM использовалась для оценки локального изменения перфузии головного мозга при выполнении заданий, т.е. выполняла роль нынешней функциональной МРТ, а также для исследования инсультов и опухолей в клинической практике [25–27]. Однако наибольшее применение метод нашел в МРТ-исследованиях печени при различных патологических состояниях, благодаря богатой перфузии данного органа [28]. В последнее время заметна новая волна интереса применения IVIM для оценки различных заболеваний головного мозга, в частности, церебральной микроангиопатии (ЦМА), однако получаемые результаты, особенно по части перфузии, довольно противоречивы [29]. Это связано с высокой чувствительностью метода к шуму, игнорированием негауссова распределения диффузии и отсутствием согласия по поводу оптимального протокола сканирования [30].

Для построения модели картирования ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности (neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI), как и IVIM, используется несколько ненулевых b -фактора (так называемая многооболочечная модель диффузии) для оценки трех параметров:

- доли внутриаксональной воды, или индекса плотности нейритов (neurite density index, NDI);
- доли ликворной воды (v_{iso}), отражающей изотропную гауссову диффузию;
- ориентационной дисперсии пучка аксонов (orientation dispersion index, ODI) [31].

Данная модель широко используется для исследования различных изменений головного мозга [32–35], поскольку довольно точно характеризует его микроструктуру, оценивает плотность нейритов и их пространственную организацию. NODDI позволяет оценить долю воды с изотропной диффузией (например, в ликворных пространствах) [17], а также позволяет не просто дифференцировать серое вещество и БВ (в нормальном БВ показатель NDI выше, а ODI ниже, тогда как в сером веществе — наоборот), но и отдельные структуры серого вещества друг от друга [36]. ODI сильно коррелирует с плотностью микроглии, поэтому наряду с показателем v_{iso} могут потенциально могут быть использованы как биомаркеры нейровоспаления [37].

Тем не менее NODDI не лишена ряда недостатков. В частности, расчет параметров строго детерминирован и использует фиксированные расчетные коэффициенты диффузии

для всех тканей, которые одинаковы как для внутри-, так и внеклеточных пространств, что может приводить к чрезмерному упрощению состояния ткани, особенно с выраженными патологическими изменениями, снижая специфичность метрик модели [17]. Также в NODDI не учитывается наличие перекрещивающихся волокон, поэтому показатель ODI в таких областях мозга снижается, что может быть неверно интерпретировано (например, в случае дегенерации только одного из трактов в области пересечения с другим сохраненным трактом показатель будет снижен для обоих), поэтому модель предпочтительнее использовать в областях с преимущественно однонаправленным ходом проводящих путей [38]. Кроме того, на NODDI сильно влияет величина магнитного поля, поэтому предпочтительно сканирование от 3 Т и выше [32].

Указанная выше проблема NODDI с фиксированными расчетными показателями для диффузии решена в другой, двухкомпонентной модели — модели целостности трактов БВ (white matter tract integrity, WMTI), в которой модель нейритов (в виде цилиндров) окружена гауссовым анизотропным внеаксональным пространством [39]. Данная модель рассчитывается с помощью показателей ДК-МРТ.

Модель представлена следующими параметрами:

- доля аксональной воды (axonal water fraction, AWF);
- внутриаксональная диффузия;
- внеаксональная аксиальная диффузия (extra-axonal axial diffusivity, AE);
- внеаксональная радиальная диффузия (extra-axonal radial diffusivity, RE).

Основным ограничением модели WMTI является ее применение на высококогерентных (идущих в одном направлении) пучках с максимальной дисперсией пучка в 30° [39], что нужно учитывать при интерпретации результатов исследований.

Модель с использованием техники сферического усреднения (spherical mean technique, SMT) позволяет оценивать сходные тканевые характеристики:

- объемную долю воды внутри аксонов (INTRA);
- радиальную внеаксональную диффузию (ETR) в любых участках головного мозга, независимо от сложности их архитектуры, включая серое вещество [40];
- внеаксональную микроскопическую среднюю диффузию, отражающую наличие цереброспинальной жидкости/отека («свободной» изотропной воды).

В модели SMT не выделяют отдельно продольную диффузию внутри и вне аксона, а вместо этого рассчитывается внутриклеточный коэффициент диффузии (EMD), который учитывает суммарную диффузию во всех мембранных структурах в вокселе (аксоны, дендриты, глия) [40].

Для экспериментальной и теоретической проверки используемых моделей и соответствия их параметров микроструктурным особенностям тканей используются различные методы: компьютерное моделирование, исследования на фантомах и животных, сопоставление прижизненных или посмертных МРТ-исследований с данными гистологических и патоморфологических исследований [17]. Важно помнить, что любая диффузионная модель является непрерывным, опосредованным методом оценки микроструктуры ткани. Так, принято считать, что в головном мозге объем внеклеточной фракции воды составляет около 20%, в БВ

объем аксоплазмы — около 25–30%, миелина — 20–30%, а глии — 30–40% [41, 42]. При анализе диффузионных данных сигнал, ассоциированный с водой в миелине, практически не учитывается из-за очень короткого времени релаксации T2. Тем не менее в работах различных авторов было показано соответствие объема аксональной воды, определяемой по МРТ и в гистологических образцах при электронной микроскопии, с небольшими отклонениями в сторону ее переоценки или недооценки [43–45]. В исследованиях на крупных аксонах некоторых беспозвоночных было доказано, что биологические мембраны являются основными источниками затруднения диффузии в тканях, с наибольшей свободой движения внутриаксональной воды вдоль аксона, что используется практически во всех моделях диффузии [7]. Таким образом, в настоящее время имеется достаточная доказательная база для обоснования применения диффузионных моделей в клинике.

Определенную сложность для оценки, в том числе по данным МРТ, представляют заболевания, в основе которых лежат несколько патогенетических механизмов. Так, для церебральной микроангиопатии (ЦМА), которая обуславливает до 45% новых регистрируемых случаев деменции ежегодно [46], наряду с ишемией рассматривается роль и других механизмов, таких как ранняя дисфункция эндотелия с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера, особенно на начальных стадиях заболевания [47]. Использование ДВ-МРТ и ДТ-МРТ в рамках такой гетерогенности патогенеза ЦМА недостаточно [48], и здесь обосновано применение более сложных биофизических моделей, которые могли бы помочь в установлении механизмов повреждения БВ при данном заболевании. Поэтому целью нашей работы на первом этапе является сопоставление ДТ-МРТ и биофизических диффузионных моделей с оценкой возможного их применения для более детального исследования поражения БВ при ЦМА.

Материалы и методы

В исследование было включено 96 пациентов (из них 65 женщин; средний возраст $61,0 \pm 6,6$ года) с клиническими и МРТ-признаками возрастзависимой ЦМА разной степени выраженности (детальная характеристика пациентов приведена нами ранее [49]). Группу контроля составили 23 здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту и полу (из них 15 женщин; средний возраст 58 ± 6 лет), без МРТ-признаков патологии головного мозга.

Всем больным проводили общее, неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценку независимости в повседневной жизни, МРТ головного мозга.

Исследование и его протокол были одобрены Этическим комитетом ФГБНУ НЦН. Все обследуемые подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

МРТ исследование головного мозга проводили на магнитно-резонансном томографе «Siemens MAGNETOM Verio» с величиной магнитной индукции 3 Тл и стандартными режимами (T2-ВИ, 3D FLAIR, 3D T1-mpr, SWI) [49]. Для диффузионной МРТ выбирали следующие параметры: спин-эхо эхо-планарная последовательность с 3 диффузионно-взвешенными значениями ($b = 0; 1000; 2500$ с/мм²) для 64 направлений кодирующих диффузионных градиентов, TE/TR 115/12600 мс, матрица 100×100 , разрешение $2 \times 2 \times 2$ мм³.

Диффузионные данные обрабатывали с использованием оптимизированного алгоритма [50]:

- оценка и коррекция шума для всех диффузионных изображений с использованием метода главных компонент распределения шума Марченко—Пастура [51];
- коррекция искажений, основанных на измерении неполного k -пространства (также известная как эффект Гиббса) [52];
- коррекция неоднородности внешнего магнитного поля при помощи утилит `topup` и `eddy` (на базе программы FSL) [53];
- исправление геометрических искажений, наведенных «паразитными», или вихревыми, токами во время переключения магнитных градиентов;
- пространственная коррекция сдвигов различных диффузионных изображений относительно друг друга.

Для улучшения численной стабильности диффузионных метрик мы использовали сглаживание изображений с помощью Гауссова фильтра с ядром в 1 мм^3 . Карты диффузионных метрик были построены при помощи программы «MatlabR2017a» («Mathworks») и оригинальных скриптов [54]. Результаты вычислений для SMT модели были получены с помощью оригинальных скриптов [40].

Итоговые изображения включали:

- DT-MPT карты: MD, AD, RD и FA;
- WMTI карты: AWF, AE и RE;
- SMT карты: INTRA, ETR и EMD.

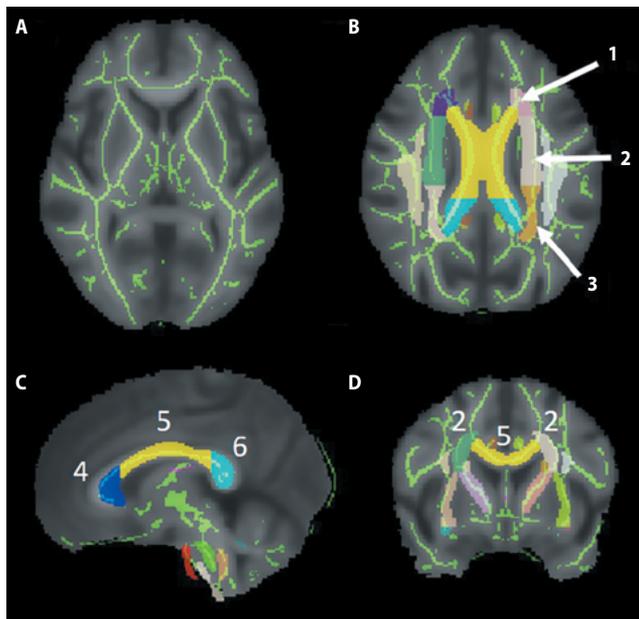


Рис. 2. Изображение карт фракционной анизотропии одного из обследуемых с наложенными на него скелетоном (А) и атласом БВ ICBM-DTI-81 в аксиальной (В), сагиттальной (С) и коронарной (D) плоскостях.

Области интереса, используемые для расчета диффузионных метрик: 1 — передняя; 2 — верхняя и 3 — задняя части лучистого венца; 4 — колено; 5 — корпус; 6 — валик мозолистого тела

Fig. 2. Fractional anisotropy maps of a study subject with an overlaid white matter skeleton (A) and ICBM-DTI-81 atlas in the axial (B), sagittal (C) and coronal (D) planes.

Areas of interest used to calculate the diffusion metrics: 1 — anterior; 2 — superior and 3 — posterior parts of the corona radiata; 4 — genu; 5 — body; 6 — splenium of the corpus callosum

Затем с использованием программы `tract based spatial statistics (TBSS)` пакета FSL [55] проводили пространственную нормализацию диффузионных карт FA относительно стереотаксического атласа Монреальского неврологического института, которые использовались затем для нормализации карт диффузионных метрик. Затем строили среднее FA-изображение из FA-карт всех обследуемых с последующим его преобразованием в средний FA скелетон (порог $FA > 0,25$). Для каждой карты FA проектировали наибольшее значение FA на скелетон, чтобы исключить влияние процедуры нормализации и частичного включения ликвора в статистический анализ. Данные скелетона были использованы для получения усредненных метрик по всему скелетону, а также по 6 регионам из атласа БВ ICBM-DTI-81 [56]: колено, корпус и валик мозолистого тела (когерентный тракт), передняя, верхняя и задняя части лучистого венца (области с пересекающимися волокнами) в каждом из полушарий большого мозга (рис. 2). Для каждой области рассчитывали средний показатель соответствующей метрики. Использование подхода, основанного на TBSS анализе, позволяет уменьшить статистическую вариативность диффузионных метрик и увеличить надежность результатов [57].

Для количественных показателей, распределенных не нормально, проводили сравнения критерием Краскела—Уоллиса с последующим тестом Тьюки на множественные сравнения (Tukey's honest significant difference criterion) на базе MatlabR2017a (Mathworks, Natick, MA, USA).

Результаты

Все пациенты были разделены по выраженности гиперинтенсивности БВ (ГИБВ) по шкале Fazekas [58] на стандартных МР-изображениях на 3 группы:

- F1 — 26 (27,1%) человек с единичными T2/FLAIR гиперинтенсивными очагами;
- F2 — 31 (32,3%) человек с частично сливающимися T2/FLAIR гиперинтенсивными очагами, со сливными T2/FLAIR;
- F3 — 39 (40,6%) человек с гиперинтенсивными зонами.

Группу F0 составили здоровые добровольцы. Группы достоверно не различались по полу и возрасту.

Показатели для каждой из метрик по регионам интереса и группам представлены в табл. 1. Затем проводилось уточнение связей между показателями средних по всему скелетону метрик для разных моделей с выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas. Все метрики имели статистически значимые различия между группами обследуемых ($p \leq 0,001$). В отношении данных показателей дополнительно были проведены множественные сравнения с использованием теста Тьюки, который показал достоверные различия между всеми группами для всех метрик, за исключением групп F0 и F1 ($p \geq 0,05$): снижение FA, AWF, INTRA, повышение AD, RD, MD, RE, EMD, ETR по мере прогрессирования поражения БВ.

Аналогичный анализ проведен для когерентного (однаправленного) тракта — мозолистого тела — и областей с перекрещивающимися волокнами: лучистый венец в каждом из полушарий, соответственно, в их передних, средних и задних областях. Такой выбор был обусловлен гипотезой, что имеется определенный паттерн распространения поражения БВ — от передних к задним отделам полушарий [59].

Таблица 1. Результаты измерений метрик в зависимости от выраженности ГИВБ (медиана [квартиль 1; квартиль 3])
Table 1. Measurement results of metrics depending on the severity of the hyperintensity of white matter (median [quartile 1; quartile 3])

Метрика / Metric	Выраженность ГИВБ по шкале Fazekas / Fazekas severity of the hyperintensity of white matter			Корпус мозолистого тела / Body of corpus callosum			Валик мозолистого тела / Splenium of corpus callosum			Передний лучистый венец / Anterior corona radiata			Верхний лучистый венец / Superior corona radiata			Задний лучистый венец / Posterior corona radiata		
	Колено мозолистого тела / Genu of corpus callosum	Корпус мозолистого тела / Body of corpus callosum	Валик мозолистого тела / Splenium of corpus callosum	Передний лучистый венец / Anterior corona radiata	Верхний лучистый венец / Superior corona radiata	Задний лучистый венец / Posterior corona radiata												
FA	F0	0,646 [0,624;0,654]	0,688 [0,662;0,705]	0,765 [0,753;0,772]	0,436 [0,413;0,458]	0,498 [0,485;0,508]	0,474 [0,456;0,483]											
	F1	0,601 [0,545;0,619]	0,640 [0,607;0,673]	0,749 [0,714;0,764]	0,411 [0,386;0,433]	0,484 [0,464;0,494]	0,461 [0,419;0,478]											
	F2	0,570 [0,512;0,597]	0,603 [0,572;0,646]	0,717 [0,659;0,749]	0,372 [0,352;0,393]	0,450 [0,442;0,480]	0,412 [0,389;0,445]											
MD, мкм ² /мс / μ ² /msec	F3	0,447 [0,419;0,502]	0,472 [0,441;0,555]	0,595 [0,546;0,687]	0,304 [0,261;0,328]	0,374 [0,349;0,403]	0,340 [0,302;0,369]											
	F0	0,930 [0,904;0,969]	0,913 [0,891;0,960]	0,815 [0,793;0,826]	0,836 [0,811;0,872]	0,798 [0,794;0,819]	0,878 [0,858;0,908]											
	F1	0,995 [0,961;1,025]	0,965 [0,928;1,012]	0,830 [0,815;0,841]	0,884 [0,846;0,943]	0,835 [0,809;0,865]	0,931 [0,888;0,951]											
AD, мкм ² /мс / μ ² /msec	F2	1,091 [1,019;1,177]	1,022 [0,960;1,126]	0,857 [0,838;0,910]	0,996 [0,957;1,045]	0,912 [0,874;0,965]	1,040 [0,988;1,126]											
	F3	1,263 [1,124;1,408]	1,217 [1,102;1,310]	1,048 [0,920;1,126]	1,200 [1,121;1,298]	1,193 [1,052;1,277]	1,307 [1,212;1,498]											
	F0	1,730 [1,683;1,795]	1,819 [1,768;1,848]	1,734 [1,700;1,763]	1,269 [1,239;1,290]	1,276 [1,263;1,289]	1,357 [1,324;1,419]											
RD, мкм ² /мс / μ ² /msec	F1	1,770 [1,696;1,807]	1,821 [1,793;1,844]	1,714 [1,660;1,763]	1,299 [1,253;1,346]	1,324 [1,275;1,331]	1,404 [1,377;1,463]											
	F2	1,863 [1,768;1,933]	1,872 [1,807;1,937]	1,758 [1,725;1,794]	1,407 [1,361;1,462]	1,397 [1,353;1,453]	1,559 [1,475;1,608]											
	F3	1,909 [1,778;2,083]	1,916 [1,873;1,985]	1,805 [1,778;1,938]	1,605 [1,531;1,671]	1,682 [1,509;1,788]	1,761 [1,727;2,023]											
AE, мкм ² /мс / μ ² /msec	F0	0,536 [0,512;0,601]	0,465 [0,442;0,519]	0,345 [0,330;0,374]	0,626 [0,592;0,662]	0,568 [0,553;0,581]	0,624 [0,618;0,663]											
	F1	0,624 [0,590;0,666]	0,537 [0,504;0,586]	0,373 [0,352;0,406]	0,661 [0,640;0,737]	0,592 [0,569;0,623]	0,676 [0,625;0,724]											
	F2	0,720 [0,644;0,823]	0,619 [0,535;0,700]	0,412 [0,383;0,485]	0,775 [0,759;0,845]	0,664 [0,630;0,732]	0,797 [0,731;0,884]											
AMF	F3	0,921 [0,793;1,072]	0,868 [0,704;0,980]	0,641 [0,480;0,723]	1,009 [0,925;1,129]	0,930 [0,827;1,016]	1,036 [0,954;1,230]											
	F0	0,447 [0,428;0,468]	0,444 [0,425;0,466]	0,536 [0,524;0,565]	0,412 [0,401;0,428]	0,391 [0,381;0,400]	0,369 [0,355;0,376]											
	F1	0,408 [0,372;0,431]	0,433 [0,400;0,443]	0,526 [0,515;0,545]	0,392 [0,358;0,410]	0,380 [0,368;0,391]	0,353 [0,345;0,370]											
RE, мкм ² /мс / μ ² /msec	F2	0,375 [0,347;0,408]	0,403 [0,367;0,420]	0,493 [0,447;0,524]	0,347 [0,332;0,377]	0,360 [0,336;0,375]	0,329 [0,301;0,351]											
	F3	0,312 [0,282;0,334]	0,329 [0,302;0,368]	0,394 [0,346;0,475]	0,292 [0,263;0,310]	0,281 [0,263;0,322]	0,261 [0,220;0,291]											
	F0	2,507 [2,437;2,551]	2,536 [2,504;2,577]	2,692 [2,628;2,765]	1,847 [1,827;1,867]	1,811 [1,799;1,836]	1,887 [1,851;1,943]											
INTRA	F1	2,447 [2,364;2,473]	2,529 [2,467;2,588]	2,733 [2,630;2,841]	1,860 [1,822;1,894]	1,860 [1,814;1,885]	1,929 [1,892;1,983]											
	F2	2,486 [2,440;2,567]	2,543 [2,519;2,559]	2,634 [2,500;2,734]	1,931 [1,895;2,003]	1,931 [1,871;2,020]	2,050 [2,013;2,142]											
	F3	2,429 [2,368;2,590]	2,503 [2,444;2,561]	2,559 [2,483;2,628]	2,080 [2,030;2,151]	2,166 [2,039;2,263]	2,248 [2,205;2,461]											
ETR, мкм ² /мс×10 ⁻³ / μ ² /msec×10 ⁻³	F0	0,850 [0,803;0,923]	0,768 [0,720;0,811]	0,648 [0,632;0,674]	0,989 [0,968;1,048]	0,868 [0,832;0,896]	0,948 [0,915;0,980]											
	F1	0,921 [0,884;1,068]	0,850 [0,819;0,911]	0,714 [0,664;0,765]	1,048 [1,004;1,087]	0,920 [0,859;0,953]	0,989 [0,959;1,035]											
	F2	1,037 [0,956;1,168]	0,932 [0,870;1,024]	0,742 [0,679;0,852]	1,174 [1,099;1,215]	0,995 [0,930;1,049]	1,126 [1,057;1,226]											
EMD, мкм ² /мс×10 ⁻³ / μ ² /msec×10 ⁻³	F3	1,250 [1,091;1,373]	1,201 [1,023;1,325]	0,971 [0,823;1,057]	1,358 [1,280;1,483]	1,250 [1,137;1,331]	1,380 [1,274;1,548]											
	F0	0,736 [0,686;0,763]	0,713 [0,668;0,767]	0,848 [0,827;0,870]	0,784 [0,759;0,801]	0,704 [0,661;0,726]	0,630 [0,584;0,651]											
	F1	0,653 [0,601;0,689]	0,706 [0,662;0,751]	0,841 [0,826;0,881]	0,740 [0,691;0,775]	0,687 [0,646;0,703]	0,606 [0,577;0,627]											
EVD, мкм ² /мс×10 ⁻³ / μ ² /msec×10 ⁻³	F2	0,591 [0,547;0,651]	0,650 [0,587;0,690]	0,812 [0,753;0,844]	0,649 [0,599;0,623]	0,621 [0,551;0,658]	0,533 [0,460;0,575]											
	F3	0,486 [0,420;0,517]	0,509 [0,466;0,593]	0,645 [0,581;0,773]	0,494 [0,446;0,558]	0,434 [0,355;0,548]	0,330 [0,249;0,441]											
	F0	1,309 [1,265;1,365]	1,290 [1,234;1,323]	1,014 [0,961;1,043]	1,370 [1,298;1,418]	1,146 [1,119;1,166]	1,252 [1,211;1,278]											
EAD, мкм ² /мс×10 ⁻³ / μ ² /msec×10 ⁻³	F1	1,407 [1,314;1,458]	1,381 [1,296;1,431]	1,056 [1,020;1,093]	1,455 [1,373;1,501]	1,197 [1,157;1,260]	1,299 [1,240;1,333]											
	F2	1,521 [1,428;1,621]	1,463 [1,372;1,541]	1,122 [1,067;1,214]	1,586 [1,507;1,683]	1,299 [1,255;1,355]	1,425 [1,371;1,470]											
	F3	1,697 [1,529;1,799]	1,702 [1,557;1,782]	1,457 [1,254;1,568]	1,728 [1,628;1,807]	1,506 [1,426;1,556]	1,581 [1,548;1,692]											
EAD, мкм ² /мс×10 ⁻³ / μ ² /msec×10 ⁻³	F0	0,646 [0,598;0,759]	0,654 [0,600;0,768]	0,322 [0,296;0,400]	0,605 [0,537;0,725]	0,626 [0,609;0,668]	0,782 [0,756;0,831]											
	F1	0,817 [0,736;0,937]	0,722 [0,657;0,825]	0,360 [0,313;0,411]	0,740 [0,627;0,844]	0,671 [0,612;0,761]	0,858 [0,794;0,906]											
	F2	0,966 [0,875;1,094]	0,874 [0,749;1,036]	0,462 [0,387;0,623]	0,937 [0,883;1,053]	0,828 [0,765;0,944]	1,007 [0,957;1,137]											
EAD, мкм ² /мс×10 ⁻³ / μ ² /msec×10 ⁻³	F3	1,261 [1,107;1,439]	1,225 [1,047;1,353]	0,884 [0,564;1,046]	1,251 [1,151;1,397]	1,210 [1,021;1,293]	1,328 [1,231;1,512]											

Таблица 2. Результаты попарного сравнения метрик FA, AWF, INTRA в областях лучистого венца левого полушария большого мозга (указаны значения p ; * $p \leq 0,05$)

Table 2. The results of pairwise comparison of FA, AWF, INTRA metrics in the corona radiata of the left cerebral hemisphere (p values are shown; * $p \leq 0.05$)

Группы / Groups	Передний лучистый венец / Anterior corona radiata			Верхний лучистый венец / Superior corona radiata			Задний лучистый венец / Posterior corona radiata		
	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA
F0–F1	0,63	0,44	0,41	0,35	0,55	0,93	0,72	0,79	0,88
F0–F2	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F0–F3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F1–F2	*	*	*	0,23	0,11	*	0,09	*	*
F1–F3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F2–F3	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Таблица 3. Результаты попарного сравнения метрик FA, AWF, INTRA в областях мозолистого тела (указаны значения p ; * $p \leq 0,05$)

Table 3. The results of pairwise comparison of FA, AWF, INTRA metrics in the corpus callosum (p values are shown; * $p \leq 0.05$)

Группы / groups	Колено мозолистого тела / Genu of corpus callosum			Корпус мозолистого тела / Body of corpus callosum			Валик мозолистого тела / Splenium of corpus callosum		
	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA
F0–F1	0,07	0,07	0,11	0,29	0,79	0,99	0,38	0,87	0,90
F0–F2	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F0–F3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F1–F2	0,42	0,40	0,38	0,24	0,16	0,09	0,15	*	*
F1–F3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F2–F3	*	*	0,06	*	*	*	*	*	*

Таблица 4. Результаты попарного сравнения метрик AD, RD, AE, RE, EMD, ETR в областях мозолистого тела (указаны значения p ; * $p \leq 0,05$)

Table 4. The results of pairwise comparison of AD, RD, AE, RE, EMD, ETR metrics in the corpus callosum (p values are shown; * $p \leq 0.05$)

Группы / groups	Колено мозолистого тела / Genu of corpus callosum						Корпус мозолистого тела / Body of corpus callosum						Валик мозолистого тела / Splenium of corpus callosum					
	AD	RD	AE	RE	emd	etr	AD	RD	AE	RE	emd	etr	AD	RD	AE	RE	emd	etr
F0–F1	0,82	0,13	0,09	0,09	0,35	0,14	0,99	0,30	0,89	0,25	0,34	0,76	0,98	0,40	0,99	0,25	0,57	0,92
F0–F2	*	*	0,99	*	*	*	0,10	*	0,99	*	*	*	0,59	*	0,21	*	*	*
F0–F3	*	*	0,73	*	*	*	*	*	0,29	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F1–F2	0,09	0,29	0,09	0,54	0,22	0,24	0,15	0,17	0,92	0,19	0,15	0,07	0,36	0,08	0,33	0,45	*	*
F1–F3	*	*	0,47	*	*	*	*	*	0,76	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F2–F3	0,73	*	0,75	0,08	0,09	0,07	0,32	*	0,30	*	*	*	0,07	*	0,58	*	*	*

Поскольку достоверных различий между метриками соответствующих регионов лучистого венца между полушариями не получено, в попарных сравнениях использовались показатели для левого (ведущего у всех обследуемых) полушария большого мозга.

Все указанные метрики в каждой из областей интереса имели статистически значимые различия между всеми группами обследуемых ($p \leq 0,001$) по стадиям Fazekas. В отношении данных показателей дополнительно были проведены множественные сравнения с использованием теста Тьюки. Для основных метрик, характеризующих аксон и внутриклеточную диффузию (FA, AWF, INTRA), получе-

ны достоверные различия для групп F0–F2, F0–F3, F1–F3 ($p \leq 0.05$) по всем областям интереса. Не было получено значимой разницы между группами F0–F1, хотя показатели FA и AWF в колоне мозолистого тела имели тенденцию к различиям между группами ($p = 0,07$). Для групп F1–F2 различия отмечались только в области переднего лучистого венца (для всех трех метрик), для INTRA и AWF в заднем лучистом венце и валике мозолистого тела, для INTRA в верхнем лучистом венце (табл. 2, 3).

Что касается показателей, отражающих аксиальное или радиальное направление диффузии (AD, RD, RE, AE, ETR, EMD), то по всем областям лучистого венца все они пока-

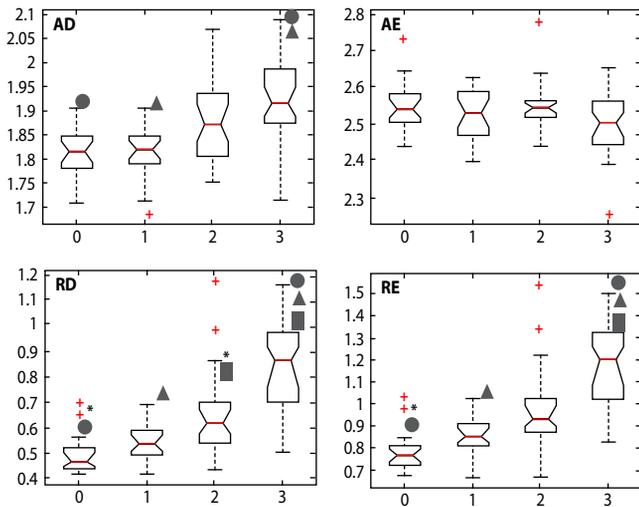


Рис. 3. Различия метрик AD, AE, RD и RE между группами в корпусе мозолистого тела.

Достоверные различия ($p < 0,05$) обозначены кругом (для групп F0 и F3), треугольником (F1 и F3), прямоугольником (F2 и F3) и звездочкой (F0 и F2). На диаграммах красной линией обозначена медиана значений, пунктирными линиями — диапазон значений, красными плюсами — аутлайерные показатели, верхняя и нижняя границы самих диаграмм соответствуют показателям квартилей Q1 и Q3

Fig. 3. Intergroup differences in the AD, AE, RD and RE metrics in the body of the corpus callosum.

Significant differences ($p < 0.05$) are indicated with a circle (for groups F0 and F3), triangle (F1 and F3), rectangle (F2 and F3) and star (F0 and F2). In the diagrams, the red line indicates the median of the values, the dashed lines indicate the range of values, the red pluses indicate the outlier indicators, the upper and lower boundaries of the diagrams themselves correspond to the quartiles Q1 and Q3

зали значимое различие для всех групп, кроме F0–F1. Для всех отделов мозолистого тела при попарном сравнении отсутствовала достоверная разница между группами F0–F1 и F1–F2. Различия для остальных групп сравнения мы приводим в табл. 4, а также в качестве наглядного примера различия аксиальных и радиальных метрик между группами в корпусе мозолистого тела (рис. 3).

Обсуждение

В работе проведено сравнение метрик в группах пациентов с ЦМА различной степени тяжести и здоровых добровольцев, которые априори отличаются по степени поражения БВ по данным стандартной МРТ (от ее полного отсутствия ГИБВ в группе F0 до сливного ее характера в группе F3). Для этого проводилось сопоставление как среднего показателя для всех проводящих путей БВ головного мозга, так и отдельно высококогерентного пучка на примере мозолистого тела, которое у пациентов с ЦМА остается относительно сохранным по данным рутинной МРТ, и, наоборот, для области с пересекающимися в различных плоскостях проводящими путями на примере лучистого венца, где определяются признаки поражения БВ в виде ГИБВ.

По средним показателям метрик для всего головного мозга группы достоверно различались между собой, за исключением групп F0 и F1, т.е. все используемые метрики могут

быть использованы в дальнейшей работе, поскольку даже в такой общей оценке состояния БВ показали свою состоятельность. Отсутствие достоверных различий между группами F0 и F1 при таком анализе вполне объяснимо: объем ГИБВ у пациентов с начальными проявлениями ЦМА довольно мал, иногда это единичные мелкие очаги, которые не сильно влияют на среднее значение метрик по всему БВ, как и на возможное изменение нормального БВ под воздействием ЦМА. При этом уже при оценке конкретных областей мозга такие показатели, как AWF (маркер плотности аксонов) и RE (косвенно отражающий миелинизацию) из модели WMTI показали тенденцию к различию между этими двумя группами в колоне мозолистого тела (0,07 и 0,09 соответственно), что может свидетельствовать об изменениях в видимо неизменном при стандартной МРТ веществе уже на начальных стадиях ЦМА.

Изменения именно в передних отделах мозолистого тела могут подтверждать высказанную ранее теорию о передне-заднем градиенте распространения патологических изменений при ЦМА [59]. При этом для лучистого венца, т.е. области с наличием перекрещивающихся волокон, даже тенденция к различиям между F0 и F1 для всех метрик отсутствовала, в том числе для модели WMTI, которая работает преимущественно на однонаправленных пучках [39].

В целом все метрики показали межгрупповые различия (кроме групп F0 и F1) по отделам лучистого венца, что связано с наличием в его структуре ГИБВ, в отличие от мозолистого тела. Показатели, характеризующие радиальную диффузию, косвенно связанную со степенью демиелинизации (RD, RE, ETR), имели большее число межгрупповых отличий в мозолистом теле (особенно в его корпусе и валике), чем показатели аксиальной диффузии (AD, AE), что может указывать на отслоение миелина или уменьшение его объема в большей степени, чем поражение самого аксона.

Несмотря на широкое использование диффузионной МРТ, до настоящего времени мало известно о микроструктурных изменениях БВ, лежащих в основе когнитивных нарушений у больных с ЦМА [60]. Однако им отводится важная роль в развитии клинической картины за счет разобщения различных участков коры головного мозга вследствие повреждения проводящих путей, которые их соединяют [61].

По данным ДТ-МРТ видно, что повышение RD лучше коррелирует с клинической картиной, чем снижение FA и AD. Это стало подтверждением важной роли ишемической демиелинизации в развитии когнитивных нарушений при данном заболевании [61]. Последние экспериментальные модели показали, что изменения диффузионных показателей могут быть связаны как с вазогенным отёком в результате повреждения гематоэнцефалического барьера, так и с вакуолизацией миелина. Стандартные диффузионные метрики малоинформативны в попытке оценить характер патологических изменений, и большие надежды возлагаются на биофизические модели диффузии, которые могут приблизительно отражать гистологию *in vivo* [17]. При этом в настоящее время встречаются единичные работы по оценке БВ при ЦМА той или иной моделью [48], что требует дальнейших исследований в данной области с валидацией полученных результатов.

Список литературы / References

1. Brown R. XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *Philosophical Magazine Series 2* 1828; 4(21): 61–173.
2. Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1622–1635. DOI: 10.2214/AJR.06.1403. PMID: 17515386.
3. Moseley M.E., Cohen Y., Kucharczyk J. et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176: 439–445. DOI: 10.1148/radiology.176.2.2367658. PMID: 2367658.
4. Drake-Pérez M., Boto J., Fitsiori A. et al. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology. *Insights Imaging* 2018; 9: 535–547. DOI: 10.1007/s13244-018-0624-3. PMID: 29846907.
5. Basser P.J., Pajevic S., Pierpaoli C. et al. In vivo tractography using DT-MRI data. *Magn Res Med* 2000; 44: 625–632. DOI: 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::aid-mrm17>3.0.co;2-o. PMID: 11025519.
6. Van Hecke W., Emsell L., Sunaert S. Diffusion Tensor Imaging — A Practical Handbook. New York, 2016.
7. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system — a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435–455. DOI: 10.1002/nbm.782. PMID: 12489094.
8. Jensen J.H., Helpert J.A. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed* 2010; 23: 698–710. DOI: 10.1002/nbm.1518. PMID: 20632416.
9. Metzler-Baddeley C., O’Sullivan M.J., Bells S. et al. How and how not to correct for CSF-contamination in diffusion MRI. *Neuroimage* 2012; 59: 1394–1403. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.043. PMID: 21924365.
10. Wheeler-Kingshott C.A., Ciccarelli O., Schneider T. et al. A new approach to structural integrity assessment based on axial and radial diffusivities. *Funct Neurol* 2012; 27: 85–90. PMID: 23158579.
11. de Santis S., Gabrielli A., Palombo M. et al. Non-Gaussian diffusion imaging: a brief practical review. *Magn Reson Imaging* 2011; 29: 1410–1416. DOI: 10.1016/j.mri.2011.04.006. PMID: 21601404.
12. Kamagata K., Motoi Y., Tomiyama H. et al. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson’s disease with dementia: Tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. *Eur Radiol* 2013; 23: 1946–1955. DOI: 10.1007/s00330-013-2775-4. PMID: 23404139.
13. Jensen J.H., Helpert J.A., Ramani A. et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-Gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005; 53: 1432–1440. DOI: 10.1002/mrm.20508. PMID: 15906300.
14. Kamagata K., Hatano T., Aoki S. What is NODDI and what is its role in Parkinson’s assessment? *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 241–243. DOI: 10.1586/14737175.2016.1142876. PMID: 26777076.
15. Abdalla G., Sanverdi E., Machado P.M. et al. Role of diffusional kurtosis imaging in grading of brain gliomas: a protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8: e025123. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025123. PMID: 30552282.
16. Maximov I.I., Tonoyan A.S., Pronin I.N. Differentiation of glioma malignancy grade using diffusion MRI. *Physica Medica* 2017; 40: 24–32. DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.07.002. PMID: 28712716.
17. Jelescu I.O., Budde M.D. Design and validation of diffusion MRI models of white matter. *Front. Phys.* 2017; 6: 1. DOI: 10.3389/fphy.2017.00061. PMID: 29755979.
18. Groeschel S., Hagberg G.E., Schultz T. et al. Assessing white matter microstructure in brain regions with different myelin architecture using MRI. *PLoS One* 2016; 11: e0167274. DOI: 10.1371/journal.pone.0167274. PMID: 27898701.
19. Novikov D.S., Fieremans E., Jespersen S.N., Kiselev V.G. Quantifying brain microstructure with diffusion MRI: Theory and parameter estimation. *NMR Biomed* 2019; 32: e3998. DOI: 10.1002/nbm.3998. PMID: 30321478.
20. Stanisz G.J., Szafer A., Wright G.A., Henkelman R.M. An analytical model of restricted diffusion in bovine optic nerve. *Magn Reson Med* 1997; 37: 103–111. DOI: 10.1002/mrm.1910370115. PMID: 8978638.
21. Panagiotaki E., Schneider T., Siow B. et al. Compartment models of the diffusion MR signal in brain white matter: a taxonomy and comparison. *Neuroimage* 2012; 59: 2241–2254. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.081. PMID: 22001791.
22. Le Bihan D., Breton E., Lallemand D. et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401–407. DOI: 10.1148/radiology.161.2.3763909. PMID: 3763909.
23. Maximov I.I., Vellmer S. Isotropically weighted intravoxel incoherent motion brain imaging at 7T. *Magn Reson Imaging* 2019; 57: 124–132. DOI: 10.1016/j.mri.2018.11.007. PMID: 30472300.
24. Koh D.M., Collins D.J., Orton M.R. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1351–1361. DOI: 10.2214/AJR.10.5515. PMID: 21606299.
25. Wirestam R., Brocstedt S., Lindgren A. et al. The perfusion fraction in volunteers and in patients with ischaemic stroke. *Acta Radiol* 1997; 38: 961–964. DOI: 10.1080/02841859709172110. PMID 9394649.
26. Le Bihan D., Douek P., Argyropoulou M. et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in brain tumors. *Top Magn Reson Imaging* 1993; 5: 25–31. DOI:10.1097/00002142-199300520-00005. PMID 8416686.
27. Neil J.J., Bosch C.S., Ackerman J.J. An evaluation of the sensitivity of the intravoxel incoherent motion (IVIM) method of blood flow measurement to changes in cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 1994; 32: 60–65. DOI: 10.1002/mrm.1910320109. PMID: 8084238.
28. Luciani A., Vignaud A., Cavet M. et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging pilot study. *Radiology* 2008; 249: 891–899. DOI: 10.1148/radiol.2493080080. PMID: 19011186.
29. Wong S.M., Zhang C.E., van Bussel F.C. et al. Simultaneous investigation of microvasculature and parenchyma in cerebral small vessel disease using intravoxel incoherent motion imaging. *Neuroimage Clin* 2017; 14: 216–221. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.01.017. PMID: 28180080.
30. Iima M., Le Bihan D. Clinical intravoxel incoherent motion and diffusion MR imaging: past, present, and future. *Radiology* 2016; 278: 13–32. DOI: 10.1148/radiol.2015150244. PMID: 26690990.
31. Zhang H., Schneider T., Wheeler-Kingshott C.A., Alexander D.C. NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage* 2012; 61:1000–1016. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.072. PMID: 22484410.
32. Andica C., Kamagata K., Hatano T. et al. MR biomarkers of degenerative brain disorders derived from diffusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2019; DOI: 10.1002/jmri.27019. PMID: 31837086.
33. Adluru G., Gur Y., Anderson J.S. et al. Assessment of white matter microstructure in stroke patients using NODDI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014; 2014: 742–745. DOI: 10.1109/EMBC.2014.6943697. PMID: 25570065.
34. Churchill N.W., Caverzasi E., Graham S.J. et al. White matter microstructure in athletes with a history of concussion: comparing diffusion tensor imaging (DTI) and neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI). *Hum Brain Mapp* 2017; 38: 4201–4211. DOI: 10.1002/hbm.23658. PMID: 28556431.
35. Kunz N., Zhang H., Vasung L. et al. Assessing white matter microstructure of the newborn with multi-shell diffusion MRI and biophysical compartment models. *Neuroimage* 2014; 96: 288–299. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.057. PMID: 24680870.
36. Fukutomi H., Glasser M.F., Zhang H. et al. Neurite imaging reveals microstructural variations in human cerebral cortical gray matter. *Neuroimage* 2018; 182: 488–499. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.017. PMID: 29448073.
37. Yi S.Y., Barnett B.R., Torres-Velazquez M. et al. Detecting microglial density with quantitative multi-compartment diffusion MRI. *Front Neurosci* 2019; 13: 81. DOI: 10.3389/fnins.2019.00081. PMID: 30837826.
38. Tariq M., Schneider T., Alexander D.C. et al. Bingham-NODDI: Mapping anisotropic orientation dispersion of neurites using diffusion MRI. *Neuroimage* 2016; 133: 207–223. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.046. PMID: 26826512.
39. Fieremans E., Jensen J.H., Helpert J.A. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging. *Neuroimage* 2011; 58: 177–188. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.006. PMID: 21699989.
40. Kaden E., Kelm N.D., Carson R.P. et al. Multi-compartment microscopic diffusion imaging. *Neuroimage* 2016; 139: 346–359. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.06.002. PMID: 27282476.
41. Sykova E., Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev* 2008; 88: 1277–1340. DOI: 10.1152/physrev.00027.2007. PMID: 18923183.
42. Perge J.A., Koch K., Miller R. et al. How the optic nerve allocates space, energy capacity, and information. *J Neurosci* 2009; 29: 7917–7928. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5200-08.2009. PMID: 19535603.
43. Grussu F., Schneider T., Zhang H., Alexander D.C. et al. Neurite orientation dispersion and density imaging of the healthy cervical spinal cord in vivo. *Neuroimage* 2015; 111: 590–601. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.045. PMID: 25652391.
44. Chklovskii D.B., Schikorski T., Stevens C.F. Wiring optimization in cortical circuits. *Neuron* 2002; 34: 341–347. DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00679-7. PMID: 11988166.
45. Sepéhrband F., Clark K.A., Ullmann J.F. et al. Brain tissue compartment density estimated using diffusion weighted MRI yields tissue parameters consistent with histology. *Hum Brain Mapp* 2015; 36: 3687–702. DOI: 10.1002/hbm.22872. PMID: 26096639.
46. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496. PMID: 21778438.
47. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. PMID: 23602162.
48. Raja R., Rosenberg G., Caprihan A. Review of diffusion MRI studies in chronic white matter diseases. *Neurosci Lett* 2019; 694: 198–207. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.12.007. PMID: 30528980.
49. Dobrynina L.A., Gadzhieva Z. Sh., Kalashnikova L.A. et al. [Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 5–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1. (In Russ.)

50. Maximov I., Alnas D., Westlye L. Towards an optimised processing pipeline for diffusion magnetic resonance imaging data: Effects of artefact corrections on diffusion metrics and their age associations in UK Biobank. *Human Brain Mapping* 2019; 40: 4146–4162. DOI: 10.1002/hbm.24691. PMID: 31173439.
51. Veraart J., Fieremans E., Novikov D. Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory. *Magnetic resonance in medicine* 2015; 76: 1585–1593. DOI: 10.1002/mrm.26059. PMID: 26599599.
52. Kellner E., Dhital B., Kiselev V.G., Reisert M. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts. *Magn Reson Med* 2016; 76: 1574–1581. DOI: 10.1002/mrm.26054. PMID: 26745823.
53. Andersson, J., Sotiropoulos S. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage* 2016; 125: 1063–1078. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.019. PMID: 26481672.
54. Veraart J., Rajan J., Peeters R.R. et al. Comprehensive framework for accurate diffusion MRI parameter estimation. *Magn Reson Med*. 2013; 70: 972–984. DOI: 10.1002/mrm.24529. PMID: 23132517.
55. Smith S.M., Jenkinson M., Johansen-Berg H. et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006; 31: 1487–1505. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024. PMID: 16624579.
56. Hua K., Zhang J., Wakana S. et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analysis of white matter anatomy and tract-specific quantification. *NeuroImage* 2008; 39: 336–347. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.053. PMID: 17931890.
57. Maximov I.I., Thönneßen H., Konrad K. et al. Statistical instability of TBSS analysis based on DTI fitting algorithm *J Neuroimaging* 2015; 25: 883–891. DOI: 10.1111/jon.12215. PMID: 25682721.
58. Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 351–356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351. PMID: 3496763.
59. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. [Subclinical cerebral manifestations and brain damage for asymptomatic first-time diagnosed arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2016; 10(3): 33–39. (In Russ.)
60. Duering M., Finsterwalder S., Baykara E. et al. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 764–774. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.12.007. PMID: 29406155.
61. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One* 2013; 8: e61014. DOI: 10.1371/journal.pone.0061014. PMID: 23613774.

Информация об авторах

Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., с.н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
Максимов Иван Иванович — к.ф.-м.н., н.с. факультета психологии Университета Осло; н.с. Исследовательского центра психических заболеваний (NORMENT) Университетского госпиталя Осло, Осло, Норвегия
Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., рук. отд. ранней реабилитации больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы, хронических сосудистых заболеваний головного мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors

Elena I. Kremneva, PhD (Med.), senior researcher, Radiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Ivan I. Maximov, PhD (Phys.-Math.), researcher, Department of psychology, University of Oslo, Norwegian Centre for Mental Disorders Research (NORMENT), Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway
Larisa A. Dobrynina, D. Sci. (Med.), Head, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Marina V. Krotenkova, D. Sci. (Med.), Head, Radiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Клинико-молекулярно-генетические характеристики наследственной спастической параплегии 3-го типа

Г.Е. Руденская¹, В.А. Кадникова¹, С. Beetz², Т.Н. Проскокова³, И.Г. Сермягина¹, А.А. Степанова¹, В.П. Федотов⁴,
Е.Л. Дадали¹, Д.М. Гусева¹, Т.В. Маркова¹, О.П. Рыжкова¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

²Биотехнологическая компания «Centogene», Росток, Германия;

³ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Россия;

⁴БУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, Россия

Введение. В группе наследственных спастических параплегий (НСП), включающей около 80 форм с установленными генами, часто встречается аутомно-доминантная НСП 3-го типа (SPG3), связанная с геном ATL1. Молекулярно-генетические и клинико-генеалогические характеристики SPG3 изучены недостаточно.

Цель исследования: проведение первого в России клинико-молекулярно-генетического исследования НСП с использованием методов высокопроизводительного экзомного секвенирования MPS.

Материал и методы. Объект исследования: 14 выявленных семей с SPG3. Использовали клинико-генеалогический и молекулярно-генетические методы: секвенирование по Сенгеру, MPS-панель «спастические параплегии», мультиплексная лигазависимая амплификация.

Результаты. SPG3 составила 7,2% из 195 обследованных семей, 13,6% из 103 молекулярно расшифрованных случаев, 16,9% доминантных форм, заняв 2-е место после SPG4 (>50%). В 14 семьях найдены 9 миссенс-мутаций (7 в «горячих» экзонах гена), 4 — новые; известная мутация p.Arg415Trp выявлена в 4 семьях. Один случай вызван мутацией de novo, остальные — семейные, в 5 семьях отмечена неполная пенетрантность (субклинические случаи). Соотношение полов у пробандов равно, среди больных родственников больше мужчин. У большинства из 25 обследованных больных, а также родственников с клиническими сведениями наблюдалась ранняя (начало на 1-м десятилетии, часто с 1–3 лет) неосложненная НСП с медленным течением; многим ранее ставился диагноз детского церебрального паралича. В 3 из 6 случаев по данным электроэнцефалографии отмечена субклиническая аксональная полинейропатия. Атипично тяжелый парализ у одной больной сочетался с патологией скелета, вероятно, независимой. Умственная отсталость у мужчин в другой семье также расценена как независимая.

Заключение. SPG3 вносит значимый вклад в структуру НСП у российских больных. Картина большинства случаев сходна и относительно нетяжелая, клиническая диагностика может быть затруднена, особенно в несемейных и неявно семейных (неполная пенетрантность) случаях, а также при сочетании с другими болезнями; частый ошибочный диагноз — ДЦП. Верифицированный диагноз необходим для медико-генетического консультирования и важен для ведения больных. Методы MPS наиболее информативны в ДНК-диагностике НСП.

Ключевые слова: SPG3; мутации гена ATL1; высокопроизводительное экзомное секвенирование MPS; неполная пенетрантность; клиническая картина; сочетание болезней.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ им. Н.П. Бочкова».

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

Адрес для корреспонденции: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1. ФГБНУ МГНЦ. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Руденская Г.Е.

Для цитирования: Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Beetz С., Проскокова Т.Н., Сермягина И.Г., Степанова А.А., Федотов В.П., Дадали Е.Л., Гусева Д.М., Маркова Т.В., Рыжкова О.П. Клинико-молекулярно-генетические характеристики наследственной спастической параплегии 3-го типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 44–54.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.5

Поступила 04.10.2019 / Принята в печать 16.12.2019

Clinical, molecular, and genetic characteristics of the hereditary spastic paraplegia type 3

Galina E. Rudenskaya¹, Varvara A. Kadnikova¹, Christian Beetz², Tatyana N. Proskokova³, Irina G. Sermyagina¹, Anna A. Stepanova¹,
Valery P. Fedotov⁴, Darya M. Guseva¹, Elena L. Dadaly¹, Tatiana V. Markova¹, Oksana P. Ryzhkova¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;
²Centogene AG, Rostock, Deutschland;
³Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia;
⁴Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

Introduction. The autosomal dominant hereditary spastic paraplegia type 3 (SPG3), associated with the *ATL1* gene, is a common form of the hereditary spastic paraplegia (HSP). The molecular genetic and clinical features of the SPG3 have not been sufficiently studied.

Study aim: to conduct the first clinical, molecular, and genetic study of HSP in Russia, using a high-throughput exome sequencing technology — massively parallel sequencing (MPS).

Materials and methods. Study subject: 14 identified families with SPG3. Clinical and molecular genetic methods used: Sanger sequencing, MPS panel for spastic paraplegia, multiplex ligation-dependent probe amplification.

Results. SPG3 made up 7.2% of the 195 examined families, 13.6% of 103 molecularly identified cases, and 16.9% of the dominant forms, coming in second place after SPG4 (>50%). We found 9 missense mutations in 14 families (7 in 'hot exons'), with 4 new ones and the known p.Arg415Trp mutation identified in 4 families. One case was caused by a de novo mutation, the others were familial; incomplete penetrance was found in 5 families (subclinical cases). Gender distribution of the probands was equal, but there were more males among the affected relatives. Most of the 25 examined patients, as well as the relatives with clinical data, had early-onset (in the first decade of life, often at the age of 1 to 3 years), uncomplicated HSP with slow progression; many of those subjects were initially diagnosed with a cerebral palsy. Subclinical axonal polyneuropathy was found in 3 out of 6 cases using EMG. Atypical severe paraparesis was combined with skeletal pathology (likely independent of the major condition) in one female patient. Intellectual disability in males of another family was also considered to be an independent condition.

Conclusion. SPG3 has a significant prevalence among HSP in Russian patients. The clinical features in most cases are similar and relatively non-severe; clinical diagnosis may be challenging, especially in non-familial and non-apparent familial (incomplete penetrance) cases, as well as when combined with other conditions. An incorrect diagnosis of cerebral palsy is often made. A verified diagnosis is necessary for genetic counselling and is important for patient management. MPS methods are the most informative in the molecular genetic diagnosis of HSP.

Keywords: SPG3; *ATL1* gene mutation; high-throughput exon sequencing of MPS; incomplete penetrance; clinical picture; combination of diseases.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 115522, Russia, Moscow, Moskvorechie str., 1. Research Centre for Medical Genetics. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Rudenskaya G.E.

For citation: Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Beetz C., Proskokova T.N., Sermyagina I.G., Stepanova A.A., Fedotov V.P., Guseva D.M., Dadaly E.L., Markova T.V., Ryzhkova O.P. [Clinical, molecular, and genetic characteristics of the hereditary spastic paraplegia type 3]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 44–54. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.5

Received 04.10.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Наследственные спастические параплегии (НСП; син.: болезнь Штрюмпеля) — одна из наиболее гетерогенных групп наследственных нервных болезней. В настоящее время насчитывается около 80 форм с известными генами, обозначаемыми в международной номенклатуре как SPG (Spastic Paraplegia Gene) с нумерацией по хронологии картирования генов. Одной из частых является SPG3 (син.: SPG3A; OMIM 182600)¹ — аутосомно-доминантная (АД) форма, связанная с мутациями гена *ATL1*. По данным большинства исследований, она занимает 2-е место в структуре после самой распространенной SPG4 (ген *SPAST*) [1]. Болезнь обычно начинается на 1-м десятилетии, часто в первые годы жизни, но возраст начала варьирует. Течение обычно относительно благоприятное: преобладает несложная (без других симптомов) параплегия с медленным или даже стационарным неинвалидирующим течением, некоторые больные десятилетиями не обращаются к врачу. Относительно характерный сопутствующий симптом — аксональная полинейропатия (ПНП).

Ген *ATL1*, идентифицированный в 2001 г. [2], кодирует белок атластин-1, принадлежащий к ГТФазам из семейства динаминов и играющий важную роль в формировании

тубулярного эндоплазматического ретикулума и росте аксонов. Ген содержит 14 экзонов, среди которых есть «горячие» (с накоплением мутаций): экзоны 4, 7, 8, 12. Описано более 80 мутаций *ATL1*, частых нет.

ДНК-диагностика НСП начиналась с традиционного секвенирования по Сэнгеру одного или последовательно нескольких известных генов, выбранных с учетом клинико-генеалогических данных. Важным этапом стало обнаружение крупных делеций и дупликаций в мутационной структуре многих SPG и включение в ДНК-диагностику методов их выявления: мультиплексной лигазависимой амплификации (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; MLPA) и др. Качественное изменение произошло с появлением и развитием методов высокопроизводительного экзомного секвенирования (Massive Parallel Sequencing; MPS), позволяющих одновременно исследовать очень большое число генов. Разные виды MPS — панельное (направленное на определенную группу болезней), клиническое экзомное, полноэкзомное (Whole Exome Sequencing; WES), полногеномное — быстро вошли в практическую ДНК-диагностику НСП и способствовали обнаружению многих новых форм. Таргетная ДНК-диагностика отдельных форм, даже частых, отошла на второй план.

² Human Gene Mutation Database (HGMD) Professional 2017.1. URL: <https://portal.biobase-international.com>

¹ OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Клинико-молекулярная диагностика SPG3 проводится в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (МГНЦ) с 2011 г. и прошла те же этапы. До 2017 г. применяли секвенирование гена *ATL1* в сочетании с MLPA, в последние 3 года используется разработанная в лаборатории MPS-панель «спастические параличи», дополняемая семейным секвенированием по Сэнгеру; также проводится MLPA генов *SPAST* и *ATL1*, поскольку MPS, как и секвенирование, не выявляет крупные делеции и дупликации. Это первое в России широкое клинико-молекулярное исследование НПС.

Цель исследования: диагностировать SPG3 в российских семьях с клинической картиной НСП, определить ее вклад в структуру НСП, изучить молекулярно-генетические и клинико-генеалогические характеристики.

Рассмотренные нами случаи SPG3 — первая представительная российская группа.

Материалы и методы

Группа из 14 наблюдений SPG3 сформировалась в результате клинико-молекулярного обследования 195 семей с установленным или предположительным клиническим диагнозом НСП: 10 выявленных семей клинически обследованы в консультативном отделе МГНЦ, 4 — неврологами по месту жительства. В числе семей, живущих в разных регионах России, 11 русских, татарская, мордовская и аварская; пробанды — 6 больных мужского и 8 женского пола 1–55 лет. Кроме пробандов клинически обследованы 14 больных родственников 1–81 года и 8 здоровых из группы риска; 17 родственникам проведена ДНК-диагностика; о 22 больных членах семей получены сведения по медицинским документам и/или со слов близких. Неврологическое обследование проводили по общей схеме, включающей характеристики спастического парализа, сопутствующие симптомы, имеющиеся данные инструментального обследования.

В 12 наблюдениях все этапы молекулярно-генетических исследований проведены в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ; две семьи выявлены в сотрудничестве с немецкими исследователями в Институте клинической химии и лабораторной диагностики Йенского университета, одна из них дообследована нами.

Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови посредством набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit («Promega») по протоколу производителя.

Аmplification кодирующих и прилежащих интронных областей гена *ATL1* (NM_015915.4) для секвенирования по Сэнгеру проводили методом полимеразной цепной реакции на термоциклере MC2 фирмы «ДНК-технология» (Россия). Секвенирование проводили на приборе 3130 ABI Genetic Analyzer («Applied Biosystems»). Полученные хроматограммы анализировали с помощью программы «Chromas version 2» («Technelysium») [3].

Больным, обследованным в 2017–2019 гг., проведено MPS на секвенаторе «Ion S5» («Termo Fisher Scientific») с использованием разработанной нами панели «спастические параличи», включающей 62 гена SPG и спастических атаксий. Для пробоподготовки применялась технология ультрамультиплексной полимеразной цепной реакции, сопряженная с последующим секвенированием (AmpliSeq™).

Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого «TermoFisher Scientific» («Torrent Suite™»), а также программного обеспечения «Gene-Talk»³ («Gene Talk GmbH»). Для определения частот встречаемости вновь идентифицированных вариантов в различных популяциях использовали базу данных gnomAD beta-версия.

Анализ протяженных делеций/дупликаций проводили методом MLPA® («MRC-Holland») с использованием набора SALSA MLPA P-165-C2 HSP в соответствии с протоколом производителя. Данные MLPA анализировались с помощью программного обеспечения «Coffalayer» («MRC-Holland»). При подозрении на АД-НСП начинали ДНК-диагностику с MLPA генов *SPAST* (SPG4) и *ATL1* как менее затратного и более быстрого исследования, при отрицательном результате проводили панельное MPS.

Результаты

SPG3 диагностирована в 14 не связанных между собой семьях, 7 случаев выявлены секвенированием гена *ATL1*, 7 — панельным MPS. Из 195 обследованных семей с фенотипом НСП на долю SPG3 пришлось 7,2%. В группе молекулярно расшифрованных случаев, включающей 103 семьи с 18 клинико-генетическими формами, SPG3 составила 13,6%, в подгруппе АД-форм — 16,9%, заняв 2-е место в структуре после значительно преобладающей (более 50%) SPG4.

Характеристики семей и больных, включая субклинические случаи, суммированы в табл. 1 (см. с. 48–49).

Молекулярно-генетические характеристики

В 14 семьях найдены 9 разных миссенс-мутаций *ATL1*: 4 новые, 5 описаны ранее. Три ранее описанные мутации найдены неоднократно: с.1243C>T (p.Arg415Trp) — в 4 русских семьях из разных регионов России, с.1483C>T (p.Arg495Trp) — в русской и татарской, с.757G>A (p.Val253Ile) — в русской и мордовской семьях. Распределение мутаций по экзонам следующее: экзон 7 — 1 мутация (1 семья); экзон 8 — 2 мутации (3 семьи); экзон 10 — 2 новые мутации (2 семьи); экзон 12 — 4 мутации: 2 новые (2 семьи) и 2 известные (6 семей).

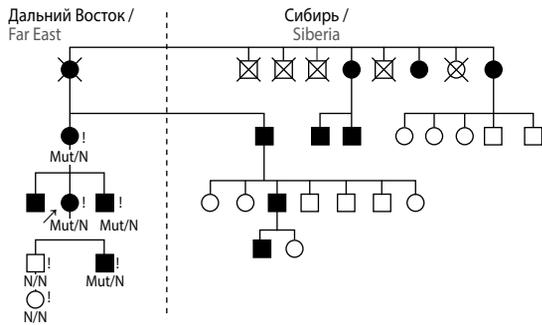
Клинико-генеалогические характеристики

В 12 родословных прослеживалась семейная отягощенность, соответствующая АД-наследованию: 2 и более больных в 2 и более поколениях.

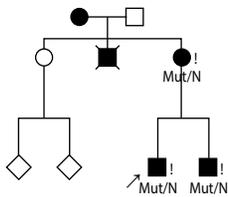
Самая большая семья — SPG3-12, в двух ветвях которой — дальневосточной (обследована) и сибирской (сведения от родственников) — насчитывалось 14 больных (рис. 1). Другой пример — семья SPG3-9 с 5 больными. В семье SPG3-11 пробанд считался единственным больным, однако найденная у него мутация обнаружена у здорового отца, при осмотре которого отмечен только непостоянный рефлекс Бабинского. Неполная пенетрантность выявлена также в семьях SPG3-4, SPG3-6, SPG3-13 и SPG3-14 — в общей сложности в 5 семьях с субклиническими случаями у 3 мужчин и 2 женщин. В наблюдении SPG3-8 несемейный характер болезни подтвержден анализом ДНК родителей: мутация у ребенка возникла *de novo*.

³ URL: www.gene-talk.de/contact

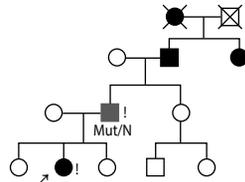
A. SPG3-12



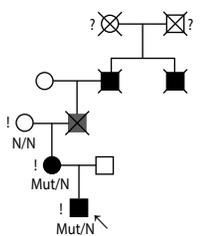
B. SPG3-9



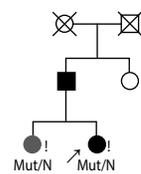
C. SPG3-4



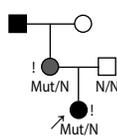
D. SPG3-6



E. SPG3-13



F. SPG3-14



- больной / patient
- бессимптомный носитель / asymptomatic carrier
- ⊗ умерший / deceased
- ↗ пробанд / proband
- N/N отсутствие мутации / no mutation
- Mut/N мутация *ATL1* / mutation *ATL1*
- ! осмотренный / examined
- ? нет сведений / no data

Рис. 1. Родословные семей с SPG3

Fig. 1. Family trees of families with SPG3

В отличие от пробандов среди больных родственников преобладали мужчины: 27 мужчин и 11 женщин. В общей группе пробандов и родственников, включая субклинические случаи, было 33 мужчины и 19 женщин.

Семья SPG3-4 направлена в МГНЦ с диагнозом «наследственная моторно-сенсорная нейропатия», SPG3-6 — «наследственная нейродегенерация», SPG3-8 — «детский церебральный паралич» (ДЦП). В остальных случаях момент обращения была клинически диагностирована или предположена НСП, но ранее многие пробанды и родственники имели другие диагнозы: ДЦП (чаще всего), миелодисплазия, косолапость. ДЦП диагностировали даже в явно семейных случаях, например, у отца и сына (SPG3-2), братьев (SPG3-9), матерей пробандов (SPG3-1 и SPG3-6) при наличии больных в старших поколениях. Некоторые родственники никогда не обращались к врачу по поводу трудностей в ходьбе.

Из 25 обследованных с манифестной формой у 23 болезнь началась на 1-м десятилетии, часто с возраста становления ходьбы; у необследованных членов семей с известным возрастом начала он также был ранним. Трое родителей пробандов (SPG3-3, SPG3-7, SPG3-13) заболели на 2-м десятилетии, в 2 этих случаях возраст начала значительно различался внутрисемейно. Почти у всех самостоятельная ходьба появилась в срок или с небольшой задержкой. Исключения — семьи SPG3-6 и SPG3-8: дети не ходили без поддержки в 1,5–2 года и, по катamnестическим данным, в 3 года, мать в семье SPG3-6 никогда не ходила без опоры. Со слов, тяжелое течение имел один из больных в аварской семье SPG3-5. В остальных случаях болезнь протекала медленно. Большинство больных ходили без опоры, некоторые старше 50 лет — с одно- или двусторонней опорой, утратила ходьбу лишь 81-летняя больная (семья SPG3-12).

Пирамидный синдром имел типичные признаки: гиперрефлексия ног, варьирующий «набор» сгибательных и разгибательных патологических стопных знаков и клонуса стоп, спастическая походка разной выраженности, чаще с «расхаживанием» (наибольшие трудности в начале ходьбы с последующим облегчением); при этом выраженный гипертонус ног в положении лежа отмечен в единичных случаях. Деформация стоп по типу «фридрейховых» или «полых» имела у 8 обследованных (у детей она может сформироваться позже). При осмотре здоровых носителей мутаций выявлены отдельные субклинические симптомы: деформация стоп, высокие коленные рефлексы, непостоянные патологические стопные знаки.

Неосложненная НСП может включать пирамидные симптомы в руках и присоединяющееся со временем нарушение тазовых функций, чаще мочеиспускания. Вовлечение рук проявлялось только гиперрефлексией у 9 осмотренных больных; тазовые расстройства были крайне редки: недержание мочи у 81-летней больной и поллакиурия у девочки 12 лет (сведения есть не о всех больных родственниках).

Данные компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) были у 5 больных; у девочки 1,5 лет (SPG3-8) отмечено негрубое поражение перивентрикулярного белого вещества гипоксически-ишемического генеза, у остальных изменений не найдено.

В большинстве случаев имела неосложненная НСП, другие симптомы были редки.

Клинические признаки ПНП у осмотренных больных не отмечены. Выявленное расстройство проприоцептивной чувствительности у матери в семье SPG3-6 скорее связано с миелопатией, как и снижение вибрационной чувствительности у матери в семье SPG3-12. Из 6 больных с данными электронейромиографии признаки аксональной ПНП найдены у 3.

У пробанда, брата и умершего дяди в семье SPG3-9 (рис. 1B) была умственная отсталость: у братьев — легкая, у дяди — умеренная в сочетании с эпилепсией; компьютерная томография у братьев не выявила изменений. У детей в семьях SPG3-6 и SPG3-8 с задержкой становления ходьбы задержано речевое развитие. У 81-летней больной (семья SPG3-12) с конца 8-го десятилетия развилась деменция.

В семье SPG3-6 (рис. 1D) мать страдала тяжелым заболеванием скелета.

Таблица 1. Клинико-генетические характеристики SPG3 в 14 семьях
Table 1. Clinical and genetic characteristics of the SPG3 in 14 families

Наблюдение / Observation	Мутация ATL1 / ATL1 mutation	Экзон / Exon	Генеалогические данные / Genealogical data	член семьи / family member	возраст, годы / age, years	Обследованные больные / Examined patients				Другие больные / Other patients
						возраст, начало, годы / age at onset, years	пирамидные симптомы / pyramidal symptoms	изменение походки / altered gait	ПНП по ЗНМГ / polyneuropathy on EMG	
SPG3-1	c.715C>T (p.Arg239Cys)	7	3 больных / 3 patients / 3 generations	Пробанд М / Proband M	1,5	1	++	+	ND	Дед, 56 лет: ходьба с/о с 55 лет / Grandfather, 56 years: supp. gait since 55 y.o.
SPG3-2	c.757G>A (p.Val253Ile)	8	2 больных / 2 patients / 2 generations	Пробанд М / Proband M	5	2	++	++	-	-
SPG3-3	c.757G>A (p.Val253Ile)	8	2 больных / 2 patients / 2 generations	Отец / Father	32	2	++	+	ND	-
SPG3-4	c.773A>G (p.His258Arg)	8	2 больных / 2 patients / 2 generations	Пробанд М / Proband M	21	4	+++	++	ND	-
SPG3-5	c.1031G>A (p.Pro344Leu)*	10	5 больных / 3 поколения / 5 patients / 3 generations	Отец / Father	39	CK / SF	+/-	+/-	ND	Начало в детстве, дед, 63 года: ходьба б/о; сестра деда, 70 лет: ходьба с/о / Childhood onset; grandfather, 63 years: uns. gait; grandfather's sister, 70 years: supp. gait
SPG3-6	c.1041G>A (p.Met347Ile)*	10	5 больных / 4 поколения / 5 patients / 4 generations	Пробанд Ж / Proband F	3	1-2	++	++	ND	Дед, 59 лет: ходьба с/о с 55 лет. Дядя: тяжелое течение / Grandfather, 59 years: supp. gait since 55 y.o.; uncle: severe condition
SPG3-7	c.1213G>A (p.Val405Met)*	12	3 больных / 3 поколения / 3 generations	Пробанд М / Proband M	2	1	++	Не ходит / Non-ambulant	+	Больны прадед и его брат; дед: погиб в 30 лет, СК? / Great-grandfather and his brother affected; grandfather: died at 30 years of age, SF?
				Мать / Mother	25	1-2	+++	+++ c/o / supp. gait	ND	Скелетная патология / Skeletal pathology
				Пробанд Ж / Proband F	38	3	++	+	ND	Дед: измененная походка с юности / Grandfather: altered gait since his youth
				Мать / Mother	67	15	+++	+++ c/o / supp. gait	ND	-

Клиническое наблюдение

Мальчик 2 лет (пробанд) и мать 25 лет направлены с диагнозом: наследственная нейродегенерация. У прадеда и его брата была изменена походка, ходили с опорой (с какого возраста, неизвестно); дед, погибший в 30 лет, ходил обычно. Ребенок, родившийся путем планового кесарева сечения без осложнений, отстает в двигательном развитии: ходит, держась за руку, неуверенно; сам садится, сидит «с круглой спиной»; речевое развитие задержано (небольшой запас отдельных слов), понимает речь, выполняет инструкции; навыки опрятности формируются; соматически здоров. Электронейромиография: признаки аксональной полинейропатии. МРТ головного мозга без значимых изменений. В неврологическом статусе: гиперрефлексия рук и ног, рефлекс Бабинского. У матери с раннего детства диагностировали ДЦП, всегда ходила с опорой, походка, по описанию, была спастической; неоднократно оперирована (стопы, сухожилия, приводящие мышцы бедер). С 7 лет — прогрессирующая деформация позвоночника: сколиоз, выраженный гиперлордоз; хирургическую коррекцию не предлагали. В 15 лет быстро сформировались контрактура локтевых суставов и грубая деформация кистей, не сопровождавшиеся болями, признаками воспалительного процесса и в дальнейшем не прогрессирующие. Ходит с двумя тростями, медленно, особенно труден подъем по лестнице, из положения лежа встает с поворотом на бок; движения кистей резко ограничены, но держит трости, справляется с уходом за ребенком и ведением хозяйства (часть движений — за счет согнутых предплечий); в коленных суставах контрактуры нет, сгибание затруднено из-за скованности, спит с вытянутыми ногами. Осмотр: умеренная общая гипотрофия, грубый гиперлордоз и кифосколиоз позвоночника (рис. 2), резкая контрактура локтевых, пястно-фаланговых и межфаланговых суставов, ульнарная девиация кистей, маленькие стопы, контрактура голеностопных суставов, послеоперационные рубцы. В неврологическом статусе: тонус в ногах резко повышен: активное и пассивное сгибание затруднено, что затрудняет оценку силы, рефлексы с рук и коленные повышены, патологические рефлексы не вызваны, брюшные рефлексы вызываются, поверхностная чувствительность в норме, проприоцептивная чувствительность грубо нарушена; хольба с двусторонней опорой, на носках, но походка не явно спастическая; интеллект сохранный.

Предположена НСП. Панельное MPS у пробанда выявило в экзоне 10 гена *ATL1* ранее не описанную гетерозиготную мутацию p.Met347Ile, найденную также у матери и исключенную у здоровой бабушки по материнской линии. Диагностировали SPG3, но природа скелетной болезни матери была неясной, указаний на эти симптомы у старших больных нет. Проведенное WES не выявило причину, но обнаружило мутации в генах предрасположенности к раку молочной железы и аритмогенной кардиомиопатии, рекомендовано наблюдение специалистов. Несмотря на тяжесть болезни, женщину интересовал прогноз для потомства. Разъяснены 50% риск и возможность дородовой/доимплантационной ДНК-диагностики SPG3, но риск болезни скелета неопределенный.

В группу SPG3 не включен еще один случай с находкой в гене *ATL1*. У мальчика 11 лет диагностировали НСП в 6 лет; картина умеренно выраженного, медленно прогрессирующего неосложненного спастического парапареза с полным «набором» пирамидных симптомов соответствова-

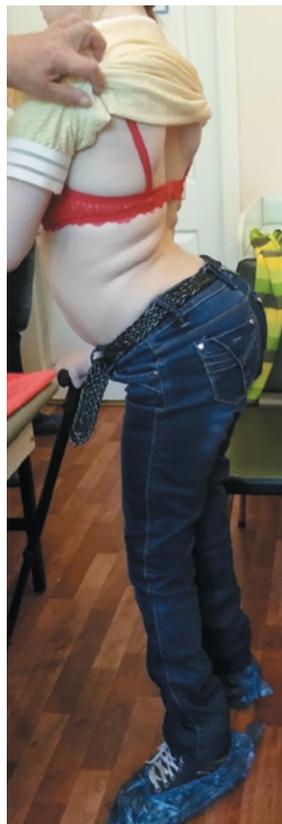


Рис. 2. Больная с SPG3 и скелетной патологией неустановленной природы

Fig. 2. Female patient with SPG3 and idiopathic skeletal pathology

ла диагнозу. У деда по материнской линии НСП была диагностирована в 18 лет при допризывном осмотре, болезнь прогрессировала, много лет ходил с тростью, после перенесенного в 62 года нарушения мозгового кровообращения был лежачим до смерти в 67 лет. Панельное MPS у мальчика выявило ранее не описанную гетерозиготную миссенс-замену с.796T>G (p.Cys266Gly) в экзоне 8 гена *ATL1*, обнаруженную затем у здоровых матери и старшего брата, имеющих субклинических симптомов НСП (мать осмотрена нами, брат — по месту жительства). «Пропуск» болезни у двух родственников и особенно характер молекулярной находки, патогенность которой сомнительна и не может быть уточнена другими исследованиями (заключение лаборатории функциональной геномики МГНЦ), не позволили однозначно диагностировать SPG3, хотя клинически диагноз НСП подтвержден.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают представление о SPG3 как одной из частых форм, занимающей в структуре НСП 2-е место после SPG4, но с большим «отрывом». Цифры в отдельных работах различаются. Из 182 европейских и австралийских семей с НСП мутации *ATL1* найдены у 6,6% [4], что совпадает с нашим показателем 7,2%. В португальском исследовании, включавшем только семейные АД-случаи, вклад SPG3 составил 6,2% [5]. В безотборной группе 519 немецких семей SPG3 диагностирована лишь у 1,4%, в семейных АД-случаях с предварительно исключенной SPG4 — у 7% и даже в подгруппе с началом болезни в детстве SPG3 встретилась в 2 раза реже, чем SPG4 [6]. Японское эпидемиологическое исследование выявило всего 2 случая SPG3, хотя вклад других частых форм сходен с европейским [7]. Относительно редкой SPG3 оказалась

в Чехии (4% неосложненных НСП и около 11% в подгруппе с ранним началом) [8] и Венгрии (1,7% всех НСП) [9]. Из 15 случаев неосложненной НСП у детей в Греции было только 3 случая SPG3 [10], в такой же итальянской выборке SPG3 не найдена [11]. Разный состав групп (безотборные, семейные случаи, только ранние, только неосложненные и т.п.) затрудняет сравнение. Видно, однако, что цифра 7,2% выше, чем в большинстве работ. Она может быть несколько завышена, т.к. ДНК-диагностика SPG3 начата раньше других форм (кроме SPG4), и наблюдения накоплены за больший срок. Кроме того, до внедрения MPS-панели при отборе больных для ДНК-диагностики SPG3 и SPG4 мы отдавали относительное предпочтение семейным случаям, преобладающим при обеих формах. Что касается структуры ДНК-расшифрованных случаев, то доля SPG3 13,6% близка к данным канадского эпидемиологического исследования — 16% [12].

Разнообразие найденных мутаций *ATL1* с равным вкладом новых и ранее описанных также согласуется с большим исследованием. Из 9 мутаций 7 локализованы в «горячих» экзонах 7, 8 и особенно 12; лишь две новые мутации выявлены в экзоне 10. Обнаружение только миссенс-мутаций соответствует их преобладанию в мутационном спектре *ATL1*: 74 из 86 зарегистрированных. Встретились мутации p.Arg239Cys (семья SPG3-1) и p.Arg495Trp (SPG3-13 и SPG3-14), описанные более чем в 30 и более чем в 10 семьях соответственно [1], но частой оказалась p.Arg415Trp: 4 семьи, в том числе SP3-9 и SPG-3-12, — наши первые наблюдения SPG3, выявленные в сотрудничестве с немецкими коллегами. Эта мутация описана в семьях разной этнической принадлежности из разных регионов: Италии, Испании, Северной Африки [13–15], т.е. нет эффекта основателя; анализ гаплотипов доказал независимое происхождение мутации в семьях SP3-9 и SPG3-12, была предложена мутационная «горячая» точка в «горячем» экзоне [14]. Наличие этой мутации еще в двух наших семьях подкрепляет предположение. Мутации *ATL1* других типов (небольшие делеции и вставки, крупные перестройки) редки, но поиск крупных делеций и дупликаций методом MLPA целесообразен. Например, в единственной семье с SPG3, выявленной при ДНК-диагностике 4 форм НСП в Башкирии, найдена дупликация экзона 3 *ATL1* [16]. Четких генотипических корреляций не находят [1]. Кроме SPG3 ген *ATL1* вызывает очень редкую АД-сенсорную нейропатию 1D типа (OMIM 613708) с началом во взрослом возрасте и выраженными сенсорными и трофическими расстройствами.

Почти все наши случаи — семейные, даже в семье SPG3-11 с единственным больным мутация оказалась унаследованной от отца с субклинической формой; лишь одна больная имела мутацию *ATL1 de novo*. Доля семейных случаев может быть завышена из-за их предпочтительного отбора в начале наших ДНК-исследований, но и в безотборных группах такие случаи значительно преобладают: мутации *ATL1 de novo* достаточно редки, болезнь не препятствует деторождению, семейные случаи лучше выявляются клинически. По обобщенным данным литературы, из 142 семей с SPG3 в 92% прослеживалось АД-наследование [1]. Случаи с мутациями *de novo* вызывают трудности клинической диагностики [17–19].

Неполная пенетрантность, отмеченная в 5 семьях с разными мутациями, неоднократно описана при SPG3. По суммированным данным, она имела место в 10,6% наблю-

дений [1]. В отдельных семьях гораздо больше клинически здоровых носителей мутаций, чем больных с манифестной НСП [13, 15]. Как и в наших наблюдениях, осмотр таких носителей обычно выявляет хотя бы минимальные субклинические признаки болезни (их отсутствие у здоровых носителей мутации в одной семье наряду с характером мутации поставили диагноз SPG3 под сомнение). Если при SPG4, чаще начинающейся во взрослом возрасте вплоть до пожилого, «пропущенные» случаи в родословных могут отражать доклиническую стадию еще не начавшейся болезни, то при SPG3 «пропуски» у взрослых обусловлены именно неполной пенетрантностью. Описаны родословные с несколькими «пропусками», имитирующие другие типы наследования: в марокканской семье с 3 больными детьми здоровых родителей и инбредными браками в боковых ветвях предполагали аутосомно-рецессивное наследование, однако диагностировали SPG3 с гетерозиготной мутацией *ATL1* p.Arg415Gln; родословная испанской семьи соответствовала X-сцепленному наследованию, но обнаружена мутация *ATL1* p.Arg415Trp [14]. Вместе с тем методом WES выявлены 2 случая действительно аутосомно-рецессивной SPG3 в инбредных семьях с ранее не описанными мутациями *ATL1*: в пакистанской семье с 6 больными клиническая картина не отличалась от типичной [20], в арабской семье с 3 больными была более тяжелой [21].

Преобладание мужчин в общей группе пробандов и больных родственников (соотношение мужчин и женщин 1,7) согласуется с обобщенными данными литературы (соотношение мужчин и женщин 1,4) [1]. Это наблюдалось нами и при SPG4, причем тоже за счет подгруппы родственников при равном соотношении полов у пробандов и, возможно, отчасти связано с тем, что заметная болезнь у женщин — большее препятствие к созданию семьи, чем у мужчин.

Раннее начало почти у всех наших больных типично для SPG3 [1, 22–25]. Однако манифестация может быть более поздней. Из 13 семей в 9 болезнь началась в 1–15 лет, а в 4 семьях — в 20–50 лет [26]; в группе из 7 семей у 5 болезнь имела раннее начало, у 2 — позднее [6]; в семье из Башкирии симптомы появились в конце 3-го десятилетия [16]. По обобщенным данным, из 355 больных с известным возрастом начала у 85% болезнь манифестировала на 1-м десятилетии, у 15% — позже, вплоть до 7-го десятилетия [1]. Этот признак может варьировать внутрисемейно, как в 2 наших семьях.

Клиническая картина SPG3 более однородна, чем при ряде других форм. Вне зависимости от возраста начала течение чаще благоприятное: как и в наших наблюдениях, существенно преобладает неосложненная парапарезия (86% [1]) с медленным, иногда стационарным течением без инвалидизации в течение десятилетий. Из ряда форм НСП, выявленных в канадском популяционном исследовании, функциональный прогноз оказался наилучшим для SPG3 [12]. Спастичность рук и расстройство тазовых функций, практически отсутствовавшие у наших больных, действительно редки: 10% и 16% суммированных наблюдений соответственно [1].

Аксональная ПНП, субклинические признаки которой имелись у 3 из 6 больных с данными электромиографии, — единственный характерный (но не частый) сопутствующий симптом SPG3 [4, 6, 18, 27]. Она наблюдалась в 70% немногочисленных «осложненных» случаев и была в основном нетяжелой [1].

Другие симптомы очень редки. В группе немецких семей выявлены единичные случаи с атаксией и дисфагией [6]. В итальянской семье SPG3 у пробанда протекала с атаксией, у отца — с синдромом, подобным боковому амиотрофическому склерозу [28]. У больного 45 лет без семейной отягощенности атипичны и позднее начало, и симптоматика: после 40 лет появились нарушения мочеиспускания, эрекции и ортостатическая гипотония, расцененные как вегетативная дисфункция; походка была обычной, но с учетом гиперрефлексии и снижения проприоцептивной чувствительности. Проведена ДНК-диагностика частых форм НСП и найдена новая мутация *ATL1* p.Gly13Ilefs; унаследовавшие мутацию дети-подростки были здоровы [29]. Другой пример поздней атипичной SPG3 — зулусская семья из ЮАР с новой мутацией *ATL1* p.Arg416Cys. У 10 больных, обследованных в 49–68 лет, спастичность появлялась в 38–56 лет, больной с 22-летним стажем парализации не ходил, болевшие в течение 18 и 12 лет ходили с опорой, остальные с меньшей давностью болезни — самостоятельно, у 3 имелись тазовые расстройства, у всех — прогрессирующая умственная отсталость разной степени (чаще легкая) и истончение мозолистого тела при МРТ [30].

Когнитивные расстройства для SPG3 нехарактерны. В китайской семье с новой мутацией *ATL1* p.Gln251Arg больные мальчик и дед по материнской линии страдали умственной отсталостью, мальчик — также односторонней тугоухостью, у матери была неосложненная параплегия; случай описан как новый фенотип SPG3 с внутрисемейными различиями [31], что, по нашему мнению, неубедительно: исследовали только гены НСП (панельное MPS). Умственная отсталость у больных мужчин в семье SPG3-9 (у дяди — в сочетании с эпилепсией) расценена нами как независимая (возможно, X-сцепленная; у больных женщин интеллект сохранен). Независимыми мы считаем также деменцию у больной 81 года и задержку речевого развития у 2 детей раннего возраста (перинатальный период у них протекал без осложнений, но картина МРТ у девочки указывает на перинатальное поражение).

Очень ранняя ДЦП-подобная SPG3 обычно течет нетяжело, но есть исключения. Клиническая картина у мальчика 12 лет с новой мутацией *ATL1* p.Gly409Asp включала тяжелый врожденный спастический тетрапарез в сочетании с дистальной слабостью (никогда не передвигался самостоятельно) и псевдобульбарный паралич (грубо нарушены речь, жевание, глотание) [32].

В нашей группе самое тяжелое течение наблюдалось в семье SPG3-6. Состояние матери усугубляется костно-суставной болезнью, но и до ее развития симптомы были выражены. Костно-суставная патология женщины не соответствует ни SPG3, ни наследственным болезням скелета и миопатиям с ранними контрактурами. Диагноз этой независимой, как мы предполагаем, болезни не установлен, но ее генетическая природа высоковероятна: информативность WES далеко не 100%.

В литературе все чаще описывается наличие в одной семье или у одного больного 2 и более наследственных болезней, в том числе с близкими фенотипами; такие случаи были в нашей практике. Необычное сочетание имело место в итальянской семье. У пробанда 16 лет, единственного ребенка родителей, в младенчестве диагностировали спастическую форму ДЦП, он испытывал легкие трудности ходьбы, с трудом бежал; на холоде возникали императивные позывы

к мочеиспусканию. При секвенировании генов частых НСП обнаружили гетерозиготную мутацию *ATL1* p.Arg415Trp (частую в нашей группе). Родители считали себя здоровыми, но у матери 47 лет были те же легкие тазовые расстройства, при длительной ходьбе ощущала напряжение ног, при осмотре отметили «полые» стопы и гиперрефлексию ног. Однако мутацию *ATL1* у матери не нашли, при продолжении ДНК-диагностики у нее и 7 ее родственников 16–69 лет, тоже считавших себя здоровыми, обнаружили новую мутацию c.751insA в гене *SPAST* (SPG4), при осмотре родственников — легкие пирамидные симптомы. У 49-летнего отца при дополнительном расспросе отмечено напряжение ног при долгой ходьбе, при осмотре — субклинические симптомы, при анализе ДНК — та же мутация *ATL1*, что у сына; родственники отца не обследованы. Обсуждая редкость совпадения, авторы также не исключают связь спонтанных аборт у матери с наличием у плодов обеих семейных мутаций [15].

Выявленные при WES у матери в семье SPG3-6 мутации в генах предрасположенности к многофакторным болезням — пример находок, выходящих за рамки задач обследования при использовании MPS-технологий. Широко обсуждается проблема информации обследуемых о таких неожиданных находках; если речь идет о болезнях, требующих профилактических мероприятий, как в данном случае, информация необходима.

В дифференциально-диагностический круг SPG3, кроме ДЦП, входят некоторые наследственные болезни обмена веществ со спастическим парапарезом, ранняя торсионная дистония, при заметной ПНП — наследственные нейропатии, но прежде всего — другие, клинически неотличимые формы НСП, число которых растет.

В ДНК-диагностике таких генетически гетерогенных болезней, как НСП, методы MPS наиболее адекватны, хотя они имеют ограничения, а трактовка результатов часто требует дополнительных исследований и может остаться неоднозначной [33–36]. Учитывая наличие многочисленных генокопий, а также большой размер и многообразие мутаций генов *SPAST* и *ATL1*, их таргетное секвенирование нецелесообразно.

Как и НСП в целом, SPG3 не имеет специфичной терапии, но установление диагноза важно не только для генетического консультирования: некоторые активные методы лечения прогрессирующей спастичности (при ДЦП) не показаны при прогрессирующих нейродегенерациях.

Заключение

SPG3 вносит значимый вклад в структуру НСП у российских больных, как почти повсеместно, занимая 2-е место после самой частой SPG4. Картина большинства случаев сходна (раннее начало, неосложненная параплегия, медленное течение), но клиническая диагностика может быть затруднена, особенно в несемейных и неявно семейных (неполная пенетрантность) случаях, а также при сочетании с независимыми болезнями; частый ошибочный диагноз — ДЦП. В ДНК-диагностике SPG3 и других НСП наиболее информативны методы MPS. Своевременно верифицированный диагноз принципиален для медико-генетического консультирования с возможностью дородовой или доимплантационной ДНК-диагностики и важен для правильного ведения больных.

Список литературы

- Zhao G.H, Liu X.M. Clinical features and genotype-phenotype correlation analysis in patients with ATLL mutations: A literature reanalysis. *Transl Neurodegener* 2017; 6: 9. DOI: 10.1186/s40035-017-0079-3. PMID: 28396731.
- Zhao X., Alvarado D., Rainier S. et al. Mutations in a newly identified GTPase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nature Genet* 2001; 29: 326–331. DOI: 10.1038/ng758. PMID: 11685207.
- Шагина О.А., Тверская С.М., Кадникова В.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика периодической болезни. *Медицинская генетика* 2006; 10: 29–32.
- Ivanova N., Claeys K.G., Deconinck T. et al. Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy. *Arch Neurol* 2007; 64: 706–713. DOI: 10.1001/archneur.64.5.706. PMID: 17502470.
- Loureiro J.L., Brandão E., Ruano L. et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a Portuguese survey. *JAMA Neurol* 2013; 70: 481–487. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1956. PMID: 23400676.
- Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
- Ishiura H., Takahashi Y., Hayashi T. et al. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 2014; 59: 163–172. DOI: 10.1038/jhg.2013.139. PMID: 24451228.
- Mészárosová A.U., Grečmalová D., Brázdilová M. et al. Disease-causing variants in the ATLL gene are a rare cause of hereditary spastic paraplegia among Czech patients. *Ann Hum Genet* 2017; 81: 249–257. DOI: 10.1111/ahg.12206. PMID: 28736820.
- Balicza P., Grosz Z., Gonzalez M.A. et al. Genetic background of the hereditary spastic paraplegia phenotypes in Hungary: an analysis of 58 probands. *J Neurol Sci* 2016; 364: 116–121. DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.018. PMID: 27084228.
- Polymeris A.A., Tessa A., Anagnostopoulou K. et al. A series of Greek children with pure hereditary spastic paraplegia: clinical features and genetic findings. *J Neurol* 2016; 263:1604–1611. DOI: 10.1007/s00415-016-8179-z. PMID: 27260292.
- Battini R., Fogli A., Borghetti D. et al. Clinical and genetic findings in a series of Italian children with pure hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol* 2011; 18: 150–157. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03102.x. PMID: 20550563.
- Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2016; 3: e122. DOI: 10.1212/NXG.000000000000122. PMID: 27957547.
- D'Amico A., Tessa A., Sabino A., Bertini E. et al. Incomplete penetrance in an SPG3A-linked family with a new mutation in the atlastin gene. *Neurology* 2004; 62: 2138–2139. DOI: 10.1212/01.wnl.0000127698.88895.85. PMID: 15184642.
- Varga R.E., Schüle R., Fadel H. et al. Do not trust the pedigree: reduced and sex-dependent penetrance at a novel mutation hotspot in ATLL blurs autosomal dominant inheritance of spastic paraplegia. *Hum Mutat* 2013; 34: 860–863. DOI: 10.1002/humu.22309. PMID: 23483706.
- Di Fabio R., Tessa A., Marcotulli C. et al. 'When atlastin meets spastin'. *Clin Genet* 2014; 86: 504–505. DOI: 10.1111/cge.12331. PMID: 24417445.
- Ахметгалева А.Ф. Молекулярно-генетическое исследование спастических параплегий в Республике Башкортостан. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2017.
- Rainier S., Sher C., Reish O. et al. De novo occurrence of novel SPG3A/atlastin mutation presenting as cerebral palsy. *Arch Neurol* 2006; 63: 445–447. DOI: 10.1001/archneur.63.3.445. PMID: 16533974.
- Fusco C., Frattini D., Farnetti E. et al. Hereditary spastic paraplegia and axonal motor neuropathy caused by a novel SPG3A de novo mutation. *Brain Dev* 2010; 32: 592–594. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.08.003. PMID: 19735987.
- Leonardi L., Marcotulli C., Santorelli F.M. et al. De novo mutations in SPG3A: a challenge in differential diagnosis and genetic counselling. *Neurol Sci* 2015; 36: 1063–1064. DOI: 10.1007/s10072-015-2097-1. PMID: 25637064.
- Khan T.N., Klar J., Tariq M. et al. Evidence for autosomal recessive inheritance in SPG3A caused by homozygosity for a novel ATLL missense mutation. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 1180–1184. DOI: 10.1038/ejhg.2014.5. PMID: 24473461.
- Willkomm L., Heredia R., Hoffmann K. et al. Homozygous mutation in Atlastin GTPase 1 causes recessive hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet* 2016; 61: 571–573. DOI: 10.1038/jhg.2016.6. PMID: 26888483.
- Dürr A., Camuzat A., Colin E. et al. Atlastin1 mutations are frequent in young-onset autosomal dominant spastic paraplegia. *Arch Neurol* 2004; 61: 1867–1872. DOI: 10.1001/archneur.61.12.1867. PMID: 15596607.
- Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. *Наследственные атаксии и параплегии*. М., 2006.
- Elert-Dobkowska E., Stepniak I., Krysa W. et al. Molecular spectrum of the SPAST, ATLL and REEP1 gene mutations associated with the most common hereditary spastic paraplegias in a group of Polish patients. *J Neurol Sci* 2015; 359: 35–39. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.030. PMID: 26671083.
- Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Распространенные формы наследственных спастических параплегий (обзор литературы). *Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова* 2019; 90: 194–204. DOI: 10.17116/jnevro201911902194. PMID: 30874534.

References

- Zhao G.H, Liu X.M. Clinical features and genotype-phenotype correlation analysis in patients with ATLL mutations: A literature reanalysis. *Transl Neurodegener* 2017; 6: 9. DOI: 10.1186/s40035-017-0079-3. PMID: 28396731.
- Zhao X., Alvarado D., Rainier S. et al. Mutations in a newly identified GTPase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nature Genet* 2001; 29: 326–331. DOI: 10.1038/ng758. PMID: 11685207.
- Shchagina O.A., Tverskaya S.M., Kadnikova V.A., Polyakov A.V. [DNA diagnostics of periodic disease]. *Meditsinskaya genetika*. 2006; 10: 29–32. (In Russ.)
- Ivanova N., Claeys K.G., Deconinck T. et al. Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy. *Arch Neurol* 2007; 64: 706–713. DOI: 10.1001/archneur.64.5.706. PMID: 17502470.
- Loureiro J.L., Brandão E., Ruano L. et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a Portuguese survey. *JAMA Neurol* 2013; 70: 481–487. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1956. PMID: 23400676.
- Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
- Ishiura H., Takahashi Y., Hayashi T. et al. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 2014; 59: 163–172. DOI: 10.1038/jhg.2013.139. PMID: 24451228.
- Mészárosová A.U., Grečmalová D., Brázdilová M. et al. Disease-causing variants in the ATLL gene are a rare cause of hereditary spastic paraplegia among Czech patients. *Ann Hum Genet* 2017; 81: 249–257. DOI: 10.1111/ahg.12206. PMID: 28736820.
- Balicza P., Grosz Z., Gonzalez M.A. et al. Genetic background of the hereditary spastic paraplegia phenotypes in Hungary: an analysis of 58 probands. *J Neurol Sci* 2016; 364: 116–121. DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.018. PMID: 27084228.
- Polymeris A.A., Tessa A., Anagnostopoulou K. et al. A series of Greek children with pure hereditary spastic paraplegia: clinical features and genetic findings. *J Neurol* 2016; 263:1604–1611. DOI: 10.1007/s00415-016-8179-z. PMID: 27260292.
- Battini R., Fogli A., Borghetti D. et al. Clinical and genetic findings in a series of Italian children with pure hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol* 2011; 18: 150–157. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03102.x. PMID: 20550563.
- Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2016; 3: e122. DOI: 10.1212/NXG.000000000000122. PMID: 27957547.
- D'Amico A., Tessa A., Sabino A., Bertini E. et al. Incomplete penetrance in an SPG3A-linked family with a new mutation in the atlastin gene. *Neurology* 2004; 62: 2138–2139. DOI: 10.1212/01.wnl.0000127698.88895.85. PMID: 15184642.
- Varga R.E., Schüle R., Fadel H. et al. Do not trust the pedigree: reduced and sex-dependent penetrance at a novel mutation hotspot in ATLL blurs autosomal dominant inheritance of spastic paraplegia. *Hum Mutat* 2013; 34: 860–863. DOI: 10.1002/humu.22309. PMID: 23483706.
- Di Fabio R., Tessa A., Marcotulli C. et al. 'When atlastin meets spastin'. *Clin Genet* 2014; 86: 504–505. DOI: 10.1111/cge.12331. PMID: 24417445.
- Akhmetgaleeva A.F. [Molecular genetic study of hereditary spastic paraplegias in Bashkortostan Republic: PhD Thesis]. Ufa, 2017. (In Russ.)
- Rainier S., Sher C., Reish O. et al. De novo occurrence of novel SPG3A/atlastin mutation presenting as cerebral palsy. *Arch Neurol* 2006; 63: 445–447. DOI: 10.1001/archneur.63.3.445. PMID: 16533974.
- Fusco C., Frattini D., Farnetti E. et al. Hereditary spastic paraplegia and axonal motor neuropathy caused by a novel SPG3A de novo mutation. *Brain Dev* 2010; 32: 592–594. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.08.003. PMID: 19735987.
- Leonardi L., Marcotulli C., Santorelli F.M. et al. De novo mutations in SPG3A: a challenge in differential diagnosis and genetic counselling. *Neurol Sci* 2015; 36: 1063–1064. DOI: 10.1007/s10072-015-2097-1. PMID: 25637064.
- Khan T.N., Klar J., Tariq M. et al. Evidence for autosomal recessive inheritance in SPG3A caused by homozygosity for a novel ATLL missense mutation. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 1180–1184. DOI: 10.1038/ejhg.2014.5. PMID: 24473461.
- Willkomm L., Heredia R., Hoffmann K. et al. Homozygous mutation in Atlastin GTPase 1 causes recessive hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet* 2016; 61: 571–573. DOI: 10.1038/jhg.2016.6. PMID: 26888483.
- Dürr A., Camuzat A., Colin E. et al. Atlastin1 mutations are frequent in young-onset autosomal dominant spastic paraplegia. *Arch Neurol* 2004; 61: 1867–1872. DOI: 10.1001/archneur.61.12.1867. PMID: 15596607.
- Illarioshkin S.N., Rudenskaya G.E., Ivanova-Smolenskaya I.A. et al. [Hereditary ataxia and paraplegia]. Moscow, 2006. (In Russ.)
- Elert-Dobkowska E., Stepniak I., Krysa W. et al. Molecular spectrum of the SPAST, ATLL and REEP1 gene mutations associated with the most common hereditary spastic paraplegias in a group of Polish patients. *J Neurol Sci* 2015; 359: 35–39. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.030. PMID: 26671083.
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. [Common forms of hereditary spastic paraplegias]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2019; 119(2): 77–87. DOI: 10.17116/jnevro201911902194. PMID: 30874534. (In Russ.)

26. Sauter S.M., Engel W., Neumann L.M. et al. Novel mutations in the Atlastin gene (SPG3A) in families with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia and evidence for late-onset forms of HSP linked to the SPG3A locus. *Hum Mutat* 2004; 23: 98. DOI: 10.1002/humu.9205. PMID: 14695538.

27. Al-Maawali A., Rolfs A., Klingenhager M., Yoon G. Hereditary spastic paraplegia associated with axonal neuropathy: a novel mutation of SPG3A in a large family. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011; 12: 143–146. DOI: 10.1097/CND.0b013e318209efc6. PMID: 21321493.

28. de Leva M.F., Filla A., Criscuolo C. et al. Complex phenotype in an Italian family with a novel mutation in SPG3A. *J Neurol* 2010; 257: 328–331. DOI: 10.1007/s00415-009-5311-3. PMID: 19768483.

29. Shin J.W., Jung K.H., Lee S.T. et al. Novel mutation in the ATL1 with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia presented as dysautonomia. *Auton Neurosci* 2014; 185: 141–143. DOI: 10.1016/j.autneu.2014.06.001. PMID: 24969372.

30. Orlacchio A., Montieri P., Babalini C., Gaudiello F. et al. Late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum caused by a new SPG3A mutation. *J Neurol* 2011; 258: 1361–1363. DOI: 10.1007/s00415-011-5934-z. PMID: 21336785.

31. Xiao X.W., Du J., Jiao B. et al. Novel ATL1 mutation in a Chinese family with hereditary spastic paraplegia: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2019; 7: 1358–1366. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i11.1358. PMID: 31236401.

32. Yonekawa T., Oya Y., Higuchi Y. et al. Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 726–729. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.027. PMID: 25193411.

33. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Наследственные спастические параличи в эпоху секвенирования нового поколения: эпидемиология, проблемы классификации, генетическое разнообразие. *Медицинская генетика* 2018; 17(8): 3–12.

34. Lu C., Li L.X., Dong H.L. et al. Targeted next-generation sequencing improves diagnosis of hereditary spastic paraplegia in Chinese patients. *Mol Med (Berl)* 2018; 96: 701–712. DOI: 10.1007/s00109-018-1655-4. PMID: 29934652.

35. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). (Редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019; 18(8): 3–23.

36. Elert-Dobkowska E., Stepniak I., Krysa W. et al. Next-generation sequencing study reveals the broader variant spectrum of hereditary spastic paraplegia and related phenotypes. *Neurogenetics* 2019; 20: 27–38. DOI: 10.1007/s10048-019-00565-6. PMID: 30778698.

Информация об авторах

Руденская Галина Евгеньевна — д.м.н., г.н.с. Научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Кадникова Варвара Андреевна — н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Биц Кристиан — д.м.н., г.н.с. отдела клеточных моделей разработки препаратов Биотехнологической компании «Centogene AG», Росток, Германия
Проскокова Татьяна Николаевна — д.м.н., проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО ДГМУ, Хабаровск, Россия
Сермягина Ирина Геннадьевна — врач лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Степанова Анна Александровна — к.м.н., н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Федотов Валерий Павлович — к.м.н., Воронежская медико-генетической консультация, Воронежская областная клиническая больница №1, Воронеж, Россия
Дадали Елена Леонидовна — д.м.н., проф., зав. Научно-консультативным отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Гусева Дарья Михайловна — врач Научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Маркова Татьяна Владимировна — к.м.н., врач Научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Рыжкова Оксана Петровна — к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия

26. Sauter S.M., Engel W., Neumann L.M. et al. Novel mutations in the Atlastin gene (SPG3A) in families with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia and evidence for late-onset forms of HSP linked to the SPG3A locus. *Hum Mutat* 2004; 23: 98. DOI: 10.1002/humu.9205. PMID: 14695538.

27. Al-Maawali A., Rolfs A., Klingenhager M., Yoon G. Hereditary spastic paraplegia associated with axonal neuropathy: a novel mutation of SPG3A in a large family. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011; 12: 143–146. DOI: 10.1097/CND.0b013e318209efc6. PMID: 21321493.

28. de Leva M.F., Filla A., Criscuolo C. et al. Complex phenotype in an Italian family with a novel mutation in SPG3A. *J Neurol* 2010; 257: 328–331. DOI: 10.1007/s00415-009-5311-3. PMID: 19768483.

29. Shin J.W., Jung K.H., Lee S.T. et al. Novel mutation in the ATL1 with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia presented as dysautonomia. *Auton Neurosci* 2014; 185: 141–143. DOI: 10.1016/j.autneu.2014.06.001. PMID: 24969372.

30. Orlacchio A., Montieri P., Babalini C., Gaudiello F. et al. Late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum caused by a new SPG3A mutation. *J Neurol* 2011; 258: 1361–1363. DOI: 10.1007/s00415-011-5934-z. PMID: 21336785.

31. Xiao X.W., Du J., Jiao B. et al. Novel ATL1 mutation in a Chinese family with hereditary spastic paraplegia: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2019; 7: 1358–1366. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i11.1358. PMID: 31236401.

32. Yonekawa T., Oya Y., Higuchi Y. et al. Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 726–729. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.027. PMID: 25193411.

33. Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzkova O.P. [Hereditary spastic paraplegias in the era of next generation sequencing: genetic diversity, epidemiology, classification]. *Meditsinskaya genetika* 2018; 17(8): 3–12. (In Russ.)

34. Lu C., Li L.X., Dong H.L. et al. Targeted next-generation sequencing improves diagnosis of hereditary spastic paraplegia in Chinese patients. *Mol Med (Berl)* 2018; 96: 701–712. DOI: 10.1007/s00109-018-1655-4. PMID: 29934652.

35. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. [Guidelines for the interpretation of data on human DNA sequencing obtained by methods of massive parallel sequencing (MPS) (Ed.2018, version 2)]. *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18(8): 3–23. (In Russ.)

36. Elert-Dobkowska E., Stepniak I., Krysa W. et al. Next-generation sequencing study reveals the broader variant spectrum of hereditary spastic paraplegia and related phenotypes. *Neurogenetics* 2019; 20: 27–38. DOI: 10.1007/s10048-019-00565-6. PMID: 30778698.

Information about the authors

Galina E. Rudenskaya, D. Sci. (Med.), principal researcher, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Varvara A. Kadnikova, researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Christian Beetz, PhD, senior scientist, Research Data Analysis Cellular Models & Drug Development, Centogene AG, Rostock, Deutschland
Tatyana N. Proskokova, D. Sci. (Med.), Prof., Neurology department, Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia
Irina G. Semyagina, laboratory geneticist, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Anna A. Stepanova, PhD (Med.), researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Valery P. Fedotov, PhD (Med.), neurologist, Voronezh Medical Genetic Consultation, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia
Elena L. Dadaly, D. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Darya M. Guseva, geneticist, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Tatiana V. Markova, PhD (Med.), geneticist, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Oksana P. Ryzhkova, PhD (Med.), leading researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Изучение вклада мутаций в генах *DRD3*, *HS1-BP3* и *LINGO1* в развитие и клиническую гетерогенность эссенциального тремора в Республике Саха (Якутия)

Т.Г. Говорова¹, Т.Е. Попова^{1,2}, А.А. Таппахов^{1,2}, П.И. Голикова¹, А.Л. Данилова¹, У.Д. Антипина¹, В.Н. Саморцева¹, А.Ю. Петрова³, М.Е. Андреев¹, Н.Н. Ляшева⁴

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия;

³ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия;

⁴ГАОУ Республики Саха (Якутия) «Медицинский центр города Якутска», Якутск, Россия

Введение. В развитии эссенциального тремора (ЭТ) играют роль локусы *ETM1*, *ETM2* и *ETM3*. Установлено, что мутация в гене *LINGO1* является значимым фактором риска развития ЭТ.

Цель исследования — изучение вклада полиморфизма *Ser9Gly* гена *DRD3*, мутации *Ala265Gly* в гене *HS1-BP3* и полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* в развитии и клиническую гетерогенность ЭТ у населения Республики Саха (Якутия).

Материал и методы. Обследовали 39 пациентов с установленным диагнозом ЭТ и 48 пациентов с болезнью Паркинсона. Контрольную группу составили 78 здоровых лиц. Носительство полиморфизма и мутации генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Носительство генотипа *Ser/Gly* полиморфизма *Ser9Gly* гена *DRD3* и генотипа *A/A* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* повышают шанс развития ЭТ в 2,35 ($p = 0,02$) и 2,42 ($p = 0,04$) раза соответственно. Кроме того, генотип *A/A* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* увеличивает шансы развития клинического фенотипа ЭТ-плюс в 2,17 раза ($p = 0,02$). Данные, подтверждающие роль мутации *Ala265Gly* гена *HS1-BP3* в развитии ЭТ, не получены.

Ключевые слова: эссенциальный тремор; болезнь Паркинсона; генетика; *LINGO1*; *DRD3*; *HS1-BP3*.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90007».

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

Адрес для корреспонденции: 677027, Якутск, ул. Кулаковского, д. 50. ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова.
E-mail: govorovatatyana@mail.ru. Говорова Т.Г.

Для цитирования: Говорова Т.Г., Попова Т.Е., Таппахов А.А., Голикова П.И., Данилова А.Л., Антипина У.Д., Саморцева В.Н., Петрова А.Ю., Андреев М.Е., Ляшева Н.Н. Изучение вклада мутаций в генах *DRD3*, *HS1-BP3* и *LINGO1* в развитие и клиническую гетерогенность эссенциального тремора в Республике Саха (Якутия). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 55–61.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.6

Поступила 22.07.2019 / Принята в печать 16.12.2019

The impact of *DRD3*, *HS1-BP3* and *LINGO1* gene mutations on the development and clinical heterogeneity of essential tremor in the Sakha Republic (Yakutia)

Tatyana G. Govorova¹, Tatyana E. Popova^{1,2}, Alexey A. Tappakhov^{1,2}, Polina I. Golikova¹, Anastasya L. Danilova¹, Ulyana D. Antipina¹, Vera N. Samorseva¹, Alena Yu. Petrova³, Michil E. Andreev¹, Nadezhda N. Lyasheeva⁴

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

²Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;

³Republican Hospital No. 2 — Center for Emergency Medical Care, Yakutsk, Russia;

⁴Yakutsk Medical Center, Yakutsk, Russia

Introduction. The *ETM1*, *ETM2* and *ETM3* loci are linked with the development of essential tremor (ET). It has been established that a mutation in the *LINGO1* gene is a significant risk factor for ET development.

The aim of the study was to investigate the role of *Ser9Gly* polymorphism in the *DRD3* gene, the *Ala265Gly* mutation in the *HS1-BP3* gene and *rs9652490* polymorphism in the *LINGO1* gene in the development and clinical heterogeneity of ET in the Sakha Republic population (Yakutia).

Materials and methods. Thirty-nine patients with a confirmed diagnosis of ET and 48 patients with Parkinson disease were examined. The control group consisted of 87 healthy individuals. Polymorphism carrier status and gene mutations were identified using real-time polymerase chain reaction.

Results. The *Ser/Gly* genotype with *Ser9Gly* polymorphism in the *DRD3* gene and the *A/A* genotype with *rs9652490* polymorphism in the *LINGO1* gene increases the risk of developing ET by 2.35 ($p = 0.02$) and 2.42 ($p = 0.04$) times, respectively. Moreover, the *A/A* genotype of the *rs9652490* in the *LINGO1* gene increases the risk for ET-plus syndrome by 2.17 times ($p = 0.02$). Our data didn't confirm the role of the *Ala265Gly* mutation in the *HS1-BP3* gene in development of the ET.

Keywords: essential tremor; Parkinson disease; genetics; *LINGO1*; *DRD3*; *HS1-BP3*.

Acknowledgments. The study was funded by Russian Foundation for Basic Research, project number 19-315-90007.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 677027, Russia, Yakutsk, Kulakovskogo str., 50. M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.
E-mail: govorovatatiana@mail.ru. Govorova T.G.

For citation: Govorova T.G., Popova T.E., Tappakhov A.A., Golikova P.I., Danilova A.L., Antipina U.D., Samorseva V.N., Petrova A.Y., Andreev M.E., Lyasheeva N.N. [The impact of *DRD3*, *HS1-BP3* and *LINGO1* gene mutations on the development and clinical heterogeneity of essential tremor in the Sakha Republic (Yakutia)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 55–61. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.6

Received 22.07.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Эссенциальный тремор (ЭТ) считается наиболее распространенным заболеванием экстрапирамидной системы (в среднем 0,9% заболевших среди всех возрастных групп) [1]. В классическом варианте ЭТ проявляется прогрессирующим кинетико-постуральным тремором рук, который может вовлекать и другие части тела [2]. Не менее половины случаев заболевания представлены семейными формами болезни с аутомно-доминантным типом наследования. В развитии спорадических форм ЭТ рассматривается влияние экзогенных факторов, включая воздействие свинца и алкалоидов β-карболина [3]. Частота выявления положительного семейного анамнеза обратно пропорциональна возрасту начала болезни, семейные случаи заболевания характеризуются более ранним началом по сравнению со спорадическими формами [4]. В ряде семей отмечен феномен антиципации, когда заболевание в последующих поколениях дебютирует в более молодом возрасте и имеет более выраженные проявления [5]. Предполагается, что спорадические и семейные формы ЭТ могут иметь общую генетическую структуру и не всегда являются взаимоисключающими [6]. Генетическая структура спорадических и семейных форм ЭТ может объясняться несколькими способами наследования, в том числе менделевскими и сложными формами передачи [7].

В исследованиях в области генетической структуры ЭТ получены разрозненные данные, что может быть связано с существованием большого числа фенотипов, клинической гетерогенностью и отсутствием лабораторно-инструментальных биомаркеров заболевания [7, 8]. На сегодняшний день известны несколько локусов с перспективными генами-кандидатами. Показана связь ЭТ с локусами *ETM1* (ген *DRD3*), *ETM2* (ген *HS1-BP3*) и *ETM3* на хромосоме *6p23*

[9–11]. В 2009 г. H. Stefansson и соавт. [12] идентифицировали ассоциированный с риском развития ЭТ полиморфизм *rs9652490* гена *LINGO1*, подтвержденный в последующих исследованиях [13–16]. Данный полиморфизм рассматривается и как фактор риска развития болезни Паркинсона [17].

Цель исследования — изучение вклада мутаций в генах *DRD3* (*Ser9Gly* (*rs6280*)), *HS1-BP3* (*Ala265Gly*) и *LINGO1* (*rs9652490*) в развитие и клиническую гетерогенность ЭТ у населения Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы

В исследование были включены 3 группы пациентов. Основную группу составили 39 пациентов с верифицированным диагнозом ЭТ (диагноз установлен согласно диагностическим критериям Международного общества по изучению болезни Паркинсона и двигательных расстройств (MDS, 2017)) — 11 мужчин и 28 женщин, медиана возраста 67 [52; 71] лет. Представители русской и якутской этнических групп составили 18 (46,2%) и 21 (53,8%) соответственно. Больше половины случаев (51,3%) ЭТ были представлены семейными формами. У 71,3% пациентов выявлен ранний дебют болезни, медиана возраста начала болезни составила 40 [20; 63] лет. Классический фенотип ЭТ наблюдался в 38,5%, а ЭТ-плюс — в 61,5% случаев. В основной группе проводилась оценка ассоциации носительства изучаемых полиморфизмов с половозрастными данными, этническими различиями, наследственной отягощенностью, возрастом дебюта и клиническими проявлениями ЭТ.

Контрольную группу составили 78 здоровых лиц без тремора и других экстрапирамидных расстройств, а также без отягощенной наследственности по нейродегенеративным

Таблица 1. Нуклеотидная последовательность праймеров

Table 1. Primer nucleotide sequence

Полиморфизм / Polymorphism	Нуклеотидная последовательность праймеров / Primer nucleotide sequence
<i>Ser9Gly</i> гена / <i>DRD3</i> gene (<i>rs6280</i>)	Прямой / Direct: GTAGGAGAGGGCATAGTAG Обратный / Reverse: CTGTCTCCTCACAGGAAG
828 C>G (<i>Ala265Gly</i>) гена / <i>HS1-BP3</i> gene	Прямой / Direct: GGGGAATAAGACACATTGG Обратный / Reverse: CATGGTTCCATTTTCTCC
<i>rs9652490</i> гена / <i>LINGO1</i> gene	Прямой / Direct: AGGAGAAGAAAAGAGGTG Обратный / Reverse: GGAGAATAGGAAGGAGAC

заболеваниям. Медиана возраста составила 68,5 [64; 85] лет; 66 (84,6%) пациентов относились к якутской, 12 (15,4%) — к русской этническим группам.

Учитывая генетическую взаимосвязь ЭТ и БП, а также схожесть клинических проявлений заболеваний на разных стадиях, в исследование были включены 48 пациентов с установленным диагнозом болезни Паркинсона (MDS, 2015). Соотношение мужчин и женщин составило 21:27 человек, медиана возраста — 68 [64; 75] лет; 29 (60,4%) пациентов были из якутской и 19 (39,6%) — из русской этнических групп.

Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» Клиники медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Материалом служила венозная кровь из локтевой вены объемом 1 мл. ДНК выделяли с использованием комплекта реактивов «ДНК-сорб-В» («Диагност»). Идентификацию вариантов проводили на амплификаторе CFX96 Real-Time PCR («Bio-Rad Laboratories») с использованием набора реагентов (ЗАО «Тестген»). Праймеры и зонды были подобраны в программе «Primer3». Нуклеотидная последовательность прямого и обратного праймеров исследованных полиморфизмов представлена в табл. 1.

Для проведения полимеразной цепной реакции использовали реакционную смесь, которая приготовлена из расчета на одну пробу: 4 мкл смеси, 2 мкл Tag-полимеразы, 3 мкл деионизированной воды, 1 мкл исследуемой ДНК. В каждый анализ включался контрольный образец, содержащий 1 мкл стерильной воды 1 мкл.

Программа амплификации включала первую денатурацию при 95°C в течение 2 мин, далее 40 циклов при 94°C в течение 10 с и при 60°C, 62°C и 58°C в течение 20 с, сигнал флюоресценции измеряли на втором этапе.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы «SPSS Statistics 22». Описательная статистика для количественных данных приведена в виде медианы и 25-го и 75-го квантилей (Me [Q25; Q75]). Анализ данных для двух независимых групп проведен с использованием *U*-критерия Манна–Уитни. Соотношение частот генотипов и аллельных вариантов генов проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга. Частоты генотипов и аллелей каждого полиморфизма рассчитывали в процентах от общего количества, с вычислением отно-

сительных шансов (OR) и 95% доверительного интервала (CI). Значения $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

В результате молекулярно-генетического анализа выявлено, что развитие ЭТ ассоциировано с носительством генотипа *Ser/Gly* и аллеля *Gly* полиморфизма *Ser9Gly* гена *DRD3*, с также с носительством генотипа A/A и аллеля A полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1*. Роль мутации 828 C>G в гене *HS1-BP3* в развитии ЭТ не определена (табл. 2).

Исследование частоты носительства генотипов полиморфизма *Ser9Gly* (*rs6280*) гена *DRD3* у пациентов с ЭТ в зависимости от формы заболевания (семейная, спорадическая), возраста дебюта (ранний, поздний), клинического варианта (классический, ЭТ-плюс), гендерной и этнической принадлежности (якуты, русские) не выявило статистически значимых различий (табл. 3).

Анализ частот носительства генотипов полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* в зависимости от клинической картины ЭТ установил, что генотип A/A повышает относительный шанс развития ЭТ-плюс в 2,17 раза ($p = 0,02$). По другим проявлениям статистически значимые различия не обнаружены (табл. 4).

Изучение распределения генотипов полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* у пациентов с ЭТ и БП показало, что носительство генотипа A/A ассоциировано с развитием ЭТ (OR = 2,71 (95% CI 1,03–7,15); $p = 0,01$). В то же время сравнительный анализ распределения частот носительства данного полиморфизма у пациентов с БП и лиц контрольной группы не выявил статистически значимых различий.

Обсуждение

Локус *ETM1* (OMIM 190300) был картирован на хромосоме *3q13* в 16 небольших исландских семьях [9], затем в группе французских семей продемонстрирована взаимосвязь болезни с полиморфизмом *312 G>A Ser9Gly* (*rs6280*) гена *DRD3* [18], причем носительство генотипов *Ser/Gly* и *Gly/Gly*, а также мутантного аллеля *Gly* было ассоциировано с ранним началом болезни и наличием тремора голоса в клинической картине ЭТ [19]. Позднее ассоциация полиморфизма *G>A Ser9Gly* (*rs6280*) с развитием ЭТ подтверждена у американских и испанских пациентов [20]. Однако в российской популяции вклад данного полиморфизма в развитие заболевания не был установлен [21]. Наши результаты согласовываются с исследованиями зарубежных авторов и демонстрируют вклад полиморфизма *G>A Ser9Gly* (*rs6280*) гена *DRD3* в развитие ЭТ.

Таблица 2. Частоты носительства генотипов и аллелей полиморфизма *Ser9Gly* гена *DRD3*, полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* и мутации 828 C>G (*Ala265Gly*) в гене *HS1-BP3* у пациентов с ЭТ

Table 2. The frequency of the genotypes and alleles of the *Ser9Gly* polymorphism in the *DRD3* gene, *rs9652490* polymorphism in the *LINGO1* gene and the 828 C>G (*Ala265Gly*) mutation in the *HS1-BP3* gene in patients with ET

Показатель / Index	Контроль / Control (n = 78)	ЭТ / ET (n = 39)	χ^2	p	OR	95% CI
Полиморфизм <i>Ser9Gly</i> гена <i>DRD3</i> / <i>Ser9Gly</i> polymorphism in the <i>DRD3</i> gene						
Генотипы / Genotypes						
<i>Ser/Ser</i>	62 (79,5%)	24 (61,5%)	4,06	0,04	0,41	0,18–0,96
<i>Ser/Gly</i>	15 (19,2%)	14 (35,9%)			2,35	0,99–5,58
<i>Gly/Gly</i>	1 (1,3%)	1 (2,6%)			2,03	0,12–33,29
Аллели / Alleles						
<i>Ser</i>	139 (89,1%)	62 (79,5%)	3,97	0,05	0,47	0,22–1,00
<i>Gly</i>	17 (10,9%)	16 (20,5%)			2,11	1,00–4,45
Полиморфизм <i>rs9652490</i> гена <i>LINGO1</i> / <i>rs9652490</i> polymorphism in the <i>LINGO1</i> gene						
Генотипы / Genotypes						
<i>A/A</i>	16 (20,5%)	15 (38,5%)	5,17	0,02	2,42	1,04–5,65
<i>A/G</i>	45 (57,7%)	20 (51,3%)			0,77	0,36–1,67
<i>G/G</i>	17 (21,8%)	4 (10,2%)			0,41	0,13–1,32
Аллели / Alleles						
<i>A</i>	77 (49,4%)	50 (64,1%)	4,55	0,03	1,83	1,05–3,20
<i>G</i>	79 (50,6%)	28 (35,9%)			0,55	0,31–0,95
828 C>G (<i>Ala265Gly</i>) в гене <i>HS1-BP3</i> / 828 C>G (<i>Ala265Gly</i>) in the <i>HS1-BP3</i> gene						
Генотипы / Genotypes						
<i>C/C</i>	78 (100%)	39 (100%)	–	–		77 (49,4%)
<i>C/G</i>	0	0				79 (50,6%)
<i>G/G</i>	0	0				

Таблица 3. Частоты носительства генотипов полиморфизма *Ser9Gly* гена *DRD3* у пациентов с ЭТ

Table 3. Carrier genotype frequency of *Ser9Gly* polymorphism in the *DRD3* gene in patients with ET

Классификация / Classification	Генотип / Genotype									χ^2	p
	<i>Ser/Ser</i>			<i>Ser/Gly</i>			<i>Gly/Gly</i>				
	n	OR	95% CI	n	OR	95% CI	n	OR	95% CI		
По форме ЭТ / By the form of ET											
семейные ЭТ / family ET (n = 19)	10 (52,6%)	0,48	0,13–1,77	9 (47,4%)	2,70	0,70–10,46	0	0,33	0,01–8,70	2,79	0,25
спорадические ЭТ / sporadic ET (n = 20)	14 (70%)			5 (25%)			1 (5%)				
По дебюту ЭТ / By the ET manifestation											
ранний (≤60 лет) / early (≤60 years) (n = 28)	16 (57,1%)	0,50	0,11–2,29	11 (39,3%)	1,73	0,37–7,96	1 (3,6%)	1,25	0,05–33,14	1,02	0,6
поздний (≥61 года) / late (≥61 years) (n = 11)	8 (72,2%)			3 (27,8%)			0				
По клиническому фенотипу ЭТ / By the clinical phenotype of ET											
классический ЭТ / classic ET (n = 15)	9 (60,0%)	0,90	0,24–3,38	5 (33,3%)	0,83	0,22–3,23	1 (6,7%)	5,07	0,19–132,82	1,65	0,44
ЭТ-плюс / ET plus (n = 24)	15 (62,5%)			9 (37,5%)			0				
По гендерному признаку / By gender											
мужчины / men (n = 11)	9 (81,8%)	3,90	0,71–21,41	2 (18,2%)	0,30	0,05–1,63	0	0,80	0,03–21,05	2,76	0,25
женщины / women (n = 28)	15 (53,6%)			12 (42,9%)			1 (3,5%)				
По этнической принадлежности / By ethnicity											
якуты / Yakuts (n = 18)	12 (66,7%)	1,50	0,41–5,54	6 (33,3%)	0,81	0,22–3,03	0	0,37	0,01–9,64	1,06	0,59
русские / Russians (n = 21)	12 (57,1%)			8 (38,1%)			1 (4,8%)				

Таблица 4. Частоты носительства генотипов полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* у пациентов с ЭТ
Table 4. Carrier genotype frequency of *rs9652490* polymorphism in the *LINGO1* gene in patients with ET

Классификация / Classification	Генотип / Genotype									χ^2	p
	n	A/A	95% CI	n	A/G	95% CI	n	G/G	95% CI		
По форме ЭТ / By the form of ET											
семейные ЭТ / family ET (n = 19)	6 (31,6%)			11 (57,9%)			2 (10,5%)				
спорадические ЭТ / sporadic ET (n = 20)	9 (45%)	0,56	0,15–2,09	9 (45%)	1,68	0,47–5,97	2 (10%)	1,06	0,13–8,38	0,77	0,68
По дебюту ЭТ / By the ET manifestation											
ранний (≤60 лет) / early (≤60 years) (n = 28)	10 (35,7%)			14 (50%)			4 (14,3%)				
поздний (≥61 года) / late (≥61 years) (n = 11)	5 (45,5%)	0,67	0,16–2,75	6 (54,5%)	0,83	0,21–3,38	0	4,22	0,21–85,24	1,80	0,41
По клиническому фенотипу ЭТ / By the clinical phenotype of ET											
классический ЭТ / classic ET (n = 15)	2 (25%)			3 (37,5%)			3 (37,5%)				
ЭТ-плюс / ET plus (n = 24)	13 (41,9%)	2,17	0,38–12,50	17 (54,8%)	2,02	0,41–9,99	1 (3,3%)	0,06	0,00–0,65	8,13	0,02
По гендерному признаку / By gender											
мужчины / men (n = 11)	3 (27,3%)			6 (54,5%)			2 (18,2%)				
женщины / women (n = 28)	12 (42,9%)	0,50	0,11–2,29	14 (50%)	1,20	0,30–4,86	2 (7,1%)	2,89	0,35–23,63	1,47	0,48
По этнической принадлежности / By ethnicity											
якуты / Yakuts (n = 18)	6 (33,3%)			8 (44,4%)			4 (22,3%)				
русские / Russians (n = 21)	9 (42,9%)	0,67	0,18–2,46	12 (57,1%)	0,60	0,17–2,14	0	13,34	0,67–267,17	5,20	0,07

Локус *ETM2* (OMIM 602134) содержит ген *HS1-BP3* на хромосоме *2p25-p22*. Впервые мутации в данном гене, ассоциированные с ЭТ, описаны в американской семье чешского происхождения [10, 22]. Предполагается, что обнаруженная гетерозиготная мутация — замена *828 C>G (Ala265Gly)* может иметь функциональное значение для патогенеза не только ЭТ, но и других заболеваний с дрожательным фенотипом. Так, данная мутация выявлена у 16,4% больных ЭТ и у 3% пациентов с БП [23]. Однако в нашем исследовании мутация *Ala265Gly* гена *HS1-BP3* не показала значимой роли в развитии ЭТ.

В 2009 г. в результате полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) установлена взаимосвязь полиморфизмов *rs9652490* и *rs11856808* гена *LINGO1* с развитием ЭТ у исландской группы пациентов [12]. В последующем было показано, что носительство аллеля *G* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* ассоциировано с семейными формами и ранним началом ЭТ [12, 24]. Кроме того, выявлена

взаимосвязь полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* с риском развития БП [17, 25]. Наши результаты согласуются с работой С. Vilariño-Güell и соавт. [25], подтверждающая ассоциацию генотипа *A/A* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* с развитием ЭТ, в особенности ЭТ-плюс. Однако нами не обнаружена ассоциация данного полиморфизма с развитием БП.

Заключение

Таким образом, в результате нашего исследования установлен вклад мутаций в генах *DRD3 (Ser9Gly)* и *LINGO1 (rs9652490)* в развитие ЭТ у населения Республики Саха (Якутия). Нами не выявлено различий по носительству изученных генотипов по этнической принадлежности, как и взаимосвязи мутации в гене *LINGO1* с развитием болезни Паркинсона. В то же время мы получили данные, свидетельствующие о влиянии генотипа *A/A* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* на развитие ЭТ-плюс.

Список литературы

- Louis E.D., Ferreira J.J. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 534–541. DOI: 10.1002/mds.22838. PMID: 20175185.
- Clark L.N., Louis E.D. Challenges in essential tremor genetics. *Rev Neurol (Paris)* 2015; 171: 466–474. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.02.015. PMID: 26003805.
- Louis E.D. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 139–149. DOI: 10.1159/000151523. PMID: 18716411.
- Louis E.D., Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 980–1986. DOI: 10.1002/mds.21102. PMID: 16991147.
- Wider C., Ross O.A., Wszolek Z.K. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 388–393. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833b1f4c. PMID: 20489616.

References

- Louis E.D., Ferreira J.J. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 534–541. DOI: 10.1002/mds.22838. PMID: 20175185.
- Clark L.N., Louis E.D. Challenges in essential tremor genetics. *Rev Neurol (Paris)* 2015; 171: 466–474. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.02.015. PMID: 26003805.
- Louis E.D. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 139–149. DOI: 10.1159/000151523. PMID: 18716411.
- Louis E.D., Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 980–1986. DOI: 10.1002/mds.21102. PMID: 16991147.
- Wider C., Ross O.A., Wszolek Z.K. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 388–393. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833b1f4c. PMID: 20489616.

6. Bain P.G., Findley L.J., Thompson P.D. et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117: 805–824. DOI: 10.1093/brain/117.4.805. PMID: 7922467.
7. Clark L.N., Louis E.D. Essential tremor. *Handb Clin Neurol* 2018; 147: 229–239. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4. PMID: 29325613.
8. Deng H., Le W., Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1456–1464. DOI: 10.1093/brain/awm018. PMID: 17353225.
9. Gulcher J.R., Jónsson P., Kong A. et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997; 17: 84–87. DOI: 10.1038/ng0997-84. PMID: 9288103.
10. Higgins J.J., Pho L.T., Nee L.E. et al. A gene for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859–864. DOI: 10.1002/mds.870120605. PMID: 9399207.
11. Shatunov A., Jankovic J., Elble R. et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with. *Neurology* 2005; 65: 1995–1997. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200984.10076.e5. PMID: 16380635.
12. Stefansson H., Steinberg S., Petursson H. et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet* 2009; 41: 277–279. DOI: 10.1038/ng.299. PMID: 19182806.
13. Wu Y.R., Rong T., Li H. et al. Analysis of Lingo1 variant in sporadic and familial essential tremor among Asians Genet. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 264–268. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01466.x. PMID: 21158743.
14. Jiménez-Jiménez F.J., García-Martín E., Lorenzo-Betancor O. et al. LINGO1 and risk for essential tremor: Results of a meta-analysis of rs9652490 and rs11856808. *J Neurol Sci* 2012; 317: 52–57. DOI: 10.1016/j.jns.2012.02.030. PMID: 22425540.
15. Bourassa C.V., Rivière J.B., Dion P.A. et al. LINGO1 Variants in the French-Canadian Population. *PLoS One* 2011; 6: 1–3. DOI: 10.1371/journal.pone.0016254. PMID: 21264305.
16. Radovica I., Inashkina I., Smeltere L. et al. Screening of 10 SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor in the Latvian population. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 93–95. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2011.06.006. PMID: 21741293.
17. Vilariño-Güell C., Wider C., Ross O.A. et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 2010; 11: 401–408. DOI: 10.1007/s10048-010-0241-x. PMID: 20369371.
18. Lucotte G., Lagarde J.P., Funalot B. et al. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clin Genet* 2006; 69: 437–440. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00600.x. PMID: 16650084.
19. García-Martín E., Martínez C., Alonso-Navarro H. et al. Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Mov Disord* 2009; 24: 1910–1915. PMID: 19645064. DOI: 10.1002/mds.22518.
20. Jeanneteau F., Funalot B., Jankovic J. et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 10753–10758. DOI: 10.1073/pnas.0508189103. PMID: 16809426.
21. Тарасова Е.Н., Иванова-Смоленская И.А., Карабанов А.В. и др. Молекулярная генетика эссенциального тремора. В кн.: *Материалы I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений»*. М., 2008: 80–83.
22. Shatunov A., Jankovic J., Elble R. et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 1995. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200984.10076.e5. PMID: 16380635.
23. Higgins J.J., Pho L.T., Nee L.E. et al. A gene for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859–864. DOI: 10.1002/mds.870120605. PMID: 9399207.
24. Tan E.K. LINGO1 and essential tremor: linking the shakes. *Linking LINGO1 to essential tremor. Eur J Hum Genet* 2010; 18: 739–740. DOI: 10.1038/ejhg.2010.25. PMID: 20372187.
25. Vilariño-Güell C., Wider C., Ross O.A. et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 2010; 11: 401–408. DOI: 10.1007/s10048-010-0241-x. PMID: 20369371.
6. Bain P.G., Findley L.J., Thompson P.D. et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117: 805–824. DOI: 10.1093/brain/117.4.805. PMID: 7922467.
7. Clark L.N., Louis E.D. Essential tremor. *Handb Clin Neurol* 2018; 147: 229–239. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4. PMID: 29325613.
8. Deng H., Le W., Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1456–1464. DOI: 10.1093/brain/awm018. PMID: 17353225.
9. Gulcher J.R., Jónsson P., Kong A. et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997; 17: 84–87. DOI: 10.1038/ng0997-84. PMID: 9288103.
10. Higgins J.J., Pho L.T., Nee L.E. et al. A gene for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859–864. DOI: 10.1002/mds.870120605. PMID: 9399207.
11. Shatunov A., Jankovic J., Elble R. et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with. *Neurology* 2005; 65: 1995–1997. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200984.10076.e5. PMID: 16380635.
12. Stefansson H., Steinberg S., Petursson H. et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet* 2009; 41: 277–279. DOI: 10.1038/ng.299. PMID: 19182806.
13. Wu Y.R., Rong T., Li H. et al. Analysis of Lingo1 variant in sporadic and familial essential tremor among Asians Genet. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 264–268. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01466.x. PMID: 21158743.
14. Jiménez-Jiménez F.J., García-Martín E., Lorenzo-Betancor O. et al. LINGO1 and risk for essential tremor: Results of a meta-analysis of rs9652490 and rs11856808. *J Neurol Sci* 2012; 317: 52–57. DOI: 10.1016/j.jns.2012.02.030. PMID: 22425540.
15. Bourassa C.V., Rivière J.B., Dion P.A. et al. LINGO1 Variants in the French-Canadian Population. *PLoS One* 2011; 6: 1–3. DOI: 10.1371/journal.pone.0016254. PMID: 21264305.
16. Radovica I., Inashkina I., Smeltere L. et al. Screening of 10 SNPs of LINGO1 gene in patients with essential tremor in the Latvian population. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 93–95. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2011.06.006. PMID: 21741293.
17. Vilariño-Güell C., Wider C., Ross O.A. et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 2010; 11: 401–408. DOI: 10.1007/s10048-010-0241-x. PMID: 20369371.
18. Lucotte G., Lagarde J.P., Funalot B. et al. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clin Genet* 2006; 69: 437–440. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00600.x. PMID: 16650084.
19. García-Martín E., Martínez C., Alonso-Navarro H. et al. Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Mov Disord* 2009; 24: 1910–1915. PMID: 19645064. DOI: 10.1002/mds.22518.
20. Jeanneteau F., Funalot B., Jankovic J. et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 10753–10758. DOI: 10.1073/pnas.0508189103. PMID: 16809426.
21. Tarasova E.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Karabanov A.V. et al. [Molecular genetics of essential tremor]. In: *Materialy I Natsionalnogo kongressa «Bolezni Parkinsona i rasstroystva dvizheniy»*. Moscow, 2008: 80–83. (In Russ.)
22. Shatunov A., Jankovic J., Elble R. et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 1995. DOI: 10.1212/01.wnl.0000200984.10076.e5. PMID: 16380635.
23. Higgins J.J., Pho L.T., Nee L.E. et al. A gene for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859–864. DOI: 10.1002/mds.870120605. PMID: 9399207.
24. Tan E.K. LINGO1 and essential tremor: linking the shakes. *Linking LINGO1 to essential tremor. Eur J Hum Genet* 2010; 18: 739–740. DOI: 10.1038/ejhg.2010.25. PMID: 20372187.
25. Vilariño-Güell C., Wider C., Ross O.A. et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 2010; 11: 401–408. DOI: 10.1007/s10048-010-0241-x. PMID: 20369371.

Информация об авторах

Говорова Татьяна Гаврильевна, аспирант каф. неврологии и психиатрии, врач невролог учебно-научной лаборатории нейропсихофизиологических исследований Клиники медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Попова Татьяна Егоровна, д.м.н., доц., зам. директора по науке Якутского научного центра комплексных научных проблем, Якутск, Россия; проф. кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Татпакхов Алексей Алексеевич, к.м.н., доц. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института, с.н.с. учебно-научной лаборатории нейропсихофизиологических исследований СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; с.н.с. лаб. нейродегенеративных заболеваний Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия

Голикова Полина Иннокентьевна, к.м.н, главный инженер проекта учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Данилова Анастасия Лукична, н.с. учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Антипина Ульяна Дмитриевна, к.м.н., доц. каф. нормальной и патологической физиологии Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Саморцева Вера Николаевна, магистрант каф. общественного здоровья и здравоохранения, общей гигиены и биоэтики Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Петрова Алена Юрьевна, врач невролог неврологического отделения Республиканской больницы № 2 — Центра экстренной медицинской помощи, Якутск, Россия

Андреев Мицл Егорович, н.с., врач невролог учебно-научной лаборатории нейропсихофизиологических исследований Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Ляшьева Надежда Николаевна, врач невролог Медицинского центра города Якутска, Якутск, Россия

Information about the authors

Tatyana G. Govorova, postgraduate student, Department of neurology and psychiatry, neurologist, Educational laboratory of neuropsychophysiological research, Clinic of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Tatyana E. Popova, D. Sci. (Med.), Deputy Director of Science, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia; Prof., Department of neurology and psychiatry, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Alexey A. Tappakhov, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology and psychiatry, senior researcher, Educational laboratory of neuropsychophysiological research, Clinic of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; senior researcher, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

Polina I. Golikova, PhD (Med.), chief project engineer, Educational and scientific laboratory «Genomic medicine», Clinic of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Anastasya L. Danilova, researcher, Educational and scientific laboratory «Genomic medicine», Clinic of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Ulyana D. Antipina, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of normal and pathological physiology, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Vera N. Samortseva, master student, Department of public health and healthcare, general hygiene and bioethics, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Alena Yu. Petrova, neurologist, Department of neurology, Republican Hospital No. 2 — Center for Emergency Medical Care, Yakutsk, Russia

Michil E. Andreev, researcher, neurologist, Educational laboratory of neuropsychophysiological research, Clinic of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Nadezhda N. Lyasheeva, neurologist, Yakutsk Medical Center, Yakutsk, Russia

© Коллектив авторов, 2020

Использование фармабиотика на основе штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 с целью модуляции нейродегенеративного процесса при экспериментальном паркинсонизме

В.Н. Даниленко¹, А.В. Ставровская², Д.Н. Воронков², А.С. Гушина², М.В. Марсова¹, Н.Г. Ямщикова², А.С. Ольшанский², М.В. Иванов², С.Н. Иллариошкин²

¹ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. В экспериментальных и клинических исследованиях неоднократно показано взаимное влияние состояния кишечной микробиоты и нервной системы, при этом выявлена четкая связь изменений микробиоты с развитием нейродегенеративного процесса. Предполагается, что нарушение микрофлоры и воспаление провоцируют распространение патологических форм α -синуклеина в нервной системе, что признается основной причиной нейродегенерации при болезни Паркинсона.

Цель исследования: выявление эффектов препарата-фармабиотика на основе штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 при введении крысам Вистар индуктора паркинсонизма — параквата.

Материал и методы. Две группы животных на фоне внутрибрюшинных инъекций параквата (8 доз по 10 мг/кг, через день в течение 15 дней) получали перорально 0,9% NaCl или препарат U-21 ежедневно в течение 15 дней, а контрольные группы получали инъекции 0,9% NaCl и перорально U-21 или 0,9% NaCl в том же режиме. Двигательную активность исследовали в тестах «открытое поле» и «сужающаяся дорожка». Морфологически оценивали изменения позитивных к тирозингидроксилазе волокон энтеральных сплетений и количество бокаловидных клеток ворсин тонкого кишечника.

Результаты. Введение параквата приводило к прогрессирующей гибели животных, но применение U-21 увеличивало их выживаемость и сохраняло двигательную активность на уровне контрольных крыс. Пероральное введение только фармабиотика не влияло на двигательную активность животных. Паракват снижал плотность позитивных к тирозингидроксилазе волокон и увеличивал число бокаловидных клеток, а исследуемый препарат частично ослаблял изменения, выявляемые под действием параквата.

Заключение. Препарат U-21 показал высокую биологическую активность на нейротоксической модели паркинсонизма, что обосновывает дальнейшие расширенные исследования его эффектов.

Ключевые слова: энтеральная нервная система; паркинсонизм; пробиотик; модели на животных; паракват; *Lactobacillus*.

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 19-15-00320.

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: alla_stav@mail.ru. Ставровская А.В.

Для цитирования: Даниленко В.Н., Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Гушина А.С., Марсова М.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Иванов М.В., Иллариошкин С.Н. Использование фармабиотика на основе штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 с целью модуляции нейродегенеративного процесса при экспериментальном паркинсонизме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 62–69.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.7

Поступила 27.08.2019 / Принята в печать 16.12.2019

The use of a pharmabiotic based on the *Lactobacillus fermentum* U-21 strain to modulate the neurodegenerative process in an experimental model of Parkinson's disease

Valery N. Danilenko¹, Alla V. Stavrovskaya², Dmitriy N. Voronkov², Anastasiya S. Gushchina², Maria V. Marsova¹,
Nina G. Yamshchikova², Artyem S. Ol'shansky², M.V. Ivanov², Sergey N. Illarionov²

¹Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Experimental and clinical studies have repeatedly shown the interplay between the intestinal microbiota properties and the nervous system, with a clear link established between changes in microbiota and the development of a neurodegenerative process. It is thought that inflammation and microbiota disturbances provoke the spread of pathological forms of α -synuclein in the nervous system, which is recognized as the main cause of neurodegeneration in Parkinson disease (PD).

Aim of the study: to identify the effect of a probiotic based on a *Lactobacillus fermentum* U-21 strain in Wistar rats with paraquat-induced parkinsonism.

Materials and methods. Two groups of animals received intra-abdominal paraquat injections (8 doses of 10 mg/kg, every second day for 15 days) and then received orally either a 0.9% NaCl solution, or the U-21 preparation daily for 15 days. The control groups received 0.9% NaCl injections and either a U-21 preparation, or a 0.9% NaCl solution orally under the same regimen. Motor activity was tested in the open field and narrowing beam walking tests. Changes in tyrosine hydroxylase positive enteric plexus fibers and the in quantity of intestinal villi goblet cells were measured morphologically.

Results. Paraquat administration led to a gradual animal death, however, administration of the U-21 increased their survival rate and preserved their motor activity at the level of the control rats. Oral administration of the probiotic only did not alter the animals' motor activity. Paraquat reduced density of the tyrosine hydroxylase positive fibers and increased the number of goblet cells, while the study drug partially diminished the changes induced by paraquat.

Conclusion. The U-21 preparation demonstrated high biological activity in the neurotoxin-induced model of PD, which justifies further, extended studies of its effects.

Keywords: enteric nervous system; Parkinson's disease; probiotic; animal models; paraquat; *Lactobacillus*.

Acknowledgments. This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 19-15-00320.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: alla_stav@mail.ru. Stavrovskaya A.V.

For citation: Danilenko V.N., Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Gushchina A.S., Marsova M.V., Yamshchikova N.G., Ol'shansky A.S., Ivanov M.V., Illarionov S.N. [The use of a probiotic based on the *Lactobacillus fermentum* U-21 strain to modulate the neurodegenerative process in an experimental model of Parkinson's disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 62–69. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.6

Received 27.08.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, особенно у пациентов пожилого возраста, является болезнь Паркинсона (БП), по частоте встречаемости уступающая только болезни Альцгеймера [1]. Число больных БП к настоящему моменту превышает 5 млн по всему миру и, предположительно, удвоится в ближайшие десятилетия в связи с увеличением продолжительности жизни населения. У большинства пациентов (более 90% случаев) имеет место спорадическая форма БП [2], и только около 5% зарегистрированных случаев имеют моногенную природу и связаны с наследуемыми мутациями [3, 4].

БП является ведущим заболеванием из группы расстройств движений [5]. Моторные симптомы вызваны, главным образом, гибелью дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции мозга [6] и, соответственно, значительным снижением уровня дофамина в дорсальном стриатуме [7]. Дисфункция моторики проявляется у пациентов на поздних стадиях развития заболевания, когда утрачено более 50% дофаминергических нейронов. Однако при БП нарушается работа и вегетативной нервной системы в ее периферическом звене (вегетативные нейроны и терминалы в различных органах) [6, 8], вследствие чего у значительного числа больных БП наблюдаются немоторные симптомы, в том числе нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), потовых и слюнных желез, симпатическая денервация миокарда, эректильная дис-

функция и т.д. Желудочно-кишечные симптомы наиболее часто представлены в виде дисфагии, запоров, затрудненной дефекации; они встречаются более чем у половины больных и зачастую проявляются задолго до манифестации первых моторных симптомов.

В последние годы всё большее внимание исследователей привлекает влияние кишечной микробиоты на развитие нейродегенеративных процессов. В ряде работ выявлены специфические изменения состава микробиоты при БП [9–12]. Показано, что при развитии паркинсонизма изменяется видовой состав микробиоты и количественное соотношение различных штаммов [13–15]. Предполагается, что воспалительный процесс, вызванный нарушением состава кишечной микрофлоры, может служить триггером, запускающим процесс патологической агрегации и распространения α -синуклеина — одного из патоморфологических маркеров БП, из энтеральной нервной системы в центральную [16–18].

В связи с вышесказанным применение пробиотиков, потенциально способных обеспечить восстановление нормальной микрофлоры и способных синтезировать комплекс веществ, обладающих антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, представляет несомненный интерес в качестве дополнительной опции в терапии БП [19, 11]. Важное значение имеет изучение влияния пробиотиков с заданными свойствами на симптомы заболевания у модельных животных. Известно, что хроническое системное воздействие ротенона, параквата (Pq) и других

подобных токсических соединений воспроизводит в эксперименте многие клинические, нейрохимические и патоморфологические характеристики БП [20, 21].

В нашей работе применяли хроническое системное введение Pq в дозе 10 мг/кг и лиофильно высушенную культуру пробиотического штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 в дозе 10⁸ КОЕ. Предварительно штамм был отобран в лаборатории генетики микроорганизмов Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН как препарат, обладающий антиоксидантной активностью на модели трансгенных светящихся бактерий *E. coli* [22] и при Pq-индуцированном оксидативном стрессе на модели нематоды *C. elegans* [23]. Эти результаты явились обоснованием проведения аналогичного эксперимента на животных [24].

Целью данной работы является выявление эффектов препарата-фармабиотика на основе штамма *Lactobacillus fermentum* U-21 при моделировании БП с помощью нейротоксина Pq.

Материалы и методы

Штамм *Lactobacillus fermentum* U-21, использованный в настоящей работе, выделен в 2010 г. из фекалий здорового мужчины, жителя центральной-европейской части России, который на момент обследования был клинически здоров и не имел в анамнезе инфекционных и соматических заболеваний. Была проведена видовая идентификация по биохимическим, морфологическим и генетическим признакам, позже подтвержденная определением нуклеотидной последовательности его ДНК. Штамм *L. fermentum* U-21 был депонирован во Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов под номером В-12075 от 08.10.2014, нуклеотидная последовательность генома депонирована в GenBank под номером WGS PNBB000000001.1. Способ и условия культивирования штамма, а также способ получения препарата на его основе могут быть предоставлены авторами по запросу.

Жизнеспособность штамма (10⁸ КОЕ) сохраняется неизменной в течение года. Более длительное хранение не тестировалось.

Работа проводилась на 40 крысах-самцах Вистар в возрасте 3 мес, массой 300–350 г, полученных из питомника «Столбовая». Животные содержались в виварии при свободном доступе к пище и воде и 12-часовом чередовании суточной освещенности. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals», были предприняты надлежащие меры для соблюдения биоэтических норм и сокращения числа используемых животных [25]. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Для моделирования паркинсонического синдрома у крыс Pq разводили в физиологическом растворе (NaCl) и вводили внутривентриально в выбранных дозах через день. Лиофильно высушенную культуру пробиотического штамма *Lactobacillus fermentum* в дозе 10⁸ КОЕ (далее U-21) разводили в 3 мл NaCl и вводили крысам перорально ежедневно по 0,3 мл.

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 10 особей в каждой:

- группа NaCl+NaCl (контроль) получала внутривентриально 0,2 мл NaCl через день и 0,3 мл NaCl перорально ежедневно;
- группа NaCl+U-21 получала NaCl, как описано выше, и 0,3 мл U-21 перорально ежедневно;
- группа Pq+NaCl получала Pq в дозе 10 мг/кг через день и NaCl перорально ежедневно;
- группа Pq+U-21 получала Pq в дозе 10 мг/кг и U-21 согласно режиму введения.

Исследование двигательной активности проводили на следующий день после последней инъекции в тестах «открытое поле» (ОП) и «сужающаяся дорожка» (СД), которые позволяют оценить нарушения локомоции экспериментальных животных. При проведении теста ОП (установка изготовлена в мастерских ФГБНУ НЦН) оценивали величину пройденного экспериментальным животным пути за 3 мин. В тесте СД подсчитывали процент оступаний (соскальзываний) с верхней планки на нижнюю при проходе по всей длине установки («Открытая наука»), а также общее количество шагов. Регистрацию поведения экспериментальных животных осуществляли с помощью системы видеонаблюдения «Any-maze» («Stoelting Inc.»). По окончании данного этапа работы животные были декапитированы с целью проведения последующего морфологического исследования. Животных группы Pq+NaCl декапитировали по мере наступления у них агонального состояния.

Для морфологического исследования были взяты образцы тонкого кишечника животных из следующих экспериментальных групп: NaCl+NaCl ($n = 3$), Pq+NaCl ($n = 3$) и Pq+U-21 ($n = 3$). Образцы фиксировали 4% раствором формалина, пропитывали средой О.С.Т. («Tissue Tek») и готовили срезы толщиной 10 мкм на криостате «Tissue-Tek Cryo₃ Flex» («Sakura Finetek»). Для выявления тирозингидроксилазы (ТН) использовали поликлональные кроличьи антитела (1:500, «Sigma») и соответствующие вторичные антитела козы против иммуноглобулинов кролика, меченные флюорохромом CF488 (1:150, «Sigma»). В программе «ImageJ» («Wayne Rasband (NIH)») оценивали относительную площадь ТН+-структур (норадренергических нервных окончаний) в стенке кишечника, на поперечном срезе при увеличении объектива $\times 10$. Бокаловидные клетки кишечника выявляли, окрашивая срезы в 1% растворе альцианового синего на 3% уксусной кислоте. Число клеточек подсчитывали вручную на единицу длины ворсины при увеличении объектива $\times 40$. Для каждого измеренного показателя отбирали не менее 10 срезов с животного и не менее 50 полей зрения. Статистическую обработку проводили в программе «GraphPad Prism 7.0», для сравнения групп использовали дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным тестом Тьюки.

Результаты

Введение Pq в дозе 10 мг/кг привело к прогрессирующей гибели животных группы Pq+NaCl. Часть животных пала уже после 1-й инъекции Pq, далее количество павших животных нарастало, и после 6-й инъекции в данной группе животных не осталось (рис. 1).

Однако в группе Pq+U-21 выживаемость животных оказалась значительно выше — 60%. Количество крыс в этой группе сохранялось и после 2 последующих инъекций Pq; таким образом, животные этой группы получили 8 инъекций Pq и 15 доз пробиотика. Затем были проведены поведенческие тесты.

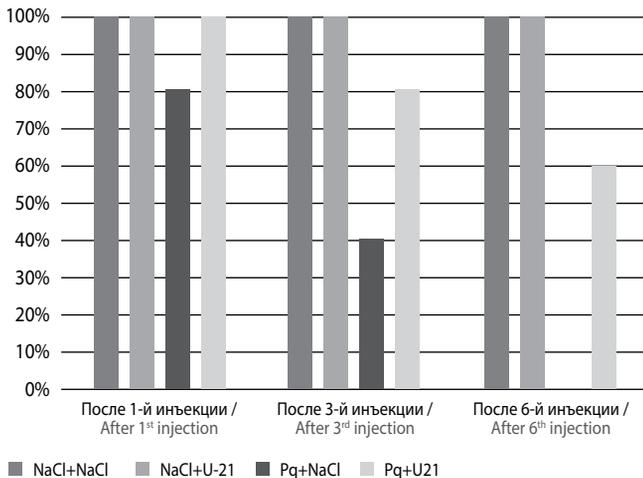


Рис. 1. Динамика выживаемости крыс экспериментальных групп

Fig. 1. Changes in the rat survival rate in experimental groups

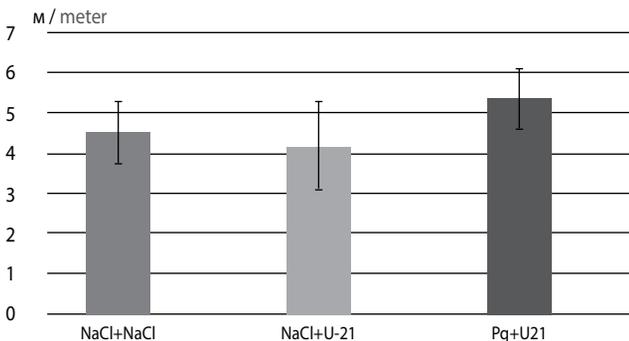


Рис. 2. Пройденная дистанция в тесте ОП

Fig. 2. Distance covered in the open field test

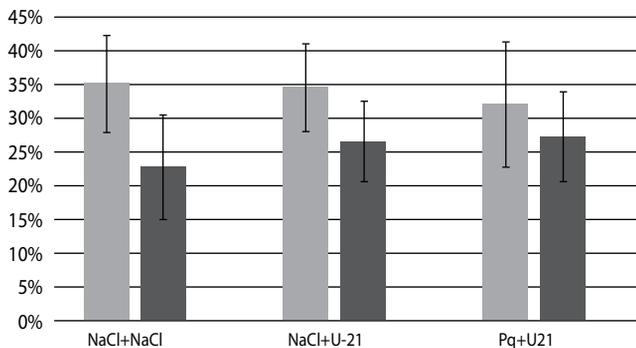


Рис. 3. Количество оступаний (в % от общего количества шагов) в тесте «сужающаяся дорожка».

Светлые столбики — соскальзывания левыми конечностями, темные — правыми

Fig. 3. Number of slips (% of total number of steps) on the narrowing beam walking test.

Light columns — number of slips with the left limbs, dark columns — the right limbs

Анализ двигательной активности экспериментальных крыс в ОП (рис. 2) и характера движений по СД (рис. 3) показал, что пероральный прием U-21 крысами группы NaCl+U-21 не вызвал изменений их двигательной активности по сравнению с контрольными животными. Однако более важным

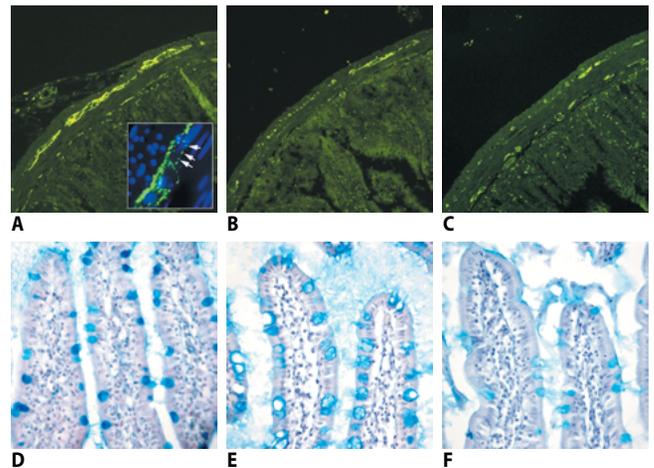


Рис. 4. Изменения в тонком кишечнике крыс.

А, В, С — иммунофлуоресцентное выявление TH⁺-волокон в нервных сплетениях тонкого кишечника (×10); на врезке показаны нервные окончания, оплетающие нейроны миентеральной ганглии, стрелками указано единичное волокно. D, E, F — окрашивание альциановым синим для выявления бокаловидных клеток (×40). A, D — NaCl+NaCl; B, E — Pq+NaCl; C, F — Pq+U-21

Fig. 4. Changes in the rat intestine.

А, В, С — immunofluorescent detection of TH⁺ fibres in the intestinal nerve plexuses (×10); the insert shows nerve endings that wrap around the myenteric ganglia neurons, arrows indicate the single fibre. D, E, F — alcian blue staining to identify the goblet cells (×40). A, D — NaCl+NaCl; B, E — Pq+NaCl; C, F — Pq+U-21

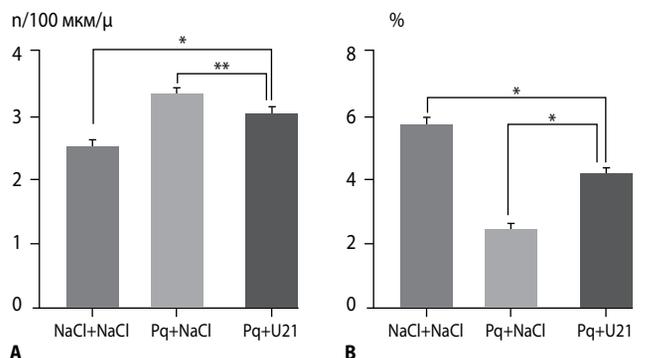


Рис. 5. Число бокаловидных клеток на единицу длины ворсин кишечника (А) и относительная площадь TH⁺-структур в стенке тонкой кишки (В).

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ по сравнению с NaCl+NaCl (ANOVA, апостериорный тест Тьюки)

Fig. 5. Number of goblet cells per unit length of intestinal villi (A) and the relative area of TH⁺ structures in the intestinal wall (B).

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ in comparison with NaCl+NaCl (ANOVA, post hoc Tukey test)

результатом следует считать отсутствие значимых различий двигательного поведения выживших животных (группа Pq+U-21) при сравнении с контрольной группой и группой NaCl+U-21. Ежедневное ветеринарное наблюдение показало, что животные оставшихся групп были активны, шерстный покров удерживался хорошо, порфириновых выделений из носа и глаз не наблюдалось, при взятии на руки вокабуляция и агрессия у крыс отсутствовали.

В ходе морфохимического исследования окрашивание на TH позволило выявить норадренергические нервные волокна в миентеральном и подслизистом сплетениях стенки кишечника (рис. 4А–С). По сравнению с контролем в обеих группах, получавших Pq, площадь TH⁺-нервных воло-

кон в сплетениях тонкого кишечника значимо снижалась (ANOVA, $F(2, 160) = 56,76$; $p < 0,001$), при этом в группе, получавшей U-21, площадь волокон была выше по сравнению с группой, получавшей Pq (рис. 5B).

Количество бокаловидных клеток в тонком кишечнике в группах, получавших Pq, было значимо выше (рис. 4D–F; рис. 5A) по сравнению с контролем (ANOVA, $F(2, 145) = 20,89$; $p < 0,001$). При этом в группе Pq+U21 выявили снижение количества бокаловидных клеток, хотя и не ярко выраженное.

Таким образом, в морфологическом исследовании выявлено снижение плотности норадренергических волокон и увеличение числа бокаловидных клеток в энтеральных нервных сплетениях. При этом TH⁺-волокна в стенке тонкого кишечника в группе, получавшей Pq+U-21, отличались большей сохранностью по сравнению с группой, получавшей Pq+NaCl.

Обсуждение

Нейродегенерация, связанная с БП, может начаться за несколько десятилетий до появления моторных нарушений [1, 26]. При этом дисфункция моторики проявляется у пациентов уже на достаточно далеко зашедшей стадии патологического процесса, когда содержание дофамина в стригатуме снижено на 80% по сравнению с нормой и остановить процесс нейродегенерации невозможно. Интересно, что компактная часть черной субстанции, дофаминергические нейроны которой гибнут при БП, может быть важна также для пищевого поведения [27].

Нарушение работы вегетативной нервной системы, регулирующей функционирование периферических органов, приводит к появлению разнообразных немоторных симптомов, характерных для клинической картины БП [28, 29]. Среди них наибольший интерес представляют симптомы, свидетельствующие о повреждении ЖКТ, поскольку они выявляются задолго до манифестации моторных нарушений — в тот момент, когда замедление процесса нейродегенерации представляется более вероятным. Известно, что агрегаты фосфорилированного белка α -синуклеина и в основном состоящие из них тельца Леви у пациентов с БП обнаруживаются не только в различных областях головного мозга, но и в вегетативных нервных сплетениях кишечника [30, 31]. Увеличение содержания α -синуклеина в структурах энтеральной нервной системы ассоциировано с повышением проницаемости кишечного эпителия, нарушением состава микробиоты и появлением признаков воспалительного процесса в кишечнике [32–35]. В частности, при изучении биопсийного материала прямой кишки выявлены воспаление и дисфункция интестинального барьера у пациентов с БП и, как следствие, накопление патологических форм α -синуклеина в подслизистых ганглиях и нервных волокнах [36]. Предполагается, что молекулы α -синуклеина из кишечника транспортируются в ЦНС по афферентным волокнам блуждающего нерва и впоследствии проявляют прионоподобные свойства [37]. Заметим, что хроническое воспаление в ЖКТ рассматривается как триггер не только для БП, но и других нейродегенеративных заболеваний [9, 10], однако пока не ясно, существует ли конкретный микробиологический фактор для каждого заболевания.

В работе на мышах, экспрессирующих α -синуклеин, показано, что микробиота пищеварительного тракта необ-

ходима для реализации моторных нарушений, активации микроглии и расширения зон накопления α -синуклеина в мозге [38]. Обнаружены свидетельства модуляции болезни постнатальной передачи сигналов между ЖКТ и головным мозгом. Так, пероральное введение некоторых микробных метаболитов кишечной флоры стерильным мышам вызывает у них воспаление в ЦНС и моторные симптомы паркинсонизма [38]. При этом, в зависимости от того, здоровый донор или пациент с БП были источниками биоматериала, выраженность двигательных нарушений может варьировать. Эти результаты говорят об участии бактерий пищеварительного тракта мышей в регуляции двигательных нарушений и позволяют предположить, что дисбиотические процессы у человека также играют роль в инициации и прогрессировании БП [38, 39].

Анализ путей коммуникации между кишечником и мозгом в многочисленных исследованиях выявил разнообразие механизмов влияния бактерий кишечника на центральные процессы [40, 41]:

- 1) микробиота способна синтезировать нейротрансмиттеры (ГАМК, норадреналин и дофамин);
- 2) она активирует иммунную систему, которая может играть ключевую роль в процессах старения мозга, развитии неврологических нарушений и нейродегенерации [42];
- 3) микрофлора производит метаболиты, включая короткоцепочечные жирные кислоты, которые необходимы для кишечника, иммунной системы и потенциально — для здоровья мозга [19, 43, 44];
- 4) микробиота кишечника и мозг связаны через блуждающий нерв и через регуляцию ключевых пищевых аминокислот, например, триптофана [37, 45].

Показано также, что фундаментальные процессы мозга, такие как миелинизация, нейрогенез у взрослых и активация микроглии, зависят от состава кишечной микробиоты [46, 47].

Таким образом, можно предположить, что устранение дисбиоза приведет, по меньшей мере, к ослаблению оксидативного повреждения и хронического воспаления в кишечнике [48]. Известно, что пробиотики — апатогенные для человека бактерии (чаще всего используются виды родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) — обладают антагонистической активностью в отношении патогенных и условно патогенных бактерий и обеспечивают восстановление нормальной микрофлоры. Терапевтический эффект пробиотиков наиболее выражен при их использовании для улучшения функционирования кишечника и стимулирования иммунной системы [49].

Еще в 1908 г. лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины, выдающийся отечественный иммунолог И.И. Мечников назвал *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* основным средством в борьбе против старения и самоотравления организма человека. Наша работа является начальным этапом исследования эффективности лиофильно высушенной культуры пробиотического штамма *Lactobacillus fermentum*. Штамм отобран как препарат, обладающий антиоксидантной активностью на модели трансгенных светящихся бактерий *E. coli* и при Pq-индуцированном оксидативном стрессе на модели нематоды *C. elegans*. Задачей исследования было установить первичные показатели, которые могли бы обосновывать возможность проведения дальнейших исследований препарата в контексте разработки превентивных стратегий при БП. Результаты работы пока-

зали высокую эффективность препарата, которая позволила резко повысить устойчивость экспериментальных крыс к действию «паркинсонического» нейротоксина Pq. При этом у животных не выявлено двигательных нарушений.

Гистологическое исследование продемонстрировало гиперплазию бокаловидных клеток в тонком кишечнике крыс, получавших Pq, что может быть как непосредственной адаптивной реакцией на действие токсина, так и ответом на изменения микробиоты в ЖКТ. Интересно, что сходные изменения были показаны на ротеноновой модели БП [50], хотя в исследовании с введением токсинов МРТР и 6-ОНДА, напротив, было выявлено снижение продукции слизи и показана стимуляция дофаминовыми D5-рецепторами бокаловидных клеток [51]. На моделях с

пероральным введением Pq [52, 53] ранее были показаны воспалительные изменения и накопление фосфорилированного α -синуклеина в энтеральной нервной системе, что согласуется с нашими данными о повреждении TH-содержащих волокон в миентеральном сплетении тонкого кишечника. Предварительные результаты, полученные в нашем исследовании, демонстрируют, что исследуемый препарат частично ослаблял изменения, вызываемые Pq.

Таким образом, в результате проведенной работы подтверждено, что фармабиотик на основе пробиотического штамма *L. fermentum* U-21 обладает высокой биологической активностью, в том числе на анимальных моделях паркинсонизма, что обосновывает дальнейшие расширенные исследования его эффектов.

Список литературы

1. Cacabelos R. Parkinson's disease: from pathogenesis to pharmacogenomics. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E551. DOI: 10.3390/ijms18030551. PMID: 28273839.
2. Potashkin J.A., Blume S.R., Runkle N.K. Limitations of animal models of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2010; 2011: 658083. DOI: 10.4061/2011/658083. PMID: 21209719.
3. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал* 2015; 4: 4–13.
4. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889–909. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00568-3. PMID: 12971891.
5. Müller T. Catechol-o-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2015; 75:157–174. DOI: 10.1007/s40265-014-0343-0. PMID: 25559423.
6. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181. PMID: 1564476.
7. Mink J.W. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 381–425. DOI: 10.1016/S0301-0082(96)00042-1. PMID: 9004351.
8. Milber J.M., Noorigian J.V., Morley J.F. et al. Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 79: 2307–2314. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318278fe32. PMID: 23152586.
9. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30: 350–358. DOI: 10.1002/mds.26069. PMID: 25476529.
10. Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A. et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1351–1360. DOI: 10.1002/mds.26307. PMID: 26179554.
11. Jackson A., Forsyth C.B., Shaikh M. et al. Diet in Parkinson's disease: critical role for the microbiome. *Front Neurol* 2019; 10: 1245. DOI: 10.3389/fneur.2019.01245. PMID: 31920905.
12. Leclair-Visonneau L., Neunlist M., Derkinderen P., Lebouvier T. The gut in Parkinson's disease: bottom-up, top-down, or neither? *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13777. DOI: 10.1111/nmo.13777. PMID: 31854093.
13. Petrov V.A., Saltykova I.V., Zhukova I.A. et al. Analysis of gut microbiota in patients with Parkinson's disease. *Bull Exp Biol Med* 2017; 162: 734–737. DOI: 10.1007/s10517-017-3700-7. PMID: 28429209.
14. Heiss C.N., Olofsson L.E. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *J Neuroendocrinol* 2019; 31: e12684. DOI: 10.1111/jne.12684. PMID: 30614568.
15. Dutta S.K., Verma S., Jain V. et al. Parkinson's disease: the emerging role of gut dysbiosis, antibiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 363–376. DOI: 10.5056/jnm19044. PMID: 31327219.
16. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
17. Tulisiak C.T., Mercado G., Peelaerts W. et al. Can infections trigger alpha-synucleinopathies? *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 168: 299–322. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.002. PMID: 31699323.
18. Endres K., Schäfer K.H. Influence of commensal microbiota on the enteric nervous system and its role in neurodegenerative diseases. *J Innate Immun* 2018; 10: 172–180. DOI: 10.1159/000488629. PMID: 29742516.
19. Yunes R.A., Poluektova E.U., Vasileva E.V. et al. A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019. DOI: 10.1007/s12602-019-09601-1. PMID: 31677091.
20. Meredith G.E., Sonsalla P., Chesselet M.F. Animal models of Parkinson's disease progression. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 385–398. DOI: 10.1007/s00401-008-0350-x. PMID: 18273623.

References

1. Cacabelos R. Parkinson's disease: from pathogenesis to pharmacogenomics. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E551. DOI: 10.3390/ijms18030551. PMID: 28273839.
2. Potashkin J.A., Blume S.R., Runkle N.K. Limitations of animal models of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2010; 2011: 658083. DOI: 10.4061/2011/658083. PMID: 21209719.
3. Illarioshkin S.N. [Modern ideas about the etiology of Parkinson's disease]. *Neurologicheskiy zhurnal* 2015; 4: 4–13. (In Russ.)
4. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889–909. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00568-3. PMID: 12971891.
5. Müller T. Catechol-o-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2015; 75:157–174. DOI: 10.1007/s40265-014-0343-0. PMID: 25559423.
6. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181. PMID: 1564476.
7. Mink J.W. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 381–425. DOI: 10.1016/S0301-0082(96)00042-1. PMID: 9004351.
8. Milber J.M., Noorigian J.V., Morley J.F. et al. Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 79: 2307–2314. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318278fe32. PMID: 23152586.
9. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30: 350–358. DOI: 10.1002/mds.26069. PMID: 25476529.
10. Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A. et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1351–1360. DOI: 10.1002/mds.26307. PMID: 26179554.
11. Jackson A., Forsyth C.B., Shaikh M. et al. Diet in Parkinson's disease: critical role for the microbiome. *Front Neurol* 2019; 10: 1245. DOI: 10.3389/fneur.2019.01245. PMID: 31920905.
12. Leclair-Visonneau L., Neunlist M., Derkinderen P., Lebouvier T. The gut in Parkinson's disease: bottom-up, top-down, or neither? *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13777. DOI: 10.1111/nmo.13777. PMID: 31854093.
13. Petrov V.A., Saltykova I.V., Zhukova I.A. et al. Analysis of gut microbiota in patients with Parkinson's disease. *Bull Exp Biol Med* 2017; 162: 734–737. DOI: 10.1007/s10517-017-3700-7. PMID: 28429209.
14. Heiss C.N., Olofsson L.E. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *J Neuroendocrinol* 2019; 31: e12684. DOI: 10.1111/jne.12684. PMID: 30614568.
15. Dutta S.K., Verma S., Jain V. et al. Parkinson's disease: the emerging role of gut dysbiosis, antibiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 363–376. DOI: 10.5056/jnm19044. PMID: 31327219.
16. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
17. Tulisiak C.T., Mercado G., Peelaerts W. et al. Can infections trigger alpha-synucleinopathies? *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 168: 299–322. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.002. PMID: 31699323.
18. Endres K., Schäfer K.H. Influence of commensal microbiota on the enteric nervous system and its role in neurodegenerative diseases. *J Innate Immun* 2018; 10: 172–180. DOI: 10.1159/000488629. PMID: 29742516.
19. Yunes R.A., Poluektova E.U., Vasileva E.V. et al. A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019. DOI: 10.1007/s12602-019-09601-1. PMID: 31677091.
20. Meredith G.E., Sonsalla P., Chesselet M.F. Animal models of Parkinson's disease progression. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 385–398. DOI: 10.1007/s00401-008-0350-x. PMID: 18273623.

21. Fahim M.A., Shehab S., Nemmar A. et al. Daily subacute paraquat exposure decreases muscle function and substantia nigra dopamine level. *Physiol Res* 2013; 62: 313–321. PMID: 23489189.
22. Marsova M.V., Abilev S.K., Poluektova E.U., Danilenko V.N. A bioluminescent test system reveals valuable antioxidant properties of lactobacillus strains from human microbiota. *World J Microbiol Biotechnol* 2018; 34: 27. DOI: 10.1007/s11274-018-2410-2. PMID: 29344877.
23. Даниленко В.Н., Марсова М.В., Полуэктова Е.У. и др. Штамм *Lactobacillus fermentum* U-21, продуцирующий комплекс биологически активных веществ, осуществляющих нейтрализацию супероксид-аниона, индуцируемого химическими агентами. Патент № 2705250 от 05.02.2018.
24. Attia H.N., Maklad Y.A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on paraquat-induced Parkinson's disease in experimental animals. *Behav Pharmacol* 2018; 29: 79–86. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000342. PMID: 28902670.
25. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В.Грачева. М., 2010. 358 с.
26. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н. и др. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 6(2): 3–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10.
27. Robinson S., Rainwater A.J., Hnasko T.S., Palmiter R.D. Viral restoration of dopamine signaling to the dorsal striatum restores instrumental conditioning to dopamine-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191: 567–578. DOI: 10.1007/s00213-006-0579-9. PMID: 17093978.
28. Siderowf A., Lang A.E. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* 2012; 27: 608–616. DOI: 10.1002/mds.24954. PMID: 22508279.
29. Klingelhoefer L, Reichmann H. The gut and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 134: 787–809. DOI: 10.1016/bs.im.2017.05.027. PMID: 28805583.
30. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67–72. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.11.012. PMID: 16330147.
31. Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I. et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689–702. DOI: 10.1007/s00401-010-0664-3. PMID: 20306269.
32. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6: e28032. DOI: 10.1371/journal.pone.0028032. PMID: 22145021.
33. O'Donovan S.M., Crowley E.K., Brown J.R. et al. Nigral overexpression of α -synuclein in a rat Parkinson's disease model indicates alterations in the enteric nervous system and the gut microbiome. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13726. DOI: 10.1111/nmo.13726. PMID: 31576631.
34. Campos-Acuña J., Elgueta D., Pacheco R. T-cell-driven inflammation as a mediator of the gut-brain axis involved in Parkinson's disease. *Front Immunol* 2019; 10: 239. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00239. PMID: 30828335.
35. Sharma S., Awasthi A., Singh S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: Pathological highlight to management. *Neurosci Lett* 2019; 712: 134516. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134516. PMID: 31560998.
36. Barrenschee M., Zorenkov D., Böttner M. et al. Distinct pattern of enteric phospho-alpha-synuclein aggregates and gene expression profiles in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5: 1. DOI: 10.1186/s40478-016-0408-2. PMID: 28057070.
37. Breen D.P., Halliday G.M., Lang A.E. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: vagal highway or dead end? *Mov Disord* 2019; 34: 307–316. DOI: 10.1002/mds.27556. PMID: 30653258.
38. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016; 167: 1469–1480.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018. PMID: 27912057.
39. Borghammer P., Van Den Berge N. Brain-first versus gut-first Parkinson's disease: a hypothesis. *J Parkinsons Dis* 2019; 9: S281–S295. DOI: 10.3233/JPD-191721. PMID: 31498132.
40. Westfall S., Lomis N., Kahouli I. et al. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 3769–3787. DOI: 10.1007/s00018-017-2550-9. PMID: 28643167.
41. Fung T.C. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis* 2019; 136: 104714. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104714. PMID: 31846737.
42. Zheng W., He R., Yan Z. et al. Regulation of immune-driven pathogenesis in Parkinson's disease by gut microbiota. *Brain Behav Immun* 2020; S0889–S1591(19)30526–4. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.01.009. PMID: 31931152.
43. Dinan T.G., Cryan J.F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017; 595: 489–503. DOI: 10.1113/JP273106. PMID: 27641441.
44. Sadler R., Cramer J.V., Heindl S. et al. Short-chain fatty acids improve post-stroke recovery via immunological mechanisms. *J Neurosci* 2019; 40: 1162–1173. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1359-19.2019. PMID: 31889008.
45. Musgrove R.E., Helwig M., Bae E.J. et al. Oxidative stress in vagal neurons promotes parkinsonian pathology and intercellular α -synuclein transfer. *J Clin Invest* 2019; 130: 3738–3753. DOI: 10.1172/JCI127330. PMID: 31194700.
21. Fahim M.A., Shehab S., Nemmar A. et al. Daily subacute paraquat exposure decreases muscle function and substantia nigra dopamine level. *Physiol Res* 2013; 62: 313–321. PMID: 23489189.
22. Marsova M.V., Abilev S.K., Poluektova E.U., Danilenko V.N. A bioluminescent test system reveals valuable antioxidant properties of lactobacillus strains from human microbiota. *World J Microbiol Biotechnol* 2018; 34: 27. DOI: 10.1007/s11274-018-2410-2. PMID: 29344877.
23. Danilenko V.N., Marsova M.V., Poluektova E.U. et al. The strain *Lactobacillus fermentum* U-21, producing a complex of biologically active substances that neutralize the superoxide anion induced by chemical agents. Patent No. 2705250 dated 05.02.2018. (In Russ.)
24. Attia H.N., Maklad Y.A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on paraquat-induced Parkinson's disease in experimental animals. *Behav Pharmacol* 2018; 29: 79–86. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000342. PMID: 28902670.
25. Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. (eds.) [Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Moscow, 2010. 358 p. (In Russ.)
26. Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Bisaga G.N. et al. [The modern concept of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and the treatment strategy]. *S.S. Korsakov zhurnal neurologii i psikiatrii* 2017; 6(2): 3–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10. (In Russ.)
27. Robinson S., Rainwater A.J., Hnasko T.S., Palmiter R.D. Viral restoration of dopamine signaling to the dorsal striatum restores instrumental conditioning to dopamine-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191: 567–578. DOI: 10.1007/s00213-006-0579-9. PMID: 17093978.
28. Siderowf A., Lang A.E. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* 2012; 27: 608–616. DOI: 10.1002/mds.24954. PMID: 22508279.
29. Klingelhoefer L, Reichmann H. The gut and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 134: 787–809. DOI: 10.1016/bs.im.2017.05.027. PMID: 28805583.
30. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67–72. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.11.012. PMID: 16330147.
31. Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I. et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689–702. DOI: 10.1007/s00401-010-0664-3. PMID: 20306269.
32. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6: e28032. DOI: 10.1371/journal.pone.0028032. PMID: 22145021.
33. O'Donovan S.M., Crowley E.K., Brown J.R. et al. Nigral overexpression of α -synuclein in a rat Parkinson's disease model indicates alterations in the enteric nervous system and the gut microbiome. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13726. DOI: 10.1111/nmo.13726. PMID: 31576631.
34. Campos-Acuña J., Elgueta D., Pacheco R. T-cell-driven inflammation as a mediator of the gut-brain axis involved in Parkinson's disease. *Front Immunol* 2019; 10: 239. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00239. PMID: 30828335.
35. Sharma S., Awasthi A., Singh S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: Pathological highlight to management. *Neurosci Lett* 2019; 712: 134516. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134516. PMID: 31560998.
36. Barrenschee M., Zorenkov D., Böttner M. et al. Distinct pattern of enteric phospho-alpha-synuclein aggregates and gene expression profiles in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5: 1. DOI: 10.1186/s40478-016-0408-2. PMID: 28057070.
37. Breen D.P., Halliday G.M., Lang A.E. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: vagal highway or dead end? *Mov Disord* 2019; 34: 307–316. DOI: 10.1002/mds.27556. PMID: 30653258.
38. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016; 167: 1469–1480.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018. PMID: 27912057.
39. Borghammer P., Van Den Berge N. Brain-first versus gut-first Parkinson's disease: a hypothesis. *J Parkinsons Dis* 2019; 9: S281–S295. DOI: 10.3233/JPD-191721. PMID: 31498132.
40. Westfall S., Lomis N., Kahouli I. et al. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 3769–3787. DOI: 10.1007/s00018-017-2550-9. PMID: 28643167.
41. Fung T.C. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis* 2019; 136: 104714. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104714. PMID: 31846737.
42. Zheng W., He R., Yan Z. et al. Regulation of immune-driven pathogenesis in Parkinson's disease by gut microbiota. *Brain Behav Immun* 2020; S0889–S1591(19)30526–4. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.01.009. PMID: 31931152.
43. Dinan T.G., Cryan J.F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017; 595: 489–503. DOI: 10.1113/JP273106. PMID: 27641441.
44. Sadler R., Cramer J.V., Heindl S. et al. Short-chain fatty acids improve post-stroke recovery via immunological mechanisms. *J Neurosci* 2019; 40: 1162–1173. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1359-19.2019. PMID: 31889008.
45. Musgrove R.E., Helwig M., Bae E.J. et al. Oxidative stress in vagal neurons promotes parkinsonian pathology and intercellular α -synuclein transfer. *J Clin Invest* 2019; 130: 3738–3753. DOI: 10.1172/JCI127330. PMID: 31194700.

46. Luczynski P., McVey Neufeld K.A., Oriach C.S. et al. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: 11–17. DOI: 10.1093/ijnp/pyw020. PMID: 26912607.
47. Cerdó T., Diéguez E., Campoy C. Impact of gut microbiota on neurogenesis and neurological diseases during infancy. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 18: 33–37. DOI: 10.1016/j.coph.2019.11.006. PMID: 31864102.
48. Lombardi V.C., De Meirleir K.L., Subramanian K. et al. Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J Nutr Biochem* 2018; 61: 1–16. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.004. PMID: 29886183.
49. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А., Габрусская Т.В. Пробиотики: клинические и диетологические аспекты применения. *Педиатрия* 2010; 89(3): 84–90.
50. Johnson M.E., Stringer A., Bobrovskaya L. Rotenone induces gastrointestinal pathology and microbiota alterations in a rat model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2018; 65: 174–185. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.02.013. PMID: 29471018.
51. Li Y., Zhang Y., Zhang X.L. et al. Dopamine promotes colonic mucus secretion through dopamine D 5 receptor in rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019; 316: C393–C403. DOI: 10.1152/ajpcell.00261.2017. PMID: 30624983.
52. Naudet N., Antier E., Gaillard D. et al. Oral exposure to paraquat triggers earlier expression of phosphorylated α -synuclein in the enteric nervous system of A53T mutant human α -synuclein transgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 76: 1046–1057. DOI: 10.1093/jnen/nlx092. PMID: 29040593.
53. Anselmi L., Bove C., Coleman F.H. et al. Ingestion of subthreshold doses of environmental toxins induces ascending Parkinsonism in the rat. *NPJ Parkinsons Disease* 2018; 4: 30. DOI: 10.1038/s41531-018-0066-0. PMID: 30302391.

46. Luczynski P., McVey Neufeld K.A., Oriach C.S. et al. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: 11–17. DOI: 10.1093/ijnp/pyw020. PMID: 26912607.
47. Cerdó T., Diéguez E., Campoy C. Impact of gut microbiota on neurogenesis and neurological diseases during infancy. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 18: 33–37. DOI: 10.1016/j.coph.2019.11.006. PMID: 31864102.
48. Lombardi V.C., De Meirleir K.L., Subramanian K. et al. Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J Nutr Biochem* 2018; 61: 1–16. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.004. PMID: 29886183.
49. Bulatova E.M., Bogdanova N.M., Lobanova E.A., Gabrusskaya T.V. [Probiotics: clinical and nutritional aspects of the application]. *Pediatriya* 2010; 89(3): 84–90. (In Russ.)
50. Johnson M.E., Stringer A., Bobrovskaya L. Rotenone induces gastrointestinal pathology and microbiota alterations in a rat model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2018; 65: 174–185. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.02.013. PMID: 29471018.
51. Li Y., Zhang Y., Zhang X.L. et al. Dopamine promotes colonic mucus secretion through dopamine D 5 receptor in rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019; 316: C393–C403. DOI: 10.1152/ajpcell.00261.2017. PMID: 30624983.
52. Naudet N., Antier E., Gaillard D. et al. Oral exposure to paraquat triggers earlier expression of phosphorylated α -synuclein in the enteric nervous system of A53T mutant human α -synuclein transgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 76: 1046–1057. DOI: 10.1093/jnen/nlx092. PMID: 29040593.
53. Anselmi L., Bove C., Coleman F.H. et al. Ingestion of subthreshold doses of environmental toxins induces ascending Parkinsonism in the rat. *NPJ Parkinsons Disease* 2018; 4: 30. DOI: 10.1038/s41531-018-0066-0. PMID: 30302391.

Информация об авторах

Даниленко Валерий Николаевич, д.б.н., проф., зав. лаб. генетики микроорганизмов, зав. отделом генетических основ биотехнологии Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия
 Ставровская Алла Вадимовна, к.б.н., зав. лаб. экспериментальной патологии нервной системы ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Воронков Дмитрий Николаевич, к.б.н., с.н.с. лаб. функциональной морфологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Гуцина Анастасия Сергеевна, н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Марсова Мария Викторовна, м.н.с. лаб. генетики микроорганизмов отдела генетических основ биотехнологии Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия
 Ямщикова Нина Гавриловна, к.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Ольшанский Артем Сергеевич, к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Иванов М.В., м.н.с. лаб. нейроморфологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors

Valery N. Danilenko, D. Sci. (Biol.), Prof., Head, Laboratory of bacterial genetics, Head, Department of Genetics and Biotechnology, Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
 Alla V. Stavrovskaya, PhD (Biol.), Head of Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 Dmitriy N. Voronkov, PhD (Biol.), senior researcher, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 Anastasiya S. Gushchina, researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 Maria V. Marsova, junior researcher, Laboratory of bacterial genetics, Department of Genetics and Biotechnology, Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
 Nina G. Yamshchikova, PhD (Biol.), leading researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 Artyem S. Olshansky, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 M.V. Ivanov, junior researcher, Laboratory of neuromorphology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
 Sergey N. Illarionov, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Роль длинных некодирующих РНК в ишемическом инсульте

Л.Б. Новикова¹, И.Ф. Гареев¹, А.А. Раскуражев², О.А. Бейлерли³, Г.М. Минибаева¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

³ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи», Уфа, Россия

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из ведущих причин смерти и инвалидности. Последствия ИИ проявляются глубокой и стойкой неврологической симптоматикой. Используемые в настоящее время методы лечения ИИ оказались недостаточными, отчасти из-за неполного понимания молекулярных механизмов при ИИ. Длинные некодирующие РНК (длРНК) имеют длину более 200 нуклеотидов и контролируют транскрипцию, трансляцию, регуляцию экспрессии генов, регуляцию клеточного цикла, апоптоз, пролиферацию и дифференцировку клеток. длРНК играют непосредственную роль в патогенезе многих заболеваний человека, включая ИИ. длРНК обнаруживаются в биологических жидкостях человека: крови, моче, спинномозговой жидкости и слюне. Профиль экспрессии таких циркулирующих длРНК представляет собой определенную часть клеток, в которых они модифицируются и секретируются в соответствии с физиологическими или патологическими состояниями этих клеток. Благодаря своим различным формам транспорта из клеток в биологические жидкости человека в составе экзосом или липосом длРНК защищены от воздействия РНКаз и остаются в стабильной форме. В связи с этим циркулирующие длРНК рассматриваются как новые биомаркеры, представляющие интерес при многих заболеваниях, включая ИИ. Вероятно, длРНК имеет потенциал для использования в терапии, диагностике и прогнозировании ИИ.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК; ишемический инсульт; патогенез; терапия; биомаркеры.

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

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

Адрес для корреспонденции: 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». E-mail: novicova@inbox.ru. Новикова Л.Б.

Для цитирования: Новикова Л.Б., Гареев И.Ф., Раскуражев А.А., Бейлерли О.А., Минибаева Г.М. Роль длинных некодирующих РНК в ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 70–77.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.8

Поступила 10.06.2019 / Принята в печать 16.12.2019

The role of long noncoding RNA in ischaemic stroke

Lilia B. Novikova¹, Ilgiz F. Gareev¹, Anton A. Raskurazhev², Ozal A. Beylerli³, Guzel M. Minibaeva¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

³Emergency Medical Care Hospital, Ufa, Russia

Ischaemic stroke (IS) is one of the leading causes of death and disability in the world. The consequences of IS manifest as severe and persistent neurological symptoms. The currently used methods for the management of IS are insufficient, partly because of incomplete understanding of the molecular mechanisms that occur in IS. Long noncoding RNA (lncRNAs) are noncoding RNAs that are longer than 200 nucleotides. It has been shown that lncRNAs control many processes: transcription, translation, regulation of gene expression, cell cycle regulation, apoptosis, cell proliferation, and differentiation. There is plenty of evidence that lncRNAs play a direct role in the pathogenesis of many human diseases, including IS. lncRNAs are found in the human bodily fluids, such as blood, urine, cerebrospinal fluid, and saliva. The expression profile of these circulating lncRNAs consists of a certain part of the cells, where they are modified and secreted in accordance with the physiological and pathological status of those cells. Due to their various ways of transport from cells into bodily fluids within exosomes or liposomes, lncRNAs are protected from the effect of RNases and remain in a stable form. Because of this, circulating lncRNAs are considered as novel biomarkers, which are of interest in many diseases, including IS. It likely appears that lncRNAs have the potential to be used in the diagnosis, management, and prevention of IS.

Keywords: long noncoding RNA; ischaemic stroke; pathogenesis; management; biomarkers.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Ufa, Lenina str., 3. Bashkir State Medical University. E-mail: novicova@inbox.ru. Novikova L.B.

For citation: Novikova L.B., Gareev I.F., Raskurazhev A.A., Beylerli O.A., Minibaeva G.M. [The role of long noncoding RNA in ischaemic stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 70–77. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.8

Received 10.06.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из основных причин инвалидности и смертности [1]. Основной причиной ИИ (вне зависимости от патогенетического подтипа) служит нарушение кровоснабжения головного мозга, вызывающее дефицит кислорода и питательных веществ и приводящее к повреждению головного мозга. Стойкий неврологический дефицит после ИИ в значительной степени ложится социально-экономическим бременем как на пациента, так и на общество [2]. Используемые в настоящее время методы лечения и профилактики ИИ, несмотря на значительные достижения в этой области за прошедшие несколько десятилетий, оказались недостаточно эффективными, отчасти из-за неполного понимания патологических молекулярных механизмов, вовлеченных в этот процесс.

Ведется поиск новых, эффективных диагностических и прогностических модальностей, отражающих течение ишемических цереброваскулярных заболеваний. К одним из наиболее интенсивно изучаемых в последнее время биомаркеров относятся длинные некодирующие РНК (длРНК) — класс некодирующих РНК длиной более 200 нуклеотидов. длРНК играют регуляторную роль в различных биологических процессах, таких как апоптоз, клеточный цикл, пролиферация, дифференцировка клеток и др. [3]. Все большее число исследований продемонстрировало непосредственную роль длРНК в патогенезе различных заболеваний человека, включая опухоли, воспалительные, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания иммунной системы [4, 5]. Серьезный интерес представляют исследования, описывающие роль длРНК в патогенезе ИИ — комплексной, многофакторной патологии со значимой гетерогенностью этиологического характера [6]. Патогенез ИИ включает (в числе прочего) эндотелиальную дисфункцию и изменения стенки церебральных сосудов под влиянием артериальной гипертензии и атеросклероза, которые являются известными факторами риска развития ИИ [7, 8]. При атеросклерозе и артериальной гипертензии происходит aberrantная экспрессия длРНК путем передачи сигналов определенным микроРНК или белкам, где длРНК участвуют в таких процессах, как фенотипическое изменение сосудистых гладкомышечных клеток, воспаление, повреждение внеклеточного матрикса клеток, эндотелиальная дисфункция, некроз клеток и производство активных форм кислорода (табл. 1) [9–15].

Развитие ИИ включает в себя многочисленные молекулярные процессы, которые включают воспаление, нарушение функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), отек головного мозга и гибель нейронов, где длРНК могут играть непосредственную роль [1, 2]. В данной работе будут рассмотрены исследования, касающиеся длРНК и ИИ, сделана попытка объяснить сложную связь между ними. Также будет обсужден клинический потенциал длРНК для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий по отношению к ИИ.

длРНК и ишемический инсульт

Согни aberrantly экспрессируемых длРНК были идентифицированы с использованием таких методов, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени, микрочипирование или секвенирование нового поколения (NGS), у пациентов с ИИ *in vitro* и *in vivo* [3, 16]. В табл. 2 представлены длРНК, влияющие на такие фундаментальные процессы патогенеза ИИ, как гибель клеток, нарушение функции ГЭБ, воспаление и активация микроглии [17–23].

длРНК и ангиогенез

Ангиогенез — процесс формирования новых сосудов из существующих, играет важную роль в ремоделировании сосудов и функциональном восстановлении после ИИ. Ангиогенез контролируется многими ключевыми ангиогенными факторами, такими как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), в головном мозге. Церебральная неоваскуляризация может вызывать усиление мозгового кровотока, что в итоге увеличивает количество кислорода и питательных веществ, доставляемых в зону ишемизированной ткани [24]. Индуцирование ангиогенеза с помощью различных методов лечения, направленных на ангиогенные факторы, представляется полезным подходом в терапии пациентов с ИИ [25]. Данные последних исследований продемонстрировали, что длРНК являются важными регуляторами ангиогенеза [26, 27].

VEGF является одним из наиболее изученных проангиогенных факторов, который играет важную роль в ангиогенезе, и экспрессия которого увеличивается в тканях головного мозга после ИИ [25]. Изучение механизмов, участвующих в регуляции VEGF после ИИ, имеет важное значение для разработки новых методов лечения. L. Li и соавт. [26] в работе с моделью ИИ *in vivo*, а именно проводя окклюзию средней мозговой артерии (ОСМА) у крыс, показали, что уровень экспрессии miR-153-3p снижается, тогда как индуцируемый гипоксией фактор-1α (HIF-1α) и его нижестоящие мишени (VEGF-A и Notch1) активируются в зоне ишемии. Также было замечено, что гипоксия индуцирует экспрессию длРНК HIF1A. Показано, что HIF1A-AS2 способствует ангиогенезу при гипоксии посредством активации сигнального пути HIF-1α–VEGFA–Notch1 путем ингибирования miR-153-3p в эндотелиальных клетках пупочной вены человека [26].

R. Zhan и соавт. [27] обнаружили, что экспрессия длРНК Maternally expressed gene 3 (*MEG3*) и NADPH-оксидазы 4 (NOX4) в эндотелиальных клетках головного мозга крысы повышается после кислородно-глюкозной депривации/реперфузии. Уменьшение экспрессии *MEG3* защищает эндотелиальные клетки микрососудистой сети головного мозга от индуцированного кислородно-глюкозной депривацией/реперфузией апоптоза за счет снижения экспрессии NOX4 и p53 и снижения уровня внутриклеточных активных форм кислорода. Уменьшение экспрессии *MEG3* также усиливает

Таблица 1. длРНК, вовлеченные в развитие атеросклероза и гипертонической болезни, и их регуляторные механизмы
Table 1. lncRNAs involved in the development of atherosclerosis and hypertensive disease, and their regulatory mechanisms

длРНК / lncRNA	Мишень / Target	Фактор риска / Risk factor	Экспрессия / Expression	Биологическая функция / Biological function	Источник литературы / Reference source
LEF1-AS1	miR-544a/PTEN axis	Атеросклероз / Atherosclerosis	Повышена / Elevated	Пролиферация и миграция СГМК / Proliferation and migration of vascular smooth muscle cells	9
430945	ROR2/RhoA	Атеросклероз / Atherosclerosis	Повышена / Elevated	Пролиферация и миграция СГМК / Proliferation and migration of vascular smooth muscle cells	10
ATB	TGF-β1, caspase-3	Атеросклероз / Atherosclerosis	Повышена / Elevated	Апоптоз и ингибирование пролиферации ЭК / Apoptosis and inhibition of EC proliferation	11
AF131217.1	miR-128-3p/KLF4 axis	Атеросклероз / Atherosclerosis	Снижена / Reduced	Уменьшение воспаления на поверхности эндотелия / Reduced inflammation on the endothelial surface	12
AK094457	PPARγ	Гипертония / Hypertension	Повышена / Elevated	Способствует ангиотензин-II-индуцированной гипертонии и эндотелиальной дисфункции / Enhances angiotensin II-induced hypertension and endothelial dysfunction	13
MALAT1	Notch-1	Гипертония / Hypertension	Снижена / Reduced	Снижение относительной экспрессии факторов, связанных с воспалением, эндотелиальной дисфункцией и окислительным стрессом; подавление апоптоза ЭК / Reduction of inflammation-related relative factor expression, endothelial dysfunction and oxidative stress; suppression of EC apoptosis	14
MRAK048635_P1	Cyclin D1/E, CDK2/4, p-Rb, caspase3, PARP, α-SMA, calponin	Гипертония / Hypertension	Снижена / Reduced	Индукцирует фенотипическое изменение СГМК с сократительного на секреторный фенотип. Способствует пролиферации, миграции и подавляет апоптоз СГМК / Induces phenotypic changes of VSMC from the contractile to the secretory phenotype. Enhances proliferation and migration, suppresses VSMC apoptosis	15

Примечание. TGF-β1 — трансформирующий фактор роста-β1; PPARγ, — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами; PTEN — гомолог фосфатазы и тензина; ROR2 — нейротрофический тирозинкиназы, связанный с рецептором 2; RhoA — член семейства Ras homolog A; KLF4 — Круппель-подобный фактор 4; Cyclin D1/E — циклин D1/E; CDK2/4 — циклинзависимая киназа 2/4; p-Rb — белок ретинобластомы; PARP — поли (ADP-рибоза) полимеразы; α-SMA — α-гладкомышечный актин; Notch-1 — Notch гомолог 1, связанный с транслокацией; СГМК — сосудистые гладкомышечные клетки; ЭК — эндотелиальные клетки; miR — микроРНК.

Note. TGF-β1 — transforming growth factor β1; PPARγ — peroxisome proliferator-activated receptors; PTEN — phosphatase and tensin homolog; ROR2 — receptor 2-related neurotrophic tyrosine kinase; RhoA — Ras homolog family member A; KLF4 — Kruppel-like factor 4; CDK2/4 — cyclin-dependent kinase 2/4; p-Rb — retinoblastoma protein; PARP — poly (ADP-ribose) polymerase; α-SMA — α-smooth muscle actin; Notch-1 — Notch homolog 1, translocation-associated; VSMC — vascular smooth muscle cells; EC — endothelial cells; miR — microRNA.

Таблица 2. длРНК, вовлеченные в патогенез ИИ

Table 2. lncRNAs involved in ischaemic stroke pathogenesis

длРНК / lncRNA	Процесс / Process	Мишень / Target	Экспрессия / Expression	Функция / Function	Модель исследования / Study model	Источник литературы / Reference source
MEG3	Апоптоз, некроз и воспаление / Apoptosis, necrosis and inflammation	miR-485, AIM2	Повышена / Elevated	Способствует гибели нейронов клеток, апоптозу и инфаркту. Стимуляция воспалительного процесса / Assists with neuronal cell death, apoptosis and infarction. Stimulation of the inflammatory process	ОСМА/реперфузия (<i>in vivo</i>), КГД (<i>in vitro</i>) / MCAO model/ Reperfusion (<i>in vivo</i>), OGD (<i>in vitro</i>)	17
H19	Апоптоз и некроз / Apoptosis and necrosis	miR-19a, Id2	Повышена / Elevated	Способствует апоптозу нейронов и инфаркту / Enhances neuronal apoptosis and infarction	ОСМА/реперфузия (<i>in vivo</i>), КГД (<i>in vitro</i>) / MCAO model/ Reperfusion (<i>in vivo</i>), OGD (<i>in vitro</i>)	18
NEAT1	Воспаление / Inflammation	Wnt/ β -catenin сигнальный путь	Повышена / Elevated	Активация микроглии и стимуляция воспалительного процесса / Microglial activation and stimulation of the inflammatory process	КГД/реперфузия (<i>in vitro</i>) / OGD/reperfusion (<i>in vitro</i>)	19
SNHG1	Нарушение функции ГЭБ, отек головного мозга, апоптоз / Impaired BBB function, cerebral oedema, apoptosis	miR-338, HIF-1 α	Повышена / Elevated	Увеличивает жизнеспособность и ингибирование апоптоза ЭК. Способствует уменьшению проницаемости ГЭБ и отека головного мозга / Increases survivability and inhibits EC apoptosis. Helps to reduce BBB permeability and cerebral oedema	КГД (<i>in vitro</i>) / OGD (<i>in vitro</i>)	20
НОТТИР	Апоптоз и углеводный обмен / Apoptosis and carbohydrate metabolism	miR-143/hexokinase 2 сигнальный путь	Повышена / Elevated	Увеличивает жизнеспособность и ингибирование апоптоза нейронов. Способствует пролиферации нейронов. Стимулирует гликолитические процессы / Increases survivability and inhibits neuronal apoptosis. Assists neuronal proliferation. Stimulates glycolytic processes	ОСМА (<i>in vivo</i>), КГД (<i>in vitro</i>) / MCAO (<i>in vivo</i>), OGD (<i>in vitro</i>)	21
LOC102640519	Нарушение функции ГЭБ и отек головного мозга / Impaired BBB function and cerebral oedema	HOXC13, ZO-1, VEGF	Повышена / Elevated	Способствует увеличению проницаемости ГЭБ и отеку головного мозга / Helps to increase BBB permeability and cerebral oedema	ОСМА (<i>in vivo</i>), КГД/реперфузия (<i>in vitro</i>) / MCAO (<i>in vivo</i>), OGD/reperfusion (<i>in vitro</i>)	22
Gm4419	Воспаление / Inflammation	NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-6	Повышена / Elevated	Активация микроглии и стимуляция воспалительного процесса / Microglial activation and stimulation of the inflammatory process	КГД/реперфузия / OGD/reperfusion	23

Примечание: MEG3 — матерински выраженный ген 3; NEAT1 — обильно обогащенный ядерный транскрипт 1; SNHG1 — малая ядрышковая РНК множества гена 1; НОТТИР — HOXA-дистальная транскрипция антисмысловой РНК; miR — микроРНК; AIM2 — отсутствующий при меланоме 2; Id2 — ДНК-связанный белок ингибитор ID-2; HIF-1 α — гипоксия-индуцируемый фактор 1-альфа; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ОСМА — окклюзия средней мозговой артерии; КГД — кислородно-глюкозная депривация; HOXC13 — Homeobox белок Hox-C13; ZO-1 — белок плотных контактов 1; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; NF- κ B — ядерный фактор каппа-B; TNF- α — фактор некроза опухоли- α ; IL-1 β — интерлейкин-1 β ; IL-6 — интерлейкин-6.

Note: MEG3 — maternally expressed gene 3; NEAT1 — nuclear enriched abundant transcript 1; SNHG1 — small nucleolar RNA host gene 1; НОТТИР — HOXA transcript at the distal tip of antisense RNA; miR — microRNA; AIM2 — absent in melanoma 2; Id2 — DNA-binding protein inhibitor ID-2; HIF-1 α — hypoxia-inducible factor 1-alpha; BBB — blood-brain barrier; MCAO — middle cerebral artery occlusion; OGD — oxygen glucose deprivation; HOXC13 — Homeobox protein Hox-C13; ZO-1 — tight junction protein 1; VEGF — vascular endothelial growth factor; NF- κ B — nuclear factor kappa B; TNF- α — tumour necrosis factor- α ; IL-1 β — interleukin-1 β ; IL-6 — interleukin-6.

ет экспрессию HIF-1a и VEGF. Кроме того, p53 стимулирует экспрессию NOX4 путем непосредственного связывания с промоторами NOX4. Этот результат указывает на то, что *MEG3* опосредует ангиогенез после ИИ через регуляцию сигнального пути p53–NOX4 [27].

длРНК и нейрогенез

ИИ может стимулировать нейрогенез у взрослых в качестве защитной реакции на повреждение [7]. После ИИ клетки-предшественники нейронов могут пролиферировать и мигрировать в очаг поражения. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что индуцированный ИИ нейрогенез способствует функциональному выздоровлению пациентов [28]. Субвентрикулярная зона в латеральном желудочке, субгранулярная зона в зубчатой извилине и задняя перивентрикулярная зона — три установленных нейрогенных участка в мозге взрослого человека [29, 30]. Используя модель ИИ ОСМА у мышей, J. Wang и соавт. с помощью иммунофлуоресценции обнаружили, что снижение экспрессии длРНК H19 может уменьшить площадь пораженной ткани и помочь в восстановлении неврологических нарушений (подтвержденных тестом Rotarod и тестом балансира) после ИИ. Сообщалось, что сигнальный путь Notch1 играет важную роль в регуляции нейрогенеза. К тому же, экспрессия Notch1 регулируется транскрипционным фактором p53. Для того чтобы определить, предотвращает ли H19 нейрогенез посредством инактивирующего сигнального пути p53–Notch1, авторы сначала попытались выяснить влияние H19 на активность p53 в условиях ИИ. Используя ПЦР в реальном времени, они доказали, что ингибирование экспрессии H19 может активировать гены *Wax* и внутриклеточный белок-ингибитор циклин-зависимой киназы 1A (*CDKN1A*), т.е. транскрипционную активность p53. Другими словами, сверхэкспрессия H19 ингибирует p53 во время ИИ. Кроме того, результаты вестерн-блоттинга показали, что ингибирование H19 может повысить уровень экспрессии p53. Экспрессия Notch1 также была повышена за счет ингибирования H19 и ослаблена ингибированием p53 на основе снижения активности H19 [31].

Циркулирующие длРНК как биомаркеры

Инструментальная диагностика ИИ в настоящее время основана на методах визуализации, таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Принимая во внимание, что эти методы обследования могут быть недоступны, точный и надежный анализ биомаркеров в крови может помочь в ранней диагностике и прогнозировании пациентов с ИИ. В отличие от острого коронарного синдрома, для которого имеется много специфических и неспецифических плазменных или сывороточных маркеров, используемых как для диагностики, так и для оценки тяжести инфаркта миокарда, для пациентов с ИИ установленных биомаркеров не существует [32]. Большинство биомаркеров, связанных с ИИ и предложенных в качестве диагностики и прогнозирования, представляют собой белки, такие как С-реактивный белок, матричная металлопептидаза 9, D-димер и белок S100 β [33]. Во многих биологических жидкостях организма человека (кровь, моча, слюна и спинномозговая жидкость) обнаружены многочисленные длРНК, названные циркулирующими длРНК [34]. Циркулирующие длРНК могут быть секретированы из клеток в биологические жидкости человека в составе внеклеточных везикул как апоптотические тельца

и микровезикулы (экзосомы и липосомы). Такие длРНК устойчивы к воздействию РНКаз, что делает их привлекательными в качестве новых диагностических и прогностических биомаркеров [34].

Циркулирующие длРНК неоднократно исследованы в качестве диагностических и прогностических биомаркеров при различных заболеваниях человека, включая цереброваскулярные заболевания (табл. 3). Показано, что циркулирующие длРНК могут быть новыми потенциальными биомаркерами при ИИ по нескольким причинам [35]:

- 1) неинвазивный метод обнаружения;
- 2) высокая стабильность в биологических жидкостях человека — таких, как кровь;
- 3) измеряются во многих других жидкостях организма;
- 4) обладают высокой чувствительностью по отношению к патологии;
- 5) могут быть обнаружены на ранних стадиях заболевания, тогда как белковые маркеры обнаруживаются в кровотоке только тогда, когда значительная часть повреждения тканей уже произошла;
- 6) играют роль практически во всех клеточных функциях;
- 7) перспективны для быстрой и точной диагностики подтипов ИИ;
- 8) являются менее сложными молекулами, чем большинство биологических молекул в крови, что упрощает анализ.

ДлРНК и терапия ИИ

Развитие и прогрессирование различных заболеваний, включая ИИ, могут быть связаны как с активацией, так и со снижением экспрессии длРНК в клетках. Поэтому в настоящее время активно развиваются подходы к генной терапии, направленные на активацию или подавление экспрессии специфических длРНК для ИИ [44]. Способы активации экспрессии длРНК включают доставку длРНК вирусными векторами (лентивирусы) или невирусными векторами (неорганические или органические наночастицы) [45]. Для подавления экспрессии длРНК можно использовать применение миРНК, антисмысловых олигонуклеотидов, репрессию транскрипции и редактирование генов [46].

Несмотря на интенсивные исследования роли длРНК при цереброваскулярных заболеваниях, в настоящее время в этой области нет основанных на длРНК терапевтических средств, применимых в клинических испытаниях.

Существуют несколько ограничений для развития терапии с использованием длРНК при ИИ:

- 1) низкая эффективность доставки в сосудистую сеть и головного мозга, а также вероятная необходимость повторной доставки [47];
- 2) функции и механизмы, через которые длРНК влияют на патогенез ИИ, намного сложнее и разнообразнее, чем у других некодирующих РНК [4]. Несмотря на недавние исследования, длРНК все еще в значительной степени «неизвестны» в отношении их клеточных и молекулярных механизмов влияния на патогенез ИИ;
- 3) большинство длРНК, которые локализуются в ядре клетки, действуют как эпигенетические регуляторы [4]. Эта особенность затрудняет нацеливание на длРНК с использованием микроРНК, что является одной из потенциальных терапевтических стратегий;
- 4) существуют проблемы с доставкой длРНК, которые могут быть преодолены с помощью химической функционализации поверхности наночастиц, нацеленной на спе-

Таблица 3. Исследование циркулирующих длРНК в качестве биомаркеров для диагностики и прогнозирования ИИ в остром периоде

Table 3. The value of circulating lncRNAs as biomarkers for IS diagnosis and prognosis in the acute period (AUC ≥ 0.70 is considered diagnostically significant for a biomarker)

длРНК / lncRNA	Тип образца / Sample type	Экспрессия / Expression	Диагностика / Diagnosis	Прогнозирование / Prognosis	Специфичность, % / Specificity, %	Чувствительность, % / Sensitivity, %	AUC*	Источник литературы / Reference source
NEAT1	Плазма / Plasma	Повышена / Elevated	Да / Yes	Да / Yes	82,9	64,3	0,804	36
linc-DHFRL1-4 SNHG15	МКПК / PBMC	Повышена (перед терапией) и снижена (после терапии) / Elevated (before therapy) and reduced (after therapy)	Да / Yes	Нет / No	Комбинированная / Combined, 91,5	Комбинированная / Combined, 80,9	Комбинированная / Combined, 0,815	37
linc-FAM98A-3).3			Да / Yes	Нет / No				
ENST00000568297	Периферическая цельная кровь / Peripheral whole blood	Повышена / Elevated	Да / Yes	Нет / No	Комбинированная / Combined, 80,0	Комбинированная / Combined, 82,8	Комбинированная / Combined, 0,843	38
ENST00000568243		Повышена / Elevated						
NR_046084		Повышена / Elevated						
ANRIL	Плазма / Plasma	Снижена / Reduced	Да / Yes	Нет / No	71, 2	72, 2	0,759	39
H19	Плазма, лимфоциты и нейтрофилы / Plasma, lymphocytes and neutrophils	Повышена / Elevated	Да / Yes	Да / Yes	92,0; 92,0; 72,0	80,6; 55,6; 75,0	0,91; 0,776; 78,7	40
ZFAS1	Лейкоциты / WBC	Снижена / Reduced	Да / Yes	Нет / No	48,6	89,3	0,727	41
MIAT	Лейкоциты / WBC	Повышена / Elevated	Да / Yes	Да / Yes	80,4	74,1	0,84	42
H19	Плазма / Plasma	Повышена / Elevated	Нет / No	Да / Yes	–	–	–	31
ANRIL	Сыворотка / Serum	Повышена / Elevated	Да / Yes	Нет / No	83,7	70,1	0,85	43

Примечание. NEAT1 — обильно обогащенный ядерный транскрипт 1; SNHG15 — малая ядрышковая РНК — множества гена 1; ZFAS1 — ZNFX1 антисмысловая РНК 1; MIAT — транскрипт, ассоциированный с инфарктом миокарда; МКПК — мононуклеарные клетки периферической крови; ANRIL — антисмысловая РНК в INK4 локусе. *AUC ≥ 0,70 считается диагностически значимой для биомаркера. Прочерк — не упоминается в работе.

Note. NEAT1 — nuclear enriched abundant transcript 1; SNHG15 — small nucleolar RNA host gene 15; ZFAS1 — ZNFX1 antisense RNA 1; MIAT — myocardial infarction associated transcript; PBMC — peripheral blood mononuclear cell; ANRIL — antisense non-coding RNA in the INK4 locus. Dash — not mentioned in the work.

цифические лиганды, сверхэкспрессируемые клетками в стенке сосуда или в клетках головного мозга в ответ на соответствующие патологические стимулы [48].

Кроме того, у большинства длРНК отсутствует сохранение между видами, что ограничивает полезность доклинических исследований на животных. Одна из возможных стратегий для преодоления этих проблем состоит в том, чтобы идентифицировать прямые гены-мишени, связанные с патогенезом ИИ (например, с помощью NGS), и использовать доклинические исследования *in vivo* и *in vitro* для оценки потенциальной роли данных генов в патогенезе ИИ [16].

С учетом более интенсивных исследований с последующими клиническими испытаниями на пациентах применение длРНК в терапии ИИ в современной клинической практике может стать реальностью.

ДлРНК и гематоэнцефалический барьер

Одним из основных препятствий в разработке биомаркеров и новых терапевтических агентов при заболеваниях центральной нервной системы является ГЭБ — сложная структура, которая контролирует прохождение питательных веществ и кислорода из кровотока в мозг и предот-

вращает накопление нейротоксинов в ЦНС [49]. ГЭБ позволяет проходить катионным или небольшим жирорастворимым молекулам с молекулярной массой до 400 Д [49]. Такие транспортеры несут глюкозу и аминокислоты, в то время как молекулы с более высокой молекулярной массой (инсулин и трансферрин) проникают через ГЭБ через рецептор-опосредованный эндоцитоз [50]. Тем не менее ГЭБ считается ответственным за предотвращение высвобождения специфичных для заболеваний ЦНС (например, опухолей) молекул в кровотоки.

Современные данные свидетельствуют о том, что ГЭБ не является препятствием для прохождения длРНК из ЦНС в кровотоки. Известно, что при патологических состояниях циркулирующие длРНК могут проходить из ткани головного мозга в кровотоки через ГЭБ, делая их потенциальными индикаторами для заболеваний ЦНС, включая ИИ [51]. С другой стороны, существует очень мало данных относительно прохождения циркулирующих длРНК из крови в ткань мозга. Известно, что циркулирующие малые интерферирующие РНК, которые имеют молекулярную массу 14 кД, как и длРНК, не могут диффундировать через ГЭБ [52, 53].

Список литературы / References

1. Chaudhary D., Abedi V., Li J. et al. Clinical risk score for predicting recurrence following a cerebral ischemic event. *Front Neurol* 2019; 10: 1106. DOI: 10.3389/fneur.2019.01106. PMID: 31781015.
2. Liamis G., Barkas F., Megapanou E. et al. Hyponatremia in acute stroke patients: pathophysiology, clinical significance, and management options. *Eur Neurol* 2019; 1-9. DOI: 10.1159/000504475. PMID: 31722353.
3. Jathar S., Kumar V., Srivastava J., Tripathi V. Technological developments in lncRNA biology. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1008: 283–323. DOI: 10.1007/978-981-10-5203-3_10. PMID: 28815544.
4. Zhang X., Hong R., Chen W. et al. The role of long noncoding RNA in major human disease. *Bioorg Chem* 2019; 92: 103214. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103214. PMID: 31499258.
5. Henshall D.C. Epigenetics and noncoding RNA: Recent developments and future therapeutic opportunities. *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 24: 30–34. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.06.002. PMID: 31235424.
6. Gutiérrez-Vargas J.A., Cardona-Gómez G.P. Considering risk factors for the effectiveness of translational therapies in brain stroke. *J Neurol Sci* 2019; 408: 116547. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116547. PMID: 31683050.
7. Cipolla M.J., Liebeskind D.S., Chan S.L. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; 38: 2129–2149. DOI: 10.1177/0271678X18800589. PMID: 30198826.
8. Al Kasab S., Derdeyn C.P., Guerrero W.R. et al. Intracranial large and medium artery atherosclerotic disease and stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 1723–1732. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.050. PMID: 29602616.
9. Zhang L., Zhou C., Qin Q. et al. LncRNA LEF1-AS1 regulates the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells by targeting miR-544a/PTEN axis. *J Cell Biochem* 2019; 120: 14670–14678. DOI: 10.1002/jcb.28728. PMID: 31016789.
10. Cui C., Wang X., Shang X.M. et al. LncRNA 430945 promotes the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via the ROR2/RhoA signaling pathway in atherosclerosis. *Mol Med Rep* 2019; 19: 4663–4672. DOI: 10.3892/mmr.2019.10137. PMID: 30957191.
11. Yu H., Ma S., Sun L. et al. TGF- β 1 upregulates the expression of lncRNA-ATB to promote atherosclerosis. *Mol Med Rep* 2019; 19: 4222–4228. DOI: 10.3892/mmr.2019.10109. PMID: 30942415.
12. Lu Q., Meng Q., Qi M. et al. Shear-sensitive lncRNA AF131217.1 inhibits inflammation in HUVECs via regulation of KLF4. *Hypertension* 2019; 73: e25–e34. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12476. PMID: 30905197.
13. Zhuo X., Wu Y., Yang Y. et al. LncRNA AK094457 promotes AngII-mediated hypertension and endothelial dysfunction through suppressing activation of PPAR γ . *Life Sci* 2019; 233: 116745. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116745. PMID: 31404524.
14. Xue Y.Z., Li Z.J., Liu W.T. et al. Down-regulation of lncRNA MALAT1 alleviates vascular lesion and vascular remodeling of rats with hypertension. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 5192–5205. DOI: 10.18632/aging.102113. PMID: 31343412.

Выводы

В последние годы достигнут прогресс в раскрытии потенциальной роли длРНК в патогенезе ИИ. длРНК могут способствовать прогрессированию ИИ, регулируя активацию определенных генов-мишеней или сигнальных путей, приводя к активации микроглии, усилению воспалительного процесса, гибели клеток и нарушению функции ГЭБ. Напротив, существуют такие длРНК, которые способствуют функциональному восстановлению за счет усиления ангиогенеза, нейрогенеза и нейропротекции. По сравнению с исследованиями по изучению роли микроРНК в патогенезе ИИ, роль длРНК в развитии ИИ остается в значительной степени неизвестной. Дальнейшие исследования, вероятно, обнаружат новые длРНК и их мишени, что позволит лучше понять патофизиологические механизмы, лежащие в основе ИИ. Исследования на животных в моделях с ОСМА и кислородно-глюкозной депривацией/реперфузией *in vitro* будут по-прежнему полезны для определения роли длРНК в патогенезе ИИ. Поиск новых длРНК и выяснение их функций и механизмов при ИИ поможет в разработке диагностических и прогностических биомаркеров, а также терапевтических агентов при ИИ.

15. Fang G., Qi J., Huang L., Zhao X. LncRNA MRAK048635_P1 is critical for vascular smooth muscle cell function and phenotypic switching in essential hypertension. *Biosci Rep* 2019; 39: pii: BSR20182229. DOI: 10.1042/BSR20182229. PMID: 3083363.
16. Akella A., Bhattarai S., Dharar A. Long noncoding RNAs in the pathophysiology of ischemic stroke. *Neuromolecular Med* 2019; 21: 474–483. DOI: 10.1007/s12017-019-08542-w. PMID: 31119646.
17. Liang J., Wang Q., Li J.Q., et al. Long non-coding RNA MEG3 promotes cerebral ischemia-reperfusion injury through increasing pyroptosis by targeting miR-485/AIM2 axis. *Exp Neurol* 2019; 113139. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113139. PMID: 31794744.
18. Xiao Z., Qiu Y., Lin Y. et al. Blocking lncRNA H19-miR-19a-Id2 axis attenuates hypoxia/ischemia induced neuronal injury. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 3585–3600. DOI: 10.18632/aging.101999. PMID: 31170091.
19. Han D., Zhou Y.Y. YY1-induced upregulation of lncRNA NEAT1 contributes to OGD/R injury-induced inflammatory response in cerebral microglial cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2019; 55: 501–511. DOI: 10.1007/s11626-019-00375-y. PMID: 31586366.
20. Yang X., Zi X.H. LncRNA SNHG1 alleviates OGD induced injury in BMEC via miR-338/HIF-1 α axis. *Brain Res* 2019; 1714: 174–181. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.11.003. PMID: 30414401.
21. Wang Y., Li G., Zhao L., Lv J. Long noncoding RNA HOTTIP alleviates oxygen-glucose deprivation-induced neuronal injury via modulating miR-143/hexokinase 2 pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 10107–10117. DOI: 10.1002/jcb.27348. PMID: 30129112.
22. Wu L., Ye Z., Pan Y. et al. Vascular endothelial growth factor aggravates cerebral ischemia and reperfusion-induced blood-brain-barrier disruption through regulating LOC102640519/HOXC13/ZO-1 signaling. *Exp Cell Res* 2018; 369: 275–283. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.05.029. PMID: 29842876.
23. Wen Y., Yu Y., Fu X. LncRNA Gm4419 contributes to OGD/R injury of cerebral microglial cells via I κ B phosphorylation and NF- κ B activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 487: 923–929. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.05.005. PMID: 28476620.
24. Nowak-Sliwinska P., Alitalo K., Allen E. et al. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays. *Angiogenesis* 2018; 21: 425–532. DOI: 10.1007/s10456-018-9613-x. PMID: 29766399.
25. Ruan L., Wang B., ZhuGe Q., Jin K. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res* 2015; 1623: 166–173. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.042. PMID: 25736182.
26. Li L., Wang M., Mei Z. et al. LncRNAs HIF1A-AS2 facilitates the up-regulation of HIF-1 α by sponging to miR-153-3p, whereby promoting angiogenesis in HUVECs in hypoxia. *Biomed Pharmacother* 2017; 96: 165–172. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.113. PMID: 28985553.
27. Zhan R., Xu K., Pan J. et al. Long noncoding RNA MEG3 mediated angiogenesis after cerebral infarction through regulating p53/NOX4 axis. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 490: 700–706. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.104. PMID: 28634073.

28. Ghosh H.S. Adult neurogenesis and the promise of adult neural stem cells. *J Exp Neurosci* 2019; 13: 1179069519856876. DOI: 10.1177/1179069519856876. PMID: 31285654.
29. Christian K.M., Ming G.L., Song H. Adult neurogenesis and the dentate gyrus: Predicting function from form. *Behav Brain Res* 2020; 379: 112346. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112346. PMID: 31722241.
30. Kumar A., Pareek V., Faiq M.A., et al. Adult neurogenesis in humans: a review of basic concepts, history, current research, and clinical implications. *Innov Clin Neurosci* 2019; 16: 30–37. PMID: 31440399.
31. Wang J., Cao B., Zhao H. et al. Long noncoding RNA H19 prevents neurogenesis in ischemic stroke through p53/Notch1 pathway. *Brain Res Bull* 2019; 150: 111–117. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.05.009. PMID: 31102753.
32. Makris K., Haliassos A., Chondrogianni M., Tsvigoulis G. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55: 294–328. DOI: 10.1080/10408363.2018.1461190. PMID: 29668333.
33. Bonaventura A., Liberale L., Vecchié A. et al. Update on inflammatory biomarkers and treatments in ischemic stroke. *Int J Mol Sci* 2016; 17. pii: E1967. DOI: 10.3390/ijms17121967. PMID: 27898011.
34. Pardini B., Sabo A.A., Birolo G., Calin G.A. Noncoding RNAs in extracellular fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies. *Cancers (Basel)* 2019; 11. pii: E1170. DOI: 10.3390/cancers11081170. PMID: 31416190.
35. Viereck J., Thum T. Circulating noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular disease and injury. *Circ Res* 2017; 120: 381–399. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308434. PMID: 28104771.
36. Li P., Duan S., Fu A. Long noncoding RNA NEAT1 correlates with higher disease risk, worse disease condition, decreased miR-124 and miR-125a and predicts poor recurrence free survival of acute ischemic stroke. *J Clin Lab Anal* 2019; 34: e23056. DOI: 10.1002/jcla.23056. PMID: 31721299.
37. Deng Q.W., Li S., Wang H. et al. Differential long noncoding RNA expressions in peripheral blood mononuclear cells for detection of acute ischemic stroke. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132: 1597–1614. DOI: 10.1042/CS20180411. PMID: 29997237.
38. Guo X., Yang J., Liang B. et al. Identification of novel LncRNA biomarkers and construction of LncRNA-related Networks in han chinese patients with ischemic stroke. *Cell Physiol Biochem* 2018; 50: 2157–2175. DOI: 10.1159/000495058. PMID: 30415252.
39. Feng L., Guo J., Ai F. Circulating long noncoding RNA ANRIL downregulation correlates with increased risk, higher disease severity and elevated pro-inflammatory cytokines in patients with acute ischemic stroke. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22629. DOI: 10.1002/jcla.22629. PMID: 30069916.
40. Wang J., Zhao H., Fan Z. et al. Long noncoding RNA H19 promotes neuroinflammation in ischemic stroke by driving histone deacetylase 1–dependent M1 microglial polarization. *Stroke* 2017; 48: 2211–2221. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017387. PMID: 28630232.
41. Wang J., Ruan J., Zhu M. et al. Predictive value of long noncoding RNA ZFAS1 in patients with ischemic stroke. *Clin Exp Hypertens* 2019; 41: 615–621. DOI: 10.1080/10641963.2018.1529774. PMID: 30307773.
42. Zhu M., Li N., Luo P. et al. Peripheral blood leukocyte expression of lncRNA MIAT and its diagnostic and prognostic value in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 326–337. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.009. PMID: 29030044.
43. Zhang K., Qi M., Yang Y. et al. Circulating lncRNA ANRIL in the serum of patients with ischemic stroke. *Clin Lab* 2019; 65. DOI: 10.7754/Clin. Lab.2019.190143. PMID: 31414760.
44. Archer K., Broskova Z., Bayoumi A.S. et al. Long non-coding RNAs as master regulators in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 23651–23667. DOI: 10.3390/ijms161023651. PMID: 26445043.
45. Kumar M.M., Goyal R. LncRNA as a therapeutic target for angiogenesis. *Curr Top Med Chem* 2017; 17: 1750–1757. DOI: 10.2174/156802661766616116144744. PMID: 27848894.
46. Zampetaki A., Albrecht A., Steinhofel K. Long non-coding RNA structure and function: is there a link? *Front Physiol* 2018; 9: 1201. DOI: 10.3389/fphys.2018.01201. PMID: 30197605.
47. Jo J.I., Gao J.Q., Tabata Y. Biomaterial-based delivery systems of nucleic acid for regenerative research and regenerative therapy. *Regen Ther* 2019; 11: 123–130. DOI: 10.1016/j.reth.2019.06.007. PMID: 31338391.
48. Malissovas N., Ninou E., Michail A., Politis P.K. Targeting long non-coding RNAs in nervous system cancers: new insights in prognosis, diagnosis and therapy. *Curr Med Chem* 2019; 26: 5649–5663. DOI: 10.2174/0929867325666180831170227. PMID: 30182849.
49. Obermeier B., Verma A., Ransohoff R.M. The blood-brain barrier. *Handb Clin Neurol* 2016; 133: 39–59. DOI: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00003-7. PMID: 27112670.
50. Fu B.M. Transport across the blood-brain barrier. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1097: 235–259. DOI: 10.1007/978-3-319-96445-4_13. PMID: 30315549.
51. Lopez-Ramirez M.A., Reijkerker A., de Vries H.E., Romero I.A. Regulation of brain endothelial barrier function by microRNAs in health and neuroinflammation. *FASEB J* 2016; 30: 2662–2672. DOI: 10.1096/fj.201600435RR. PMID: 27118674.
52. Mohanty C., Kundu P., Sahoo S.K. Brain targeting of siRNA via intranasal pathway. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 4606–4613. DOI: 10.2174/138161282131151013191737. PMID: 26486146.
53. Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M. [The role of micro-RNA in cerebrovascular disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 41–46. (In Russ.) DOI:10.25692/ACEN.2019.3.6

Информация об авторах

Новикова Лилия Бареевна, д.м.н., проф., зав. каф. неврологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8469-1635

Гареев Ильгиз Фанилевич, аспирант каф. медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4965-0835

Раскуражеев Антон Алексеевич, к.м.н., н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0522-767X

Бейлерли Озал Арзуманоглы — врач-нейрохирург отделения нейрохирургии ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи», Уфа, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6149-5460

Минибеева Гузель Мударисовна, аспирант каф. неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2078-6931>

Information about the authors

Lilia B. Novikova, D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of neurology, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8469-1635

Ilgiz F. Gareev, postgraduate student, Department of medical rehabilitation with the courses in neurosurgery and reflexology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4965-0835

Anton A. Raskurazhev, PhD (Med.), researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0522-767X

Ozal A. Beylerli, neurosurgeon, Neurosurgical department, Emergency Medical Care Hospital, Ufa, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6149-5460

Guzel M. Minibaeva, postgraduate student, Department of neurology, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2078-6931>

Методы интервенционного лечения болевого синдрома при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника

А.О. Гуца, Е.В. Герасимова, А.В. Вершинин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Боль в спине, обусловленная дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, является одной из самых частых причин обращения к врачу. Для лечения болевого синдрома обычно предлагается стандартное медикаментозное и физиотерапевтическое лечение. Иногда этого бывает недостаточно, и дополнительно могут применяться интервенционные методики. Основным принципом интервенционной терапии является введение лекарственных препаратов непосредственно в пораженную структуру позвоночно-двигательного сегмента. В статье рассмотрены основные интервенционные техники, показания для их применения и отличия друг от друга.

Ключевые слова: интервенционное лечение боли; интервенционная терапия; блокады; локальная инъекционная терапия; боль; боль в спине; дегенеративные изменения позвоночника; блокада фасеточного сустава; блокада медиальной ветви; корешковая блокада; эпидуральная блокада; паравerteбральная блокада.

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

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: salyagina@list.ru. Герасимова Е.В.

Для цитирования: Гуца А.О., Герасимова Е.В., Вершинин А.В. Методы интервенционного лечения болевого синдрома при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 78–88.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.9

Поступила 30.05.2019 / Принята в печать 16.12.2019

Interventional therapies for the chronic pain in degenerative spine conditions

Artem O. Gushcha, Elizaveta V. Gerasimova, Andrey V. Vershinin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Back pain due to degenerative spine conditions is one of the most common causes for seeking medical care. Standard pharmaceutical and physiotherapy interventions are offered to manage the pain. However, those approaches can be insufficient, and interventional therapies may be used in addition to standard treatment. The main principle of the interventional therapy is administering the medication directly to the affected part of the spinal segment. The article reviews the main interventional techniques, their indications, and differences between them.

Keywords: interventional pain therapies; interventional therapy; blocks; local injections; pain; back pain; degenerative spine conditions; facet joint block; medial branch block; nerve root block; epidural block; paravertebral block.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: salyagina@list.ru. Gerasimova E. V.

For citation: Gushcha A.O., Gerasimova E.V., Vershinin A.V. [Interventional therapies for the chronic pain in degenerative spine conditions]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 78–88. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.9

Received 26.11.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Боль в спине — один из самых частых поводов обращения к врачу [1]. Основной причиной, приводящей к развитию болевого синдрома (БС), являются дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночно-двигательных сегментах [2]. Большинство пациентов, страдающих от данного состояния, находятся в возрасте 40–60 лет [3], т.е. являются трудоспособными, что существенно повышает социально-экономическую значимость данной проблемы. Основным направлением лечения является купирование БС и предотвращение хронизации боли, после чего используются различные реабилитационные программы для стабилизации состояния пациента и предотвращения рецидивов [4].

В ряде случаев для достижения эффективной анальгезии стандартного медикаментозного и физиотерапевтического лечения недостаточно. В таком случае дополнительно могут применяться различные интервенционные методики. Основным принципом, лежащим в основе интервенционного лечения, является введение местного анестетика (МА) и глюкокортикостероидного препарата (ГКС) в пораженную структуру позвоночно-двигательного сегмента. МА обеспечивает краткосрочное облегчение боли, тогда как ГКС уменьшает локальное воспаление и пролонгирует анальгезию [5]. Кроме лечебного эффекта селективная блокада помогает врачу в верификации конкретного источника БС, которым могут являться: мышцы, связки, суставы, межпозвонковые диски, невральные структуры. Наличие различных генераторов боли объясняет наличие разных интервенционных техник. Несмотря на широкое распространение интервенционной терапии, существует определенная путаница в терминологии. Так, например, под паравerteбральной блокадой может подразумеваться локальная внутримышечная инъекционная терапия, блокада фасеточных суставов, корешковая блокада.

Цель статьи — показать основные техники и отличие их друг от друга, а также суммировать данные литературы касательно эффективности интервенционных методов лечения.

Типичными интервенционными вмешательствами являются:

- паравerteбральное внутримышечное введение лекарственных средств (ЛС);
- блокада межпозвонковых (фасеточных) суставов и медиальной ветви;
- эпидуральная блокада;
- селективная корешковая блокада (парафораминальная, фораминальная).

Паравerteбральное внутримышечное введение лекарственных средств

Мышцы спины являются наиболее частым источником БС, ассоциированного с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника [6]. Мышечный БС в таком случае может развиваться самостоятельно в результате статико-динамических перегрузок из-за перераспределения нагрузки на мышцы вследствие дегенеративных изменений позвоночника [7, 8], а также возникать рефлекторно на фоне БС, происходящего из другого источника, например, фасеточного сустава [9, 10]. Именно поэтому мышечная боль часто рассматривается как неспецифическая, т.к. трудно выделить ведущий источник боли [11]. Формирование мышечного БС может быть связано с развитием вос-

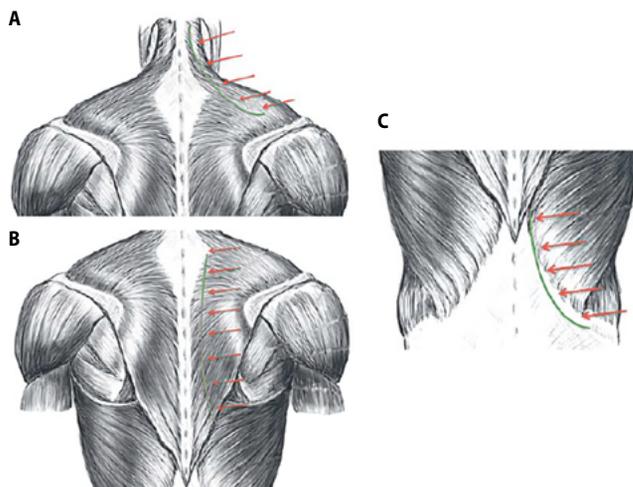


Рис. 1. Схема проведения внутримышечных инъекций на шейном (А), грудном (В) и поясничном (С) уровнях

Fig. 1 Diagram of the intramuscular injections at the cervical (A), thoracic (B), and lumbar (C) levels

палительной реакции в результате микротравматизации мышц и сухожилий из-за постуральных нарушений [7], а также с ухудшением кровоснабжения мышечной ткани, вызванном сдавлением спазмированной мышцей собственных сосудов [12]. Кроме того, БС сам по себе усиливает мышечный спазм, который увеличивает интенсивность болевого ощущения — формируется так называемый «порочный круг» [9]. Целью паравerteбральных внутримышечных инъекций является разрыв данной связи.

Клинически мышечно-тонический БС проявляется локальным болезненным напряжением паравerteбральной мускулатуры, а также отраженной болью в соседних областях [13]. Чаще всего вовлеченной оказывается трапециевидная мышца [14], а также надостная, ромбовидные, грудные и поясничные паравerteбральные мышцы [15]. Нередко на фоне хронического мышечного спазма в пораженной области формируются триггерные точки [10], тогда в толще пораженной мышцы определяется небольшое резко болезненное уплотнение; надавливание на остистые отростки может потенцировать БС [13].

Несмотря на широкую распространенность, мышечная боль остается сложной для диагностики. В последнее время появляется все больше сообщений о ненадежности мануального обследования в диагностике мышечного БС [16, 17], разрабатываются новые методики: ультразвуковые, магнитно-резонансная эластография и др. [18], которые могут помочь специалисту.

При стойком мышечном БС ЛС инъекционно вводятся в максимально болезненную мышцу, точку [19], как правило, паравerteбрально (рис. 1). В шейном отделе позвоночника дополнительно инъекции часто выполняются в область трапециевидной мышцы. Количество инъекций зависит от площади болезненной области.

Локальная инъекционная терапия доказанно снижает интенсивность боли, увеличивает объем движений, улучшает микроциркуляцию [20] и, по нашему мнению, является отличной тактикой лечения стойкого болезненного мышечного спазма. Данный вид вмешательства относительно

безопасный. Серьезные осложнения встречаются редко и включают локальные инфекционные процессы, токсический мионекроз, травму плевры, легкого и развитие пневмоторакса [21]. Введение МА с ГКС, ботулотоксина А, физиологического раствора не показали существенного преимущества по сравнению с введением только МА [22]. Отдельные российские исследования показывают небольшое преимущество сочетанного внутримышечного введения миорелаксантов (толперизона) [23, 24]. БС при паравerteбральной внутримышечной инъекции зачастую уменьшается на более длительный срок, чем действие препаратов. Главным объяснением этого феномена является механическое терапевтическое воздействие введения иглы в пораженную мышцу [22]. Поскольку интервенционная терапия не может обеспечить долгосрочного облегчения мышечного БС, лечение мышечного спазма должно включать в себя и другие методики (преимущественно лечебную физкультуру).

Блокада фасеточных суставов и медиальной ветви

Фасеточные суставы располагаются на всем протяжении позвоночного столба от С₂ до S₁ позвонка. Они образованы нижним суставным отростком вышележащего и верхним суставным отростком нижележащего позвонков. Фасеточный БС встречается у 55% пациентов с хронической болью в шее, 42% пациентов с болью в грудном отделе позвоночника и 31% людей с поясничной болью [25]. Патоморфологической основой фасеточного БС является деформирующий спондилоартроз на фоне дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника [26]. Изменения межпозвонковых суставов по данным МРТ или КТ — сужение суставной щели, гипертрофия суставных отростков, желтой связки, остеофитные разрастания — не являются патогномичными [6] и могут наблюдаться у клинически здоровых людей [27]. Диагностика фасеточного БС, таким образом, представляет трудности, т.к. основывается исключительно на клинической картине [6]. Доминирующим симптомом является локальная боль в области позвоночника, усиливающаяся при разгибании, ротации, боковых наклонах туловища [28]. Как правило, боль возникает в момент перехода от покоя к движению и уменьшается после разминки [29]. При сгибании в позвоночнике, пребывании в положении сидя, в покое, БС уменьшается. Пациенты также могут предъявлять жалобы на боль в конечностях, обычно до уровня коленного или локтевого сустава. Однако в отличие от корешковой боли фасеточный БС не имеет характерного дерматомного распределения, также отсутствуют симптомы выпадения и натяжения [29].

Для купирования БС применяются две техники [30]:

- блокада медиальной ветви (периартикулярное введение лекарственных средств);
- блокада фасеточного сустава (интраартикулярное введение ЛС).

Блокада медиальной ветви применяется в основном с диагностической целью для подтверждения фасеточного БС [30]. Суть метода заключается в периартикулярном введении МА и «выключении» нерва, иннервирующего сустав (медиальная ветвь). Иннервация осуществляется медиальной ветвью на уровне соответствующего сустава и на уровень выше. Таким образом L₃-L₄ дугоотростчатый сустав иннервируется медиальной ветвью от задней первичной ветви L₂ и L₃ спинномозговых нервов, поэтому диагности-

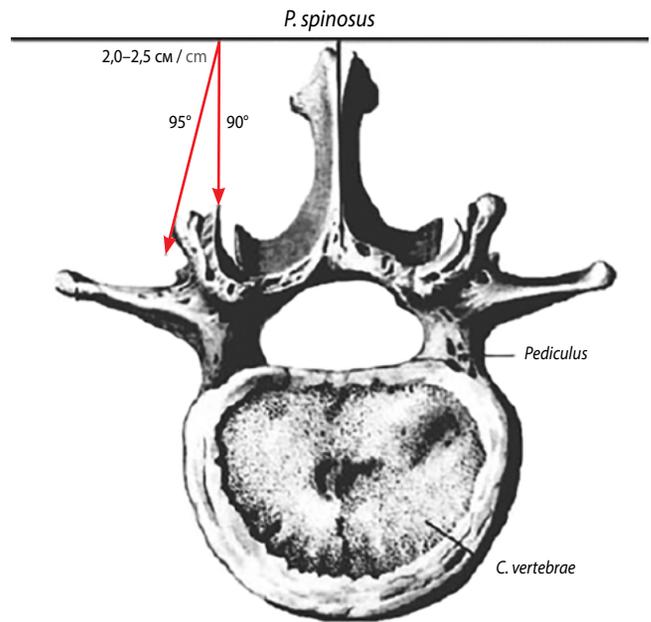


Рис. 2. Схема проведения блокады медиальной ветви

Fig. 2. Diagram of a medial branch block

ческий блок выполняют как на уровне поражения, так и на уровень выше [30]. Облегчение боли после введения МА позволяет верифицировать фасеточный БС. Для проведения диагностического блока используют малое количество МА (около 0,5–1,0 мл) для того, чтобы избежать ложноположительного результата [31].

Процедура проводится с использованием анатомических ориентиров, а также с помощью ультразвуковой или рентгеноскопической навигации [19]. В качестве анатомического ориентира выступают остистые отростки позвонков (рис. 2). Иглу вводят на несколько сантиметров латеральнее нижнего края остистого отростка до ощущения упора [19, 32]. После иглу продвигают немного латеральнее до контакта с фасеточным суставом. Затем для изолированного блока медиальной ветви ее немного смещают в сторону [19]. Для достижения сустава длина иглы должна быть не менее 10–15 см. Перед вводом ЛС целесообразно провести аспирационную пробу, чтобы убедиться в отсутствии крови и минимизировать риски внутрисосудистого попадания ЛС.

При флюороскопической навигации игла устанавливается на заднюю поверхность межпозвонкового сустава [33]. Затем иглу также смещают латеральнее и вводят до контакта с задневерхним краем поперечного отростка.

Особенностью грудного отдела позвоночника является наличие реберно-поперечных суставов, которые могут быть самостоятельным источником боли [34]. Введение препаратов в область данного сустава также может использоваться в интервенционной терапии БС. Сначала игла вводится перпендикулярно у нижнего края остистого отростка, на 1,0–1,5 см кнаружи, а затем под углом 60–70° к поверхности кожных покровов конец иглы направляется латеральнее фасеточного сустава [19].

Выполнение диагностического блока и подтверждение фасеточного БС необходимо перед выполнением радио-

частотной денервации дугоотростчатых суставов [28]. В связи с высокой частотой ложноположительного блока [35] рекомендуется проведение двух диагностических блоков с использованием МА разной продолжительности действия. В таком случае подтвержденным двойным блоком будет являться тот, при котором значительное уменьшение боли у пациента будет отмечаться в течение соответствующей продолжительности действия каждого анестетика [35].

Для достижения лечебного эффекта блокада проводится с введением ГКС [30]. Терапевтическая эффективность такого вмешательства показана в ряде исследований [36–38], однако нет убедительных доказательств лечебного эффекта данной процедуры [39].

Таким образом, основным показанием для проведения данного вмешательства является диагностика и кратковременное купирование фасеточного БС.

В ряде источников литературы с целью лечения фасеточного БС предлагается интраартикулярное введение ЛС. Имеются умеренные доказательства эффективности данных техник в краткосрочном (1–4 нед) облегчении боли, в то время как долгосрочное уменьшение БС (≥ 3 мес) выражено значительно меньше [40]. Существуют разногласия относительно того, является ли внутрисуставная инъекция предпочтительнее периартикулярной. Техника внутрисуставной инъекции значительно сложнее, чем блок медиальной ветви, т.к. требует обязательной навигации [41] с целью повышения эффективности процедуры и минимизации осложнений [30]. Кроме того, повторное внутрисуставное введение высоких доз ГКС может вызывать разрушение хрящевой ткани [42], что делает невозможным систематическое применение этого метода.

Внутрисуставное и периартикулярное введение ЛС считается безопасной процедурой [43]. Однако имеются сообщения о повреждении спинного мозга при выполнении инъекции на шейном уровне, развитии пневмоторакса, связанного с инъекцией на грудном уровне [21]. Другие осложнения также редки и включают спондилит [44], менингит, связанный с травмой твердой мозговой оболочки [45], септический артрит и формирование параспинального абсцесса [46], эпидуральный абсцесс [47].

Противопоказаниями к проведению блокады медиальной ветви, интра- и периартикулярному введению ЛС являются непереносимость вводимых ЛС, локальные воспалительные, травматические изменения поверхностных тканей в области предполагаемой инъекции, нарушения иммунного статуса. С осторожностью данный метод стоит применять при сахарном диабете, нарушениях ритма сердца, приеме антикоагулянтов [35].

Стоит отдельно отметить, что при выраженных изменениях суставов терапевтическая эффективность обоих методов крайне мала [35]. Большее признание у интервенционных специалистов получила радиочастотная денервация межпозвоночных суставов [29, 48]. Ее эффективность достигает 85–90% [28], что позволяет считать данный метод основным в лечении фасеточного БС. Выполнение блокады медиальной ветви рассматривается в качестве диагностической процедуры для верификации фасеточного БС перед проведением радиочастотной денервации [28, 48].

Эпидуральные блокады

Эпидуральное введение ЛС — широко распространенный способ лечения корешкового БС [49], известный уже более 50 лет [50]. Корешковая боль с радикулопатией (симптомами выпадения) или без нее встречается примерно у 5% пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника [51]. Основной причиной корешкового БС является компрессионное воздействие на нервные структуры в области межпозвоночного отверстия [52]. Такая корреляция существует в 70% случаев шейной радикулопатии и 90% случаев — поясничной [53, 54]. Механизм развития БС носит сочетанный характер, однако главная роль отводится развитию воспалительной реакции, которая носит «иммунный характер» [55], т.к. развивается в результате контакта двух чужеродных структур — нервной ткани и пульпозного ядра. Таким образом эпидуральное введение ГКС, мощного противовоспалительного ЛС, способно уменьшить воспаление, а следовательно, и БС [50]. Диагностическая ценность процедуры незначительна из-за широкого распространения препарата в эпидуральном пространстве, в результате чего селективность блокады конкретного нервного корешка не достигается [56].

Показаниями для эпидурального введения ЛС являются сильный корешковый БС, существенно ограничивающий жизнедеятельность, вследствие грыжи межпозвоночного диска или при стенозе позвоночного канала в случае неэффективности консервативной терапии и/или невозможности проведения хирургического вмешательства [49, 50, 57]. Как правило, эпидуральные блокады применяются при диско-радикулярном конфликте, реже при стенозе позвоночного канала для кратковременного облегчения боли у пациентов, ожидающих планового оперативного вмешательства [58].

Считается, что эпидуральные инъекции лучше выполнять в случае подострого или хронического БС [59]. Хотя имеются данные о том, что инъекция, выполненная при остром БС, более эффективна [60].

Существует несколько **техник введения ЛС** в эпидуральное пространство: интраламнарная, трансформинальная, каудальная (сакропериуральная). Следует подчеркнуть, что любая из этих методик должна выполняться с использованием рентген-навигации [30], т.к. вмешательство сопряжено с риском развития таких серьезных осложнений, как травма сосуда или нервных структур, внутрисосудистое попадание ЛС [57]. А.Н. White и соавт. показали, что ошибочная установка эпидуральной иглы при выполнении инъекции «вслепую» даже опытным специалистом происходит в 25% случаев [61].

Перед проведением блокады возможно выполнение инфльтрационной анестезии для уменьшения дискомфорта во время процедуры [49].

При интраламнарной блокаде [30, 32] люмбальную иглу вводят между остистыми отростками позвонков срединно или парамедианно, отступая 1 см от средней линии. После выполнения аспирационной пробы (чтобы убедиться в отсутствии крови и cerebrospinalной жидкости) вводят небольшое количество МА короткого действия. Исчезновение боли, онемение в соответствующем дерматоме служит маркером правильного расположения иглы [49]. Затем вводится смесь ГКС с пролонгированным МА. Хотя данное

вмешательство часто выполняется «вслепую», периодический контроль положения иглы с помощью флюороскопии позволяет расположить иглу максимально точно, а предварительное введение контрастного вещества — минимизировать осложнения от процедуры [30].

Трансфораминальная блокада требует обязательной рентген-навигации [19], т.к. сопряжена с высоким риском травматизации нерва или сосуда, находящегося в межпозвонковом отверстии [49]. Особенностью этой методики является то, что препараты доставляются в переднее эпидуральное пространство, непосредственно в область пораженного корешка [57]. На поясничном, грудном уровнях вкол эпидуральной иглы производится на расстоянии нескольких сантиметров от срединной линии. Игла вводится по нижнему краю ножки позвонка, угол введения определяется с помощью флюороскопии в прямой или косой проекции с использованием техники *tunnel view* или *scottie dog* [62]. На шейном уровне такая процедура выполняется из переднего или бокового доступа.

Техника эпидуральной блокады на уровне S_1 несколько отличается от других инъекций. При данном вмешательстве игла вводится в первое заднее крестцовое отверстие. Для достижения эпидурального пространства иглу вводят на глубину 4,5 см. Осуществление флюороскопического контроля возможно как в косой, так и в прямой проекции [63, 64].

При каудальной (сакроперидуральной) блокаде ЛС вводят в крестцовый канал [19, 32] под крестцово-копчиковую связку между крестцовыми рогами, которые расположены на 3–4 см выше копчика. Для того чтобы врач мог прощупать анатомические ориентиры и правильно выполнить вмешательство, пациент должен лечь на бок и привести ноги к туловищу. Препарат вводится после проведения аспирационной пробы. Несмотря на то что каудальная и интраламнарная блокады, в отличие от трансфораминальной, могут выполняться не только под навигацией, но и «вслепую» [30], по последним рекомендациям все виды эпидуральных инъекций должны выполняться под ультразвуковым или рентген-контролем [57].

Эффективность эпидуральных блокад оценивается в основном для лечения корешковых БС на поясничном уровне [65]. Однако сделать конечные выводы трудно, т.к. исследования имеют разный дизайн, что ограничивает возможность их сравнения [65]. Ранние работы [66] показывают хороший лечебный эффект при применении эпидуральных инъекций, однако результаты более поздних исследований не являются такими обнадеживающими [67–69]. Таким образом, терапевтическая эффективность эпидуральных блокад является неоднозначной.

В настоящее время признается умеренная эффективность эпидурального введения препаратов для кратковременного (менее 3 мес) облегчения БС [58]. В систематическом обзоре L. Manchikanti и соавт. [70] показали, что наиболее эффективным является выполнение блокад при диско-радикалярном конфликте, когда сочетанное применение МА и ГКС существенно повышает эффективность вмешательства. Стоит отметить, что при выраженном диско-радикалярном конфликте эпидуральное введение ЛС возможно только с целью кратковременного облегчения БС, а основным методом лечения будет хирургическое вмешательство. Польза от эпидурального введения препаратов

при нейрогенной перемежающейся хромоте, осевой боли не доказана [57], поэтому таким пациентам следует сразу рекомендовать оперативное лечение. Не следует рассматривать эпидуральные блокады в качестве альтернативы другим фармакологическим и нефармакологическим методам терапии [71].

Основным вопросом остается преимущество какой-либо из техник эпидуральной инъекции [59]. В 2007 г. W.E. Ackerman и соавт. [72] провели рандомизированное плацебо-контролируемое сравнение терапевтической эффективности трех техник и выявили значительное преимущество трансфораминального подхода. В условиях рентген-навигации трансфораминальная эпидуральная инъекция может быть предпочтительнее, т.к., в отличие от интраламнарной блокады, ЛС доставляются в переднее эпидуральное пространство [57], точно в область патологического процесса [64]. Данная техника также является более селективной, что полезно в диагностике уровня поражения [57]. Осложнения трансфораминальной блокады на поясничном уровне встречаются реже, чем при интраламнарном подходе [49]. Таким образом, трансфораминальная эпидуральная инъекция рассматривается нами как метод выбора при лечении резистентного корешкового БС на поясничном или грудном уровне. Следует отметить, что эпидуральное введение ЛС при шейных корешковых БС не одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, т.к. ассоциировано с высоким риском развития осложнений [73], особенно при трансфораминальной инъекции [74].

Каудальная эпидуральная инъекция является широко распространенным методом лечения пояснично-крестцовых корешковых БС [57]. Несмотря на это, существует ограниченное количество высококачественных, рандомизированных, контролируемых исследований, показывающих эффективность данного вмешательства [61]. Согласно данным литературы [75], каудальное введение ГКС и МА является эффективным методом купирования хронического БС, обусловленного грыжей межпозвонкового диска. В случае нестабильности позвоночно-двигательного сегмента и при стенозе позвоночного канала эффективность сакроперидурального введения ЛС достаточно низкая. Преимуществом каудальной техники является широкое распространение препарата [19], в результате чего такая блокада является средством выбора для купирования корешкового БС при многоуровневом поражении [19, 57].

Большинство исследований оценивают эффективность после одиночной эпидуральной блокады, хотя некоторым пациентам для уменьшения БС могут потребоваться повторные вмешательства. В таком случае интервал между инъекциями должен составлять около 1–2 нед, а максимально рекомендованная серия — 3–4 блокады [60, 76]. Повторные инъекции имеют смысл только при условии эффективности ($\geq 50\%$ облегчение боли) первого вмешательства [57]. В любом случае, если пациент нуждается в повторных инъекциях, целесообразно рассмотреть хирургическое лечение [76].

Противопоказаниями для проведения эпидуральной блокады являются острые инфекционные заболевания, в том числе локальный инфекционный процесс в области предполагаемой инъекции, беременность, аллергические реакции на вводимые ЛС, общий инфекционный процесс и другие состояния, связанные со снижением иммунного

статуса [49, 57]. Особое внимание уделяется нарушениям свертывающей системы крови. Коагулопатии, сопровождающиеся активацией противосвертывающей системы крови, являются абсолютным противопоказанием. Прием любых антикоагулянтов должен быть прекращен за несколько дней до инъекции. Если основное заболевание не позволяет этого сделать, то блокада не может быть выполнена. Строгих правил касательно антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин) не существует, и в целом их прием не является причиной отказа от процедуры. Тем не менее Американское общество региональной анестезии рекомендует отменять клопидогрел за 2 нед, тиклопидин — за 1 нед, а ацетилсалициловую кислоту — за 5–7 дней до вмешательства [77].

Осложнения эпидуральных блокад [50, 57]:

1. Травматизация сосудов. Выполнение эпидуральной инъекции на уровне шейных корешков может сопровождаться повреждением позвоночной артерии, в результате которого развивается острое нарушение мозгового и/или спинального кровообращения [73]. Спинальный инсульт может возникать также при травме артерии Адамкевича, когда блокада выполняется на нижнегрудном или верхнем поясничном уровнях [60]. Кроме того, гематома, образующаяся в результате повреждения сосуда, сама по себе может оказывать компрессионное ишемическое воздействие на спинной мозг или нервный корешок [57].
2. Внутрисосудистое попадание препаратов.
3. Прямое повреждение иглой спинного мозга или нервного корешка.
4. Травма оболочек (прежде всего твердой мозговой оболочки) может стать причиной постпункционного синдрома [58]. Кроме того, повреждение оболочек влечет за собой интратекальное попадание ГКС, МА, в результате чего проявляется их нейротоксический эффект [78].
5. Инфекционные осложнения, которые включают в себя как локальное абсцедирование, так и гнойный менингит.
6. Аллергические реакции.
7. Попадание воздуха в эпидуральное пространство [79].
8. Травма плевры и пневмоторакс [80].

Парафораминальная и фораминальная (корешковые) блокады

Основным принципом корешковых блокад, как и трансфораминальной эпидуральной инъекции, является доставка ЛС непосредственно в область пораженного корешка [81]. При данной технике ЛС вводятся в зоне выхода спинномозгового нерва из межпозвонкового отверстия или непосредственно в межпозвонковый канал, однако эпидуральное пространство остается незатронутым [82]. Таким образом, нельзя считать эпидуральную трансфораминальную блокаду эквивалентной фораминальной или парафораминальной инъекции [82], несмотря на то, что некоторые специалисты не делают различия в этих терминах [56, 82]. Основным **показанием** к проведению данного интервенционного вмешательства также является временное купирование интенсивного корешкового БС [82].

При парафораминальной блокаде препарат вводится в область непосредственного выхода спинномозгового нерва из межпозвонкового отверстия (рис. 3), следовательно, игла не проникает внутрь межпозвонкового канала [19, 32]. Такой подход мы считаем относительно безопасным, поэтому процедура может выполняться без навигации, хотя ультразвуковой или рентген-контроль, безусловно, повышает эффективность процедуры.

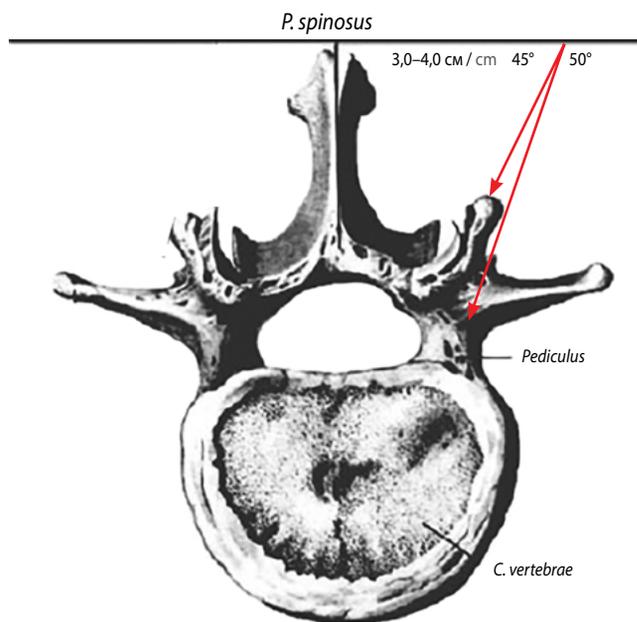


Рис. 3. Схема проведения парафораминальной блокады

Fig. 3. Diagram of a paraforaminal block

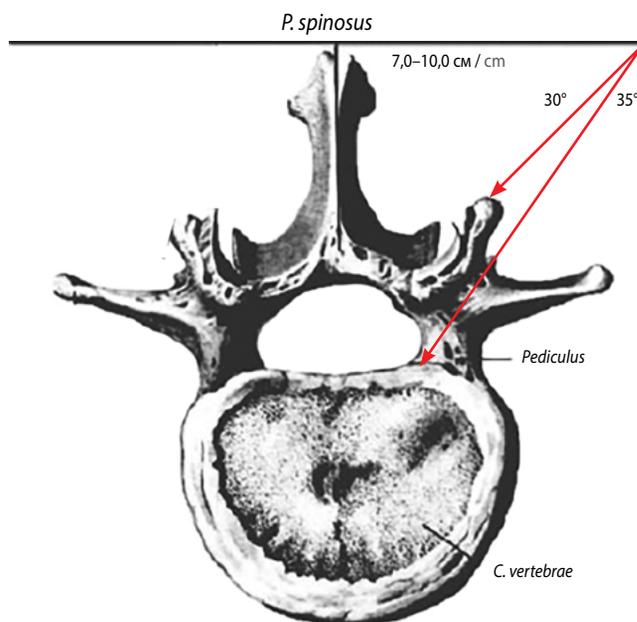


Рис. 4. Схема проведения фораминальной блокады

Fig. 4. Diagram of foraminal block

Отличительной особенностью фораминальной блокады является то, что выполнение ее возможно только в условиях навигации [19]. Препарат вводят непосредственно в межпозвонковый канал. От трансфораминальной эпидуральной инъекции данная методика отличается тем, что конец иглы заводится до уровня медиальной межпожковой линии и не проникает в эпидуральное пространство. Конец иглы должен располагаться в пределах «треугольника Камбина» (или «треугольника безопасности»), расположенного между выходящим нервным корешком, поперечным и верхним суставным отростками (рис. 4). Проведение иглы по верхнему краю ножки позвонка позволяет достичь

треугольника безопасности, что существенно снижает риск травмы нерва и сосудов [79]. Блокада S1 корешка по сути является эпидуральной блокадой. Техника этого вмешательства была описана выше.

При выполнении корешковой блокады на грудном уровне техника практически совпадает с поясничной корешковой инъекцией [32]. Грудные корешки, в отличие от поясничных, залегают более поверхностно, из-за меньшей толщины паравerteбральных мышц. В непосредственной близости от нервного корешка расположены плевра, легкое, и, чтобы избежать пневмоторакса, иглу не стоит продвигать слишком глубоко.

На шейном уровне данные инъекции выполняются из бокового доступа [83], однако не стоит забывать, что любая корешковая блокада на шейном уровне сопряжена с большим количеством осложнений [84].

Несмотря на 40-летний опыт применения селективной корешковой блокады [85], еще не накоплено достаточно данных, подтверждающих как диагностическую, так и терапевтическую ценность данной методики [81].

Фораминальная блокада может быть важным инструментом в определении пораженного корешка, т.к. в некоторых случаях клиническая и рентгенологическая оценки не могут достоверно показать, является ли тот или иной нервный корешок источником БС [81, 86]. Корешковая боль не всегда распределяется по соответствующему дерматому [52, 87, 88]. Поэтому при несоответствии клинической картины и данных МРТ или многоуровневого поражения [81, 86], наличии суставной патологии, сопряженной с болью в конечностях [86], а также когда нейровизуализация затруднена из-за послеоперационных изменений [89], фораминальная блокада является полезной диагностической процедурой. Наиболее важный диагностический показатель — воспроизведение типичного БС при введении иглы в область корешка, а анальгезия при введении препаратов считается вторичным подтверждающим признаком [81, 86]. Диагностическая значимость селективной корешковой блокады вызывает споры среди интервенционных специалистов [81], в различных исследованиях специфичность и чувствительность этой техники варьирует от 45 до 100% [90]. Противоречивые результаты исследований не позволяют нам считать эту процедуру «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике корешкового БС, но позволяют рекомендовать ее в рамках дополнительных методов.

Список литературы

1. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 2018; 9; 391: 2356–2367. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X. PMID: 29573870.
2. Bressler H.B., Keyes W.J., Rochon P.A. et al. The prevalence of low back pain in the elderly: a systematic review of the literature. *Spine* 1999; 24: 1813–1819. DOI: 10.1097/00007632-199909010-00011. PMID: 10488512.
3. Vos T., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 16; 390: 1211–1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. PMID: 28919117.
4. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. 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: 514–530. DOI: 10.7326/M16-2367. PMID: 28192789.

Процедура широко описана как диагностический метод. Возможность использования корешковых блокад с целью лечения корешкового БС противоречива. Большинство данных по теме интервенционных методов лечения касаются эпидуральных блокад, в то время как рандомизированных исследований, показывающих терапевтическую эффективность корешковых блокад, в настоящее время мало [90]. Достоинством данного метода является сравнительно легкое исполнение техники в сравнении с эпидуральным вмешательством. Главным фактором, определяющим положительный результат процедуры, по-видимому, является продолжительность БС. Так, в исследовании С. Cyteval и соавт. [91] показано, что большее облегчение боли после корешковой блокады получили пациенты с продолжительностью симптоматики ≤ 3 мес. Однако уменьшение БС, как правило, носит кратковременный характер [92]. Таким образом, парафораминальная и фораминальная блокады могут быть полезны в кратковременном облегчении БС у пациентов с острым и подострым корешковым БС.

Осложнения корешковых блокад практически не отличаются от таковых при эпидуральной стероидной инъекции: травма корешка, сосуда, твердой мозговой оболочки, внутрисосудистое попадание лекарственных веществ, инфекционные процессы и др. [81]. Значительно чаще осложнения встречаются на шейном уровне [84]. Однако по сравнению с эпидуральной техникой осложнения при парафораминальной и фораминальной блокадах встречаются значительно реже [93]. Противопоказания также аналогичны с эпидуральными инъекциями [81].

Заключение

Интервенционные методы — важная терапевтическая и диагностическая опция. Основным принципом является доставка ЛС непосредственно к месту патологии. Среди многообразия техник наиболее эффективными и безопасными считаются локальное внутримышечное введение препаратов, блокада межпозвоночных суставов, трансфораминальная эпидуральная и (пара-)фораминальная блокады. Как и любые другие вмешательства, малоинвазивные вмешательства не являются полностью безопасными. Использование ультразвука или рентгеновских лучей для визуализации иглы, проведение аспирационной пробы перед введением препаратов позволяют значительно уменьшить риск развития осложнений и увеличить лечебный эффект. Правильный выбор интервенционного вмешательства, грамотное исполнение техники позволяет купировать БС и уменьшить частоту хирургических вмешательств.

References

1. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 2018; 9; 391: 2356–2367. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X. PMID: 29573870.
2. Bressler H.B., Keyes W.J., Rochon P.A. et al. The prevalence of low back pain in the elderly: a systematic review of the literature. *Spine* 1999; 24: 1813–1819. DOI: 10.1097/00007632-199909010-00011. PMID: 10488512.
3. Vos T., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 16; 390: 1211–1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. PMID: 28919117.
4. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. 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: 514–530. DOI: 10.7326/M16-2367. PMID: 28192789.

5. Staal J.B., de Bie R.A., de Vet H.C. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 49–59. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181909558. PMID: 19127161.
6. Allegri M., Montella S., Salici F. et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Res* 2016; 5: 1530. DOI: 10.12688/f1000research.8105.2. PMID: 27408698.
7. Solomonow M., Baratta R.V., Zhou B.H., Burger E. et al. Muscular dysfunction elicited by creep of lumbar viscoelastic tissue. *J Electromyogr Kinesiol* 2003; 13: 381–396. DOI: 10.1016/S1050-6411(03)00045-2. PMID: 12832168.
8. Falla D., Cescon C., Lindstroem R., Barbero M. Muscle pain induces a shift of the spatial distribution of upper trapezius muscle activity during a repetitive task: a mechanism for perpetuation of pain with repetitive activity? *Clin J Pain* 2017; 33: 1006–1013. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000513. PMID: 28591080.
9. Вейн А.М., Воробьева О.В. Болезненный мышечный спазм, спастичность. Алгоритм диагностики и терапии. *Русский медицинский журнал* 2003; 11: 438–442.
10. Hirayama J., Yamagata M., Ogata S. et al. Relationship between low-back pain, muscle spasm and pressure pain thresholds in patients with lumbar disc herniation. *Eur Spine J* 2006; 15: 41–47. DOI: 10.1007/s00586-004-0813-2. PMID: 15931510.
11. Koes B.W., van Tulder M., Lin Chung-Wei Christine et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010; 19: 2075–2094. DOI: 10.1007/s00586-010-1502-y. PMID: 20602122.
12. Wissel J. Treatment of spasticity-related pain syndromes. *Pain Headache* 2003; 14: 126–139. DOI: 10.1159/000069633.
13. Mense S. Muscle pain: mechanisms and clinical significance. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 214–219. DOI: 10.3238/artzebl.2008.0214. PMID: 19629211.
14. Lisiński P., Huber J. Evolution of muscles dysfunction from myofascial pain syndrome through cervical disc-root conflict to degenerative spine disease. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017; 42: 151–159. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001691. PMID: 27196021.
15. Chen C.K., Nizar A.J. Myofascial pain syndrome in chronic back pain patients. *Korean J Pain* 2011; 24: 100–104. DOI: 10.3344/kjp.2011.24.2.100. PMID: 21716607.
16. Lucas N., Macaskill P., Irwig L. et al. Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points: a systematic review of the literature. *Clin J Pain* 2009; 25: 80–9. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31817e13b6. PMID: 19158550.
17. Maigne J.Y., Cornelis P., Chatellier G. Lower back pain and neck pain: is it possible to identify the painful side by palpation only? *Ann Phys Rehabil Med* 2012; 55: 103–111. DOI: 10.1016/j.rehab.2012.01.001. PMID: 22341057.
18. Malanga G.A., Cruz Colon E.J. Myofascial low back pain: a review. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2010; 21: 711–724. DOI: 10.1016/j.pmr.2010.07.003. PMID: 20977957.
19. Вершинин А.В. Применение противоболевых блокад и эпидуральных инъекций. В кн.: Хирургия дегенеративных поражений позвоночника. Национальное руководство / под ред. А.О. Гуши, Н.А. Коновалова, А.А. Гриня. М., 2019: 208–220.
20. Friction J. Myofascial pain: mechanisms to management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016; 28: 289–311. DOI: 10.1016/j.coms.2016.03.010. PMID: 27475508.
21. Cheng J., Abdi S. Complications of joint, tendon, and muscle injections. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2007; 11: 141–147. DOI: 10.1053/j.trap.2007.05.006. PMID: 18591992.
22. Nelemans P.J., de Bie R.A., de Vet H.C. et al. Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001824. DOI: 10.1002/14651858.CD001824. PMID: 10796449.
23. Девликамова Ф.И. Результаты пострегистрационного исследования «ПАРУС» по оценке эффективности и безопасности препарата Мидокалм-Рихтер в локальной инъекционной терапии миофасциальной триггерной зоны // *Терапевтический архив* 2018; 90(6): 81–88. DOI: 10.26442/terarkh201890681-88. PMID: 30701909.
24. Shirokov V.A., Iun O.P., Bakhtereva E.V. Efficiency local injection therapy with preparation mydocalm in myofascial pain syndrome cervicobrachial region. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2009; 109(6): 78–80. PMID: 19688873.
25. Manchikanti L., Boswell M.V., Singh V. et al. Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; 5: 15. DOI: 10.1186/1471-2474-5-15. PMID: 15169547.
26. Gellhorn A.C., Katz J.N., Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 216–224. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.199. PMID: 23147891.
27. Eubanks J.D., Lee M.J., Cassinelli E., Ahn N.U. Prevalence of lumbar facet arthrosis and its relationship to age, sex, and race: an anatomic study of cadaveric specimens. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 2058–2062. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318145a3a9. PMID: 17762805.
28. Коновалов Н.А., Древал' О.Н., Грин' А.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фасеточного синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника: приняты на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России 02.06.2015; г. Казань. URL: http://ruans.org/Text/Guidelines/lumbar_facet_syndrome.pdf
29. Закиров А.А. Перкутаные хирургические методы при лечении вертеброгенного болевого синдрома: дис. канд. мед. наук. М., 2012. 146 с.
5. Staal J.B., de Bie R.A., de Vet H.C. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 49–59. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181909558. PMID: 19127161.
6. Allegri M., Montella S., Salici F. et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Res* 2016; 5: 1530. DOI: 10.12688/f1000research.8105.2. PMID: 27408698.
7. Solomonow M., Baratta R.V., Zhou B.H., Burger E. et al. Muscular dysfunction elicited by creep of lumbar viscoelastic tissue. *J Electromyogr Kinesiol* 2003; 13: 381–396. DOI: 10.1016/S1050-6411(03)00045-2. PMID: 12832168.
8. Falla D., Cescon C., Lindstroem R., Barbero M. Muscle pain induces a shift of the spatial distribution of upper trapezius muscle activity during a repetitive task: a mechanism for perpetuation of pain with repetitive activity? *Clin J Pain* 2017; 33: 1006–1013. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000513. PMID: 28591080.
9. Vein A.M., Vorobyova O.V. [Painful muscle spasm, spasticity. Diagnostic and therapy algorithm]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2003; 11: 438–442. (In Russ.)
10. Hirayama J., Yamagata M., Ogata S. et al. Relationship between low-back pain, muscle spasm and pressure pain thresholds in patients with lumbar disc herniation. *Eur Spine J* 2006; 15: 41–47. DOI: 10.1007/s00586-004-0813-2. PMID: 15931510.
11. Koes B.W., van Tulder M., Lin Chung-Wei Christine et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010; 19: 2075–2094. DOI: 10.1007/s00586-010-1502-y. PMID: 20602122.
12. Wissel J. Treatment of spasticity-related pain syndromes. *Pain Headache* 2003; 14: 126–139. DOI: 10.1159/000069633.
13. Mense S. Muscle pain: mechanisms and clinical significance. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 214–219. DOI: 10.3238/artzebl.2008.0214. PMID: 19629211.
14. Lisiński P., Huber J. Evolution of muscles dysfunction from myofascial pain syndrome through cervical disc-root conflict to degenerative spine disease. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017; 42: 151–159. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001691. PMID: 27196021.
15. Chen C.K., Nizar A.J. Myofascial pain syndrome in chronic back pain patients. *Korean J Pain* 2011; 24: 100–104. DOI: 10.3344/kjp.2011.24.2.100. PMID: 21716607.
16. Lucas N., Macaskill P., Irwig L. et al. Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points: a systematic review of the literature. *Clin J Pain* 2009; 25: 80–9. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31817e13b6. PMID: 19158550.
17. Maigne J.Y., Cornelis P., Chatellier G. Lower back pain and neck pain: is it possible to identify the painful side by palpation only? *Ann Phys Rehabil Med* 2012; 55: 103–111. DOI: 10.1016/j.rehab.2012.01.001. PMID: 22341057.
18. Malanga G.A., Cruz Colon E.J. Myofascial low back pain: a review. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2010; 21: 711–724. DOI: 10.1016/j.pmr.2010.07.003. PMID: 20977957.
19. Verшинин А.В. [The use of analgesic blockade and epidural injections]. In: [Surgery for degenerative lesions of the spine. National guidelines] / eds. A.O. Gushcha, N.A. Kononov, A.A. Grin'. Moscow, 2019: 208–220. (In Russ.)
20. Friction J. Myofascial pain: mechanisms to management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016; 28: 289–311. DOI: 10.1016/j.coms.2016.03.010. PMID: 27475508.
21. Cheng J., Abdi S. Complications of joint, tendon, and muscle injections. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2007; 11: 141–147. DOI: 10.1053/j.trap.2007.05.006. PMID: 18591992.
22. Nelemans P.J., de Bie R.A., de Vet H.C. et al. Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001824. DOI: 10.1002/14651858.CD001824. PMID: 10796449.
23. Devlikamova F.I. Results of the post-registration clinical study «PARUS» on efficiency and safety assessment of Mydocalm-Richter for local injection therapy of a myofascial trigger zone. *Ter Arkh* 2018; 90(6): 81–88. DOI: 10.26442/terarkh201890681-88. PMID: 30701909. (In Russ.)
24. Shirokov V.A., Iun O.P., Bakhtereva E.V. Efficiency local injection therapy with preparation mydocalm in myofascial pain syndrome cervicobrachial region. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2009; 109(6): 78–80. PMID: 19688873.
25. Manchikanti L., Boswell M.V., Singh V. et al. Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; 5: 15. DOI: 10.1186/1471-2474-5-15. PMID: 15169547.
26. Gellhorn A.C., Katz J.N., Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 216–224. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.199. PMID: 23147891.
27. Eubanks J.D., Lee M.J., Cassinelli E., Ahn N.U. Prevalence of lumbar facet arthrosis and its relationship to age, sex, and race: an anatomic study of cadaveric specimens. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 2058–2062. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318145a3a9. PMID: 17762805.
28. Kononov N.A., Drevall' O.N., Grin' A.A. et al. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of facet syndrome of the lumbosacral spine: adopted at the Plenum of the Board of the Association of Neurosurgeons of Russia 02.06.2015; Kazan]. URL: http://ruans.org/Text/Guidelines/lumbar_facet_syndrome.pdf (In Russ.)
29. Zakirov A.A. [Percutaneous surgical methods in the treatment of vertebro-genic pain syndrome: dis. ... Cand. med. sci.]. Moscow, 2012. 146 p. (In Russ.)

30. Patel V.B., Wasserman R., Imani F. Interventional therapies for chronic low back pain: a focused review (efficacy and outcomes). *Anesthesiol Pain Med* 2015; 5: e29716. DOI: 10.5812/aapm.29716. PMID: 26484298.
31. Cohen S.P., Raja S.N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology* 2007; 106: 591–614. PMID: 17325518.
32. О'Коннор Т.К., Эйбрам С.Э. Атлас по инъекционным методам лечения боли. М., 2015. 168 с.
33. Perolat R., Kastler A., Nicot B. et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights Imaging* 2018; 9: 773–789. DOI: 10.1007/s13244-018-0638-x. PMID: 30090998.
34. Yoon K.B., Kim S.H., Park S.J. et al. Clinical effectiveness of ultrasound-guided costotransverse joint injection in thoracic back pain patients. *Korean J Pain* 2016; 29: 197–201. DOI: 10.3344/kjp.2016.29.3.197. PMID: 27413487.
35. Bogduk N. Evidence-informed management of chronic low back pain with facet injections and radiofrequency neurotomy. *Spine J* 2008; 8: 56–64. DOI: 10.1016/j.spinee.2007.10.010. PMID: 18164454.
36. Cohen S.P., Huang J.H., Brummett C. Facet joint pain — advances in patient selection and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 101–116. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.198. PMID: 23165358.
37. Manchikanti L., Singh V., Falco F.J.E. et al. Evaluation of lumbar facet joint nerve blocks in managing chronic low back pain: a randomized, double-blind, controlled trial with a 2-year follow-up. *Int J Med Sci* 2010; 7: 124–135. DOI: 10.7150/ijms.7.124. PMID: 20567613.
38. Никитин А.С., Асратян С.А., Смирнов Д.С., Шалумов А.З. Эффективность блокад фасеточных суставов у больных с поясничным остеохондрозом. *Нейрохирургия* 2017; 3: 57–62.
39. Slipman C.W., Bhat A.L., Gilchrist R.V. et al. A critical review of the evidence for the use of zygapophysial injections and radiofrequency denervation in the treatment of low back pain. *Spine J* 2003; 3: 310–316. DOI: 10.1016/s1529-9430(03)00025-1. PMID: 14589192.
40. Cohen S.P., Doshi T.L., Constantinescu O.C. et al. Effectiveness of lumbar facet joint blocks and predictive value before radiofrequency denervation: The Facet Treatment Study (FACTS), a randomized, controlled clinical trial. *Anesthesiology* 2018; 129: 517–535. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002274. PMID: 23165358.
41. Peh W.C.G. Image-guided facet joint injection. *Biomed Imaging Interv J* 2011; 7: e4 DOI: 10.2349/bij.7.1.e4. PMID: 21655113.
42. Wernecke C., Braun H.J., Dragoo J.L. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage a systematic review. *Orthop J Sports Med* 2015; 3: 2325967115581163. DOI: 10.1177/2325967115581163. PMID: 26674652.
43. Manchikanti L., Pampati V., Kaye A.D., Hirsch J.A. Therapeutic lumbar facet joint nerve blocks in the treatment of chronic low back pain: cost utility analysis based on a randomized controlled trial. *Korean J Pain* 2018; 31: 27–38. DOI: 10.3344/kjp.2018.31.1.27. PMID: 29372023.
44. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Mavrogenis A.F. et al. Spondylodiscitis after facet joint steroid injection: a case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 295–299. DOI: 10.1080/00365540500372689. PMID: 16718934.
45. Thomson S.J., Lomax D.M., Collett B.J. Chemical meningitis after lumbar facet joint block with local anaesthetic and steroids. *Anaesthesia* 1991; 46: 563–564. PMID: 1862897.
46. Orpen N.M., Birch N.C. Delayed presentation of septic arthritis of a lumbar facet joint after diagnostic facet joint injection. *J Spinal Disord Tech* 2003; 16: 285–287. DOI: 10.1097/00024720-200306000-00010. PMID: 12792344.
47. Alcock E., Regaard A., Browne J. Facet joint injection: a rare form cause of epidural abscess formation. *Pain* 2003; 103: 209–210. DOI: 10.1016/s0304-3959(02)00326-3. PMID: 12749975.
48. Коновалов Н.А., Прошутинский С.Д., Назаренко А.Г., Королишин В.А. Радиочастотная денервация межпозвоночных суставов при лечении болевого фасеточного синдрома. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2001; 75: 51–55.
49. Mathis J.M. Epidural steroid injections. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20: 193–202. DOI: 10.1016/j.nic.2010.02.006. PMID: 20439015.
50. Benoist M., Boulu P., Hayem G. Epidural steroid injections in the management of low-back pain with radiculopathy: an update of their efficacy and safety. *Eur Spine J* 2012; 21: 204–213. DOI: 10.1007/s00586-011-2007-z. PMID: 21922288.
51. Manninen P., Riihimäki H., Heliovaara M. Incidence and risk factors of low-back pain in middle-aged farmers. *Occup Med* 1995; 45: 141–146. DOI: 10.1093/occmed/45.3.141. PMID: 7605976.
52. Murphy D.R., Hurwitz E.L., Gerrard J.K., Clary R. Pain patterns and descriptions in patients with radicular pain: does the pain necessarily follow a specific dermatome? *Chiropr Osteopat* 2009; 17: 9. DOI: 10.1186/1746-1340-17-9. PMID: 19772560.
53. Minkalis A.L., Vining R.D. What is the pain source? A case report of a patient with low back pain and bilateral hip osteonecrosis. *J Can Chiropr Assoc* 2015; 59: 300–310. PMID: 26500365.
54. Lin J.H., Chiang Y.H., Chen C.C. Lumbar radiculopathy and its neurobiological basis. *World J Anesthesiol* 2014; 3: 162–173. DOI: 10.5313/wja.v3.i2.162.
55. Sun Z., Zhang M., Zhao X.H. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 1009–1014. PMID: 23696917.
30. Patel V.B., Wasserman R., Imani F. Interventional therapies for chronic low back pain: a focused review (efficacy and outcomes). *Anesthesiol Pain Med* 2015; 5: e29716. DOI: 10.5812/aapm.29716. PMID: 26484298.
31. Cohen S.P., Raja S.N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology* 2007; 106: 591–614. PMID: 17325518.
32. O'Connor T.C., Abram S.E. Atlas of Pain Injection Techniques. Elsevier, 2014.
33. Perolat R., Kastler A., Nicot B. et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights Imaging* 2018; 9: 773–789. DOI: 10.1007/s13244-018-0638-x. PMID: 30090998.
34. Yoon K.B., Kim S.H., Park S.J. et al. Clinical effectiveness of ultrasound-guided costotransverse joint injection in thoracic back pain patients. *Korean J Pain* 2016; 29: 197–201. DOI: 10.3344/kjp.2016.29.3.197. PMID: 27413487.
35. Bogduk N. Evidence-informed management of chronic low back pain with facet injections and radiofrequency neurotomy. *Spine J* 2008; 8: 56–64. DOI: 10.1016/j.spinee.2007.10.010. PMID: 18164454.
36. Cohen S.P., Huang J.H., Brummett C. Facet joint pain — advances in patient selection and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 101–116. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.198. PMID: 23165358.
37. Manchikanti L., Singh V., Falco F.J.E. et al. Evaluation of lumbar facet joint nerve blocks in managing chronic low back pain: a randomized, double-blind, controlled trial with a 2-year follow-up. *Int J Med Sci* 2010; 7: 124–135. DOI: 10.7150/ijms.7.124. PMID: 20567613.
38. Nikitin A.S., Asratyan S.A., Smirnov D.S., Shalumov A.Z. [The effectiveness of blockade of facet joints in patients with lumbar osteochondrosis]. *Neurokhirurgiya*. 2017; 3: 57–62. (In Russ.)
39. Slipman C.W., Bhat A.L., Gilchrist R.V. et al. A critical review of the evidence for the use of zygapophysial injections and radiofrequency denervation in the treatment of low back pain. *Spine J* 2003; 3: 310–316. DOI: 10.1016/s1529-9430(03)00025-1. PMID: 14589192.
40. Cohen S.P., Doshi T.L., Constantinescu O.C. et al. Effectiveness of lumbar facet joint blocks and predictive value before radiofrequency denervation: The Facet Treatment Study (FACTS), a randomized, controlled clinical trial. *Anesthesiology* 2018; 129: 517–535. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002274. PMID: 23165358.
41. Peh W.C.G. Image-guided facet joint injection. *Biomed Imaging Interv J* 2011; 7: e4 DOI: 10.2349/bij.7.1.e4. PMID: 21655113.
42. Wernecke C., Braun H.J., Dragoo J.L. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage a systematic review. *Orthop J Sports Med* 2015; 3: 2325967115581163. DOI: 10.1177/2325967115581163. PMID: 26674652.
43. Manchikanti L., Pampati V., Kaye A.D., Hirsch J.A. Therapeutic lumbar facet joint nerve blocks in the treatment of chronic low back pain: cost utility analysis based on a randomized controlled trial. *Korean J Pain* 2018; 31: 27–38. DOI: 10.3344/kjp.2018.31.1.27. PMID: 29372023.
44. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Mavrogenis A.F. et al. Spondylodiscitis after facet joint steroid injection: a case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 295–299. DOI: 10.1080/00365540500372689. PMID: 16718934.
45. Thomson S.J., Lomax D.M., Collett B.J. Chemical meningitis after lumbar facet joint block with local anaesthetic and steroids. *Anaesthesia* 1991; 46: 563–564. PMID: 1862897.
46. Orpen N.M., Birch N.C. Delayed presentation of septic arthritis of a lumbar facet joint after diagnostic facet joint injection. *J Spinal Disord Tech* 2003; 16: 285–287. DOI: 10.1097/00024720-200306000-00010. PMID: 12792344.
47. Alcock E., Regaard A., Browne J. Facet joint injection: a rare form cause of epidural abscess formation. *Pain* 2003; 103: 209–210. DOI: 10.1016/s0304-3959(02)00326-3. PMID: 12749975.
48. Konovalov N.A., Proshutinsky S.D., Nazarenko A.G., Korolishin V.A. [Radiofrequency denervation of the intervertebral joints in the treatment of painful facet syndrome]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2001; 75: 51–55. (In Russ.)
49. Mathis J.M. Epidural steroid injections. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20: 193–202. DOI: 10.1016/j.nic.2010.02.006. PMID: 20439015.
50. Benoist M., Boulu P., Hayem G. Epidural steroid injections in the management of low-back pain with radiculopathy: an update of their efficacy and safety. *Eur Spine J* 2012; 21: 204–213. DOI: 10.1007/s00586-011-2007-z. PMID: 21922288.
51. Manninen P., Riihimäki H., Heliovaara M. Incidence and risk factors of low-back pain in middle-aged farmers. *Occup Med* 1995; 45: 141–146. DOI: 10.1093/occmed/45.3.141. PMID: 7605976.
52. Murphy D.R., Hurwitz E.L., Gerrard J.K., Clary R. Pain patterns and descriptions in patients with radicular pain: does the pain necessarily follow a specific dermatome? *Chiropr Osteopat* 2009; 17: 9. DOI: 10.1186/1746-1340-17-9. PMID: 19772560.
53. Minkalis A.L., Vining R.D. What is the pain source? A case report of a patient with low back pain and bilateral hip osteonecrosis. *J Can Chiropr Assoc* 2015; 59: 300–310. PMID: 26500365.
54. Lin J.H., Chiang Y.H., Chen C.C. Lumbar radiculopathy and its neurobiological basis. *World J Anesthesiol* 2014; 3: 162–173. DOI: 10.5313/wja.v3.i2.162.
55. Sun Z., Zhang M., Zhao X.H. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 1009–1014. PMID: 23696917.

56. Pountos H., Panteli M., Walters G. et al. Safety of epidural corticosteroid injections. *Drugs R D* 2016; 16: 19–34. DOI: 10.1007/s40268-015-0119-3. PMID: 26715572.
57. Bartleson J.D., Maus T.P. Diagnostic and therapeutic spinal interventions Epidural injections. *Neurol Clin Pract* 2014; 4: 347–352. DOI: 10.1212/CPI.0000000000000043. PMID: 29473564.
58. Гнездилов А.В., Долбнева Е.Л., Крюков С.П. и др. Терапия острой боли на предоперационном этапе в клинике хирургии позвоночника. *Российский журнал боли* 2018; 1: 28–35. DOI: 10.25731/RASP.2018.01.005.
59. Chou R., Hashimoto R., Friedly J. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 373–381. DOI: 10.7326/M15-0934. PMID: 26302454.
60. Murthy N.S., Geske J.R., Shelerud R.A. et al. The effectiveness of repeat lumbar transforaminal epidural steroid injections. *Pain Med* 2014; 15: 1686–1694. DOI: 10.1111/pme.12497. PMID: 25039323.
61. White A.H., Derby R., Wynne G. Epidural injections for the diagnosis and treatment of low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1980; 5: 78–86. PMID: 6444766.
62. Schäufele M.K. Interventional and semi-invasive procedures for low back pain and disc herniation. In: *Minimally Invasive Spine Surgery. A Surgical Manual*. Berlin-Heidelberg, 2006: 249–259. DOI: 10.1007/3-540-29490-2.
63. Fish D.E., Lee P.C., Marcus D.B. The S1 «Scotty Dog»: report of a technique for S1 transforaminal epidural steroid injection. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1730–1733. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.07.041. PMID: 18047894.
64. Kim D.H., Yoon D.M., Yoon K.B. Incidence of intravascular injection and the spread of contrast media during S1 transforaminal epidural steroid injection by two approaches: anteroposterior vs oblique. *Anaesthesia* 2015; 70: 975–984. DOI: 10.1111/anae.13079. PMID: 25850817.
65. Rho M.E., Tang C.T. The efficacy of lumbar epidural steroid injections: transforaminal, interlaminar, and caudal approaches. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2011; 22: 139–148. DOI: 10.1016/j.pmr.2010.10.006. PMID: 21292150.
66. Watts R.W., Silagy C.A. A meta-analysis on the efficacy of epidural corticosteroids in the treatment of sciatica. *Anaesth Intens Care* 1995; 23: 564–569. DOI: 10.1177/0310057X9502300506. PMID: 8787255.
67. Pandey R.A. Efficacy of epidural steroid injection in management of lumbar prolapsed intervertebral disc: a comparison of caudal, transforaminal and interlaminar routes. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: RC05–RC11. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18208.8127. PMID: 27630917.
68. Pinto R.Z., Maher C.G., Ferreira M.L. et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 865–877. DOI: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00564. PMID: 23362516.
69. Luijsterburg P.A.J., Verhagen A.P., Ostelo R.W.J.G. et al. Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome: a systematic review. *Eur Spine J* 2007; 16: 881–899. DOI: 10.1007/s00586-007-0367-1. PMID: 17415595.
70. Manchikanti L., Buenaventura R.M., Manchikanti K.N. et al. Effectiveness of therapeutic lumbar transforaminal epidural steroid injections in managing lumbar spinal pain. *Pain Physician* 2012; 15: E199–E245. PMID: 22622912.
71. Катаев А.Е. Эпидуральные блокады с использованием глюкокортикоидов. *Современная ревматология* 2016; 10: 87–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-87-94.
72. Ackerman W.E., Ahmad M. The efficacy of lumbar epidural steroid injections in patients with lumbar disc herniations. *Anesth Analg* 2007; 104: 1217–1222. DOI: 10.1213/01.ane.0000260307.16555.7f. PMID: 17456677.
73. Epstein N.E. Major risks and complications of cervical epidural steroid injections: An updated review. *Surg Neurol Int* 2018; 9: 86. DOI: 10.4103/sni.sni_85_18 PMID: 29740507.
74. Lee J.H., Lee S.H. Comparison of clinical efficacy between interlaminar and transforaminal epidural injection in patients with axial pain due to cervical disc herniation // *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2568. DOI: 10.1097/MD.0000000000002568. PMID 26825899.
75. Parr A.T., Manchikanti L., Hameed H. et al. Caudal epidural injections in the management of chronic low back pain: a systematic appraisal of the literature. *Pain Physician* 2012; 15: E159–E198. PMID: 22622911.
76. Akuthota V. (ed.) North American Spine Society. Lumbar Transforaminal Epidural Steroid Injections Review and Recommendation Statement 2013. URL: <https://www.spine.org/documents/researchclinicalcare/ltfesireviewrecstatement.pdf>
77. Benedetti E.M., Siriwetcharak R. Selective nerve root blocks as predictors of surgical outcome: Fact or fiction? *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 559–565; disc.565. DOI: 10.1007/s00701-004-0241-4. PMID: 15168223.
78. Horlocker T.T., Wedel D.J., Benzon H. et al. Regional anesthesia and the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172–197. DOI: 10.1053/rapm.2003.50046. PMID: 12772135.
79. Cohen S.P., Bicket M.C., Jamison D. et al. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med.* 2013; 38: 175–200. DOI: 10.1097/AAP.0b013e31828ea086. PMID: 23598728.
80. Wadhwa R., Sharma S., Poddar D., Sharma S. Pleural puncture with thoracic epidural: A rare complication? *Indian J Anaesth* 2011; 55: 163–166. DOI: 10.4103/0019-5049.79898. PMID: 21712874.
56. Pountos H., Panteli M., Walters G. et al. Safety of epidural corticosteroid injections. *Drugs R D* 2016; 16: 19–34. DOI: 10.1007/s40268-015-0119-3. PMID: 26715572.
57. Bartleson J.D., Maus T.P. Diagnostic and therapeutic spinal interventions Epidural injections. *Neurol Clin Pract* 2014; 4: 347–352. DOI: 10.1212/CPI.0000000000000043. PMID: 29473564.
58. Gnezdilov A.V., Dolbneva E.L., Kryukov S.P. et al. [Therapy of acute pain at the preoperative stage in the clinic of spinal surgery]. *Rossiyskiy zhurnal boli* 2018; 1: 28–35. DOI: 10.25731/RASP.2018.01.005. (In Russ.)
59. Chou R., Hashimoto R., Friedly J. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 373–381. DOI: 10.7326/M15-0934. PMID: 26302454.
60. Murthy N.S., Geske J.R., Shelerud R.A. et al. The effectiveness of repeat lumbar transforaminal epidural steroid injections. *Pain Med* 2014; 15: 1686–1694. DOI: 10.1111/pme.12497. PMID: 25039323.
61. White A.H., Derby R., Wynne G. Epidural injections for the diagnosis and treatment of low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1980; 5: 78–86. PMID: 6444766.
62. Schäufele M.K. Interventional and semi-invasive procedures for low back pain and disc herniation. In: *Minimally Invasive Spine Surgery. A Surgical Manual*. Berlin-Heidelberg, 2006: 249–259. DOI: 10.1007/3-540-29490-2.
63. Fish D.E., Lee P.C., Marcus D.B. The S1 «Scotty Dog»: report of a technique for S1 transforaminal epidural steroid injection. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1730–1733. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.07.041. PMID: 18047894.
64. Kim D.H., Yoon D.M., Yoon K.B. Incidence of intravascular injection and the spread of contrast media during S1 transforaminal epidural steroid injection by two approaches: anteroposterior vs oblique. *Anaesthesia* 2015; 70: 975–984. DOI: 10.1111/anae.13079. PMID: 25850817.
65. Rho M.E., Tang C.T. The efficacy of lumbar epidural steroid injections: transforaminal, interlaminar, and caudal approaches. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2011; 22: 139–148. DOI: 10.1016/j.pmr.2010.10.006. PMID: 21292150.
66. Watts R.W., Silagy C.A. A meta-analysis on the efficacy of epidural corticosteroids in the treatment of sciatica. *Anaesth Intens Care* 1995; 23: 564–569. DOI: 10.1177/0310057X9502300506. PMID: 8787255.
67. Pandey R.A. Efficacy of epidural steroid injection in management of lumbar prolapsed intervertebral disc: a comparison of caudal, transforaminal and interlaminar routes. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: RC05–RC11. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18208.8127. PMID: 27630917.
68. Pinto R.Z., Maher C.G., Ferreira M.L. et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 865–877. DOI: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00564. PMID: 23362516.
69. Luijsterburg P.A.J., Verhagen A.P., Ostelo R.W.J.G. et al. Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome: a systematic review. *Eur Spine J* 2007; 16: 881–899. DOI: 10.1007/s00586-007-0367-1. PMID: 17415595.
70. Manchikanti L., Buenaventura R.M., Manchikanti K.N. et al. Effectiveness of therapeutic lumbar transforaminal epidural steroid injections in managing lumbar spinal pain. *Pain Physician* 2012; 15: E199–E245. PMID: 22622912.
71. Катаев А.Е. [Epidural blockade using glucocorticoids]. *Sovremennaya revmatologiya* 2016; 10: 87–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-87-94. (In Russ.)
72. Ackerman W.E., Ahmad M. The efficacy of lumbar epidural steroid injections in patients with lumbar disc herniations. *Anesth Analg* 2007; 104: 1217–1222. DOI: 10.1213/01.ane.0000260307.16555.7f. PMID: 17456677.
73. Epstein N.E. Major risks and complications of cervical epidural steroid injections: An updated review. *Surg Neurol Int* 2018; 9: 86. DOI: 10.4103/sni.sni_85_18 PMID: 29740507.
74. Lee J.H., Lee S.H. Comparison of clinical efficacy between interlaminar and transforaminal epidural injection in patients with axial pain due to cervical disc herniation // *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2568. DOI: 10.1097/MD.0000000000002568. PMID 26825899.
75. Parr A.T., Manchikanti L., Hameed H. et al. Caudal epidural injections in the management of chronic low back pain: a systematic appraisal of the literature. *Pain Physician* 2012; 15: E159–E198. PMID: 22622911.
76. Akuthota V. (ed.) North American Spine Society. Lumbar Transforaminal Epidural Steroid Injections Review and Recommendation Statement 2013. URL: <https://www.spine.org/documents/researchclinicalcare/ltfesireviewrecstatement.pdf>
77. Benedetti E.M., Siriwetcharak R. Selective nerve root blocks as predictors of surgical outcome: Fact or ction? *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 559–565; disc.565. DOI: 10.1007/s00701-004-0241-4. PMID: 15168223.
78. Horlocker T.T., Wedel D.J., Benzon H. et al. Regional anesthesia and the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172–197. DOI: 10.1053/rapm.2003.50046. PMID: 12772135.
79. Cohen S.P., Bicket M.C., Jamison D. et al. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med.* 2013; 38: 175–200. DOI: 10.1097/AAP.0b013e31828ea086. PMID: 23598728.
80. Wadhwa R., Sharma S., Poddar D., Sharma S. Pleural puncture with thoracic epidural: A rare complication? *Indian J Anaesth* 2011; 55: 163–166. DOI: 10.4103/0019-5049.79898. PMID: 21712874.

81. Gajraj N.M. Selective nerve root blocks for low back pain and radiculopathy. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 243–256. PMID: 15138911.
82. Datta S., Pai U. Selective nerve root block — is the position of the needle transforaminal or paraforaminal? Call for a need to reevaluate the terminology. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 616–617. DOI: 10.1016/j.rapm.2004.07.219. PMID: 15635523.
83. Leif Anderberg L., Mårten Annertz M., Urban Rydholm U. et al. Selective diagnostic nerve root block for the evaluation of radicular pain in the multilevel degenerated cervical spine. *Eur Spine J* 2006; 15: 794–801. DOI: 10.1007/s00586-005-0931-5. PMID: 16151714.
84. Hodler J., Boos N., Schubert M. Must we discontinue selective cervical nerve root blocks? Report of two cases and review of the literature. *Eur Spine J* 2013; 22(Suppl 3): 466–470. DOI: 10.1007/s00586-012-2642-z. PMID: 23328873.
85. Eastley N.C., Spiteri V., Newey M.L. Variations in selective nerve root block technique. *Ann R Coll Surg Engl* 2013; 95: 515–518. DOI: 10.1308/003588413X13629960048073. PMID: 24112500.
86. Hogan Q.H., Abram S.E. Neural blockade for diagnosis and prognosis. A review // *Anesthesiology* 1997; 86(1):216–41 PMID: 9009957
87. Slipman C.W., Plastaras C.T., Palmitier R.A. et al. Symptom provocation of fluoroscopically guided cervical nerve root stimulation. Are dynamical maps identical to dermatomal maps? *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23: 2235–2242. PMID: 9802168.
88. Harshavardhana N.S., Dabke H.V. The furcal nerve revisited. *Orthop Rev (Pavia)* 2014; 6: 5428. DOI: 10.4081/or.2014.5428. PMID: 25317309.
89. Van Goethem J.W.M., Parizel P.M., Jinkins R. Imaging of the postoperative lumbar spine. *Neuroradiology* 2002; 44: 723–739. DOI: 10.1007/s00234-002-0790-2. PMID: 12221444.
90. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S. et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician* 2013; 16(2 Suppl): S49–S283. PMID: 23615883.
91. Cyteval C., Fescquet N., Thomas E. et al. Predictive factors of efficacy of periradicular corticosteroid injections for lumbar radiculopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 978–982. PMID: 16687527.
92. Arun-Kumar K., Jayaprasad S., Senthil K. et al. The outcomes of selective nerve root block for disc induced lumbar radiculopathy. *Malays Orthop J* 2015; 9: 17–22. DOI: 10.5704/MOJ.1511.002. PMID: 28611904.
93. Gossner J. Safety of CT-guided lumbar nerve root infiltrations analysis of a two-year period. *Interv Neuroradiol* 2014; 20: 533–537. DOI: 10.15274/INR-2014-10082. PMID: 25363255.

Информация об авторах

Гуца Артем Олегович, д.м.н., проф., зав. нейрохирургическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
Вершинин Андрей Вячеславович, к.м.н., врач нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
Герасимова Елизавета Вадимовна, аспирант ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

81. Gajraj N.M. Selective nerve root blocks for low back pain and radiculopathy. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 243–256. PMID: 15138911.
82. Datta S., Pai U. Selective nerve root block — is the position of the needle transforaminal or paraforaminal? Call for a need to reevaluate the terminology. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 616–617. DOI: 10.1016/j.rapm.2004.07.219. PMID: 15635523.
83. Leif Anderberg L., Mårten Annertz M., Urban Rydholm U. et al. Selective diagnostic nerve root block for the evaluation of radicular pain in the multilevel degenerated cervical spine. *Eur Spine J* 2006; 15: 794–801. DOI: 10.1007/s00586-005-0931-5. PMID: 16151714.
84. Hodler J., Boos N., Schubert M. Must we discontinue selective cervical nerve root blocks? Report of two cases and review of the literature. *Eur Spine J* 2013; 22(Suppl 3): 466–470. DOI: 10.1007/s00586-012-2642-z. PMID: 23328873.
85. Eastley N.C., Spiteri V., Newey M.L. Variations in selective nerve root block technique. *Ann R Coll Surg Engl* 2013; 95: 515–518. DOI: 10.1308/003588413X13629960048073. PMID: 24112500.
86. Hogan Q.H., Abram S.E. Neural blockade for diagnosis and prognosis. A review // *Anesthesiology* 1997; 86(1):216–41 PMID: 9009957
87. Slipman C.W., Plastaras C.T., Palmitier R.A. et al. Symptom provocation of fluoroscopically guided cervical nerve root stimulation. Are dynamical maps identical to dermatomal maps? *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23: 2235–2242. PMID: 9802168.
88. Harshavardhana N.S., Dabke H.V. The furcal nerve revisited. *Orthop Rev (Pavia)* 2014; 6: 5428. DOI: 10.4081/or.2014.5428. PMID: 25317309.
89. Van Goethem J.W.M., Parizel P.M., Jinkins R. Imaging of the postoperative lumbar spine. *Neuroradiology* 2002; 44: 723–739. DOI: 10.1007/s00234-002-0790-2. PMID: 12221444.
90. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S. et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician* 2013; 16(2 Suppl): S49–S283. PMID: 23615883.
91. Cyteval C., Fescquet N., Thomas E. et al. Predictive factors of efficacy of periradicular corticosteroid injections for lumbar radiculopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 978–982. PMID: 16687527.
92. Arun-Kumar K., Jayaprasad S., Senthil K. et al. The outcomes of selective nerve root block for disc induced lumbar radiculopathy. *Malays Orthop J* 2015; 9: 17–22. DOI: 10.5704/MOJ.1511.002. PMID: 28611904.
93. Gossner J. Safety of CT-guided lumbar nerve root infiltrations analysis of a two-year period. *Interv Neuroradiol* 2014; 20: 533–537. DOI: 10.15274/INR-2014-10082. PMID: 25363255.

Information about the authors

Artem O. Gushcha, D. Sci. (Med.), Prof., Head, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Andrey V. Verшинin, PhD (Med.), neurosurgeon, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Elizaveta V. Gerasimova, postgraduate student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Валидация Модифицированной шкалы Эшворта (Modified Ashworth Scale) в России

Н.А. Супонева¹, Д.Г. Юсупова¹, К.А. Ильина², Д.А. Мельченко³, А.А. Бутковская¹, Е.С. Жирова¹, А.С. Таратухина¹, А.А. Зимин¹, А.Б. Зайцев⁴, А.С. Клочков¹, Р.Х. Люкманов¹, А.М. Котов-Смоленский¹, А.Е. Хижникова¹, Г.А. Гатина⁵, М.А. Кутлубаев⁶, М.А. Пирадов¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Постинсультная спастичность представляет собой инвалидизирующий и ограничивающий жизнедеятельность фактор и является важной проблемой как для врачей, так и для родственников пациента. На сегодняшний момент актуально применение Модифицированной шкалы Эшворта (МШЭ; Modified Ashworth Scale) для оценки повышенного мышечного тонуса у пациентов после перенесенного нарушения мозгового кровообращения. Цель работы — провести лингвокультурную адаптацию МШЭ с последующей оценкой психометрических свойств.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 50 пациентов. Процедура валидации состояла из лингвокультурной адаптации и оценки психометрических свойств шкалы русскоязычной версии МШЭ. Надежность исследовали с помощью метода «тест–ретест» (вычисление коэффициента корреляции Спирмена) и определения коэффициента каппы Коэна для оценки межэкспертной согласованности. Критериальную валидность оценивали путем сравнения результата по МШЭ с полученными баллами при оценке по шкале спастичности Научного центра неврологии. Чувствительность определяли по непараметрическому W-критерию Вилкоксона, который отражал достоверность различий между исследованиями до и после проведения реабилитационных мероприятий.

Результаты. «Тест–ретест» анализ выявил выраженную корреляцию ($r=0,87$) между результатами повторных оценок. Между оценками двух экспертов был достигнут средний уровень согласованности ($r=0,56$), что подтверждает субъективность шкалы и постулирует, что по возможности оценка пациента в динамике должна проводиться одним и тем же исследователем. При сравнении результатов исследования по МШЭ и по шкале спастичности Научного центра неврологии коэффициент корреляции составил $r=0,79$. При оценке в динамике на фоне проводимого восстановительного лечения была выявлена достоверность различий ($p<0,0001$).

Заключение. Русскоязычная версия МШЭ — валидный, надежный, чувствительный инструмент, который может быть рекомендован к применению в клинической практике как для первичной оценки повышенного мышечного тонуса, так и для мониторинга эффекта проводимой терапии.

Ключевые слова: валидация; русскоязычная версия; Модифицированная шкала Эшворта; спастичность; шкала спастичности Научного центра неврологии; реабилитация.

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

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dzhamilya-d@mail.ru. Юсупова Д.Г.

Для цитирования: Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Ильина К.А., Мельченко Д.А., Бутковская А.А., Жирова Е.С., Таратухина А.С., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Клочков А.С., Люкманов Р.Х., Котов-Смоленский А.М., Хижникова А.Е., Гатина Г.А., Кутлубаев М.А., Пирадов М.А. Валидация Модифицированной шкалы Эшворта (Modified Ashworth Scale) в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 89–96.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.10

Поступила 19.09.2019 / Принята в печать 16.12.2019

Validation of the Modified Ashworth scale in Russia

Natalya A. Suponeva¹, Dzhamilya G. Yusupova¹, Kseniya A. Ilyina², Danila A. Melchenko³, Anastasiya A. Butkovskaya¹, Ekaterina S. Zhirona¹, Anna S. Taratukhina¹, Aleksey A. Zimin¹, Aleksandr B. Zaitsev⁴, Anton S. Klochkov¹, Roman Kh. Lyukmanov¹, Artem M. Kotov-Smolenskiy¹, Anastasiya E. Khizhnikova¹, Guzel A. Gatina⁵, Mansur A. Kutlubayev⁶, Mikhail A. Piradov¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia; ²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
⁵Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia; ⁶Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Spasticity after stroke is a factor that causes disability and restricts activities of daily living, and presents a problem for both doctors and patients' relatives. At the present time, the Modified Ashworth scale (MAS) is a useful method of assessing increased muscle tone in patients after a cerebrovascular incident.

The aim of the work is the linguistic and cultural adaptation of the MAS, with subsequent evaluation of its psychometric properties.

Materials and methods. *The study included 50 patients. The validation procedure consisted of linguistic and cultural adaptation and evaluation of the psychometric properties of the Russian language version of the MAS. Test-retest was used to examine reliability (calculating Spearman's rank correlation coefficient) and Cohen's kappa coefficient was used to evaluate inter-rater agreement. Criterion validity was assessed by comparing the MAS results with the Spasticity Scale score of the Research Centre of Neurology. Sensitivity was measured using Wilcoxon nonparametric test, which reflects the statistical significance of intertest differences before and after rehabilitation measures.*

Results. *Test-retest analysis showed a significant correlation ($\rho=0.87$) between reassessment results. Inter-rater reliability was average ($\rho=0.56$), which confirms the scale's subjectivity and proves that patient assessment over time should be performed by the same investigator whenever possible. The correlation coefficient between the MAS and the Spasticity Scale of the Research Centre of Neurology was $\rho=0.79$. Statistically significant differences were found when patients were reassessed after rehabilitation treatment ($p<0.0001$).*

Conclusion. *The Russian version of the MAS is a valid, reliable and sensitive instrument, which can be recommended for use in clinical practice, both for the initial assessment of spasticity and for monitoring the effect of treatment.*

Keywords: validation; Russian version; Modified Ashworth Scale; spasticity; Spasticity Scale of the Research Centre of Neurology.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: yazeva@neurology.ru. Yazeva E.G.

For citation: Suponeva N.A., Yusupova D.G., Ilyina K.A., Melchenko D.A., Butkovskaya A.A., Zhironova E.S., Taratukhina A.S., Zimin A.A., Zaitsev A.B., Klochkov A.S., Lyukmanov R.Kh., Kotov-Smolensky A.M., Khizhnikova A.E., Gatina G.A., Kutlubaev M.A., Piradov M.A. [Validation of the Modified Ashworth scale in Russia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 89–96. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.10

Received 19.09.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Богатый опыт валидации шкал и опросников в международной практике подтверждается обширным количеством статей, посвященных данной теме. Несмотря на это, данный процесс остается узко локализованным — наиболее активно валидация проводится в странах Европы и Китае.

Учитывая высокую частоту развития спастичности после перенесенного нарушения мозгового кровообращения (НМК), актуальной представляется возможность оценки наступившего повышения мышечного тонуса. Согласно определению, данному J.W. Lance в 1980 г., «спастичность — это двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скоростьюзависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипертонии рецепторов растяжения» [1, 2]. Ключевым патогенетическим механизмом развития спастичности является нарушение центральной регуляции мышечного тонуса, который, по определению Д.К. Лунева, представляя собой рефлекс на растяжение, подвергается сложному комплексу угнетающих и активизирующих влияний, исходящих из разных уровней головного мозга [3].

Клиническая оценка повышенного мышечного тонуса крайне важна для определения эффективности проводимого лечения и подбора адекватной терапии, направленной на снижение спастичности, и, в целом, для оценки динамики состояния пациента [4]. В настоящее время существует определенное количество шкал, посвященных данной теме [5], в частности, широко используемая в клинической

практике Модифицированная шкала Эшворта (МШЭ).

При создании МШЭ в 1987 г. ее разработчики R.W. Bohannon и M.V. Smith опирались на оригинальную шкалу, созданную В. Ashworth в 1964 г. [6]. Исследователи выявили, что при оценке повышенного мышечного тонуса пациенты с гемиплегией набирали баллы ближе к нижним показателям шкалы Эшворта и что значение шкалы «балл 1» оказалось широко охватывающим термином. Было предложено выделить еще одно значение шкалы — «балл 1+» и слегка модифицировать определения баллов. Таким образом, была создана МШЭ [7], состоящая из 6 пунктов, каждый из которых отражает степень сопротивления, встреченного при равномерном пассивном движении конечности. Стоит отметить, что разработанная шкала соответствовала критериям порядковых шкал, применяемых в клинической практике, установленных С.Р. MacKenzie и соавт. [8].

С помощью МШЭ можно дать определенную «балльную» оценку мышцам, в которых повышен тонус, за сравнительно небольшое время. Данная шкала может использоваться как для первичной оценки повышенного мышечного тонуса, так и в качестве контроля эффективности проведения реабилитационных мероприятий.

Согласно Rehabilitation Measures Database¹, МШЭ доступна на следующих языках: французский, немецкий, итальянский, испанский, корейский, японский, китайский (в упрощенном виде). Имеются сведения о разработке иранской версии МШЭ в 2012 г.: была проведена лингвистическая

¹ URL: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures>

ратификация, а исследование психометрических свойств включало в себя оценку внутри- и межэкспертной надежности [9]. В некоторых случаях целью исследования являлась только оценка межэкспертной надежности [10] или сравнение МШЭ и Модифицированной шкалы Тардье [11].

Сведения из доступных нам источников (PubMed, Rehabilitation Measures Database) позволяют сделать вывод, что до настоящего времени полноценная валидация МШЭ в России не проводилась. В силу того, что отсутствует валидированная версия этой шкалы, нет единого подхода к применению данного метода оценки. Также это влечет за собой невозможность отсылки к вышеназванной шкале как к официальному и проверенному источнику. Перечисленные обстоятельства явились предпосылкой для проведения валидационного исследования.

Цель работы — проведение лингвокультурной адаптации МШЭ на русский язык с последующей оценкой психометрических свойств.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 50 пациентов ФГБНУ НЦН с верифицированным диагнозом НМК и со спастичностью вследствие перенесенного инсульта.

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил $55,0 \pm 15,4$ года. Распределение по полу было равномерным — 25 мужчин и 25 женщин. Исходные показатели в виде медианы суммарного балла всех исследуемых мышц верхней и нижней конечности составили: по МШЭ — 8,8 (4,9–12) баллов из 24 возможных; по шкале спастичности НЦН (см. Приложение) — 9,0 (3,9–12) баллов из 30 возможных.

Оценка всех пациентов проводилась на добровольной основе. Для определения повышенного мышечного тонуса по МШЭ были применены следующие критерии:

- отсутствие приема средств с миорелаксантным действием (баклофен, толперизон, тизанидин, каризпродол, циклобензаприн, метокарбамол) в течение последних 30 дней;
- отсутствие афазии или серьезных когнитивных нарушений;
- отсутствие контрактур и грубого нарушения глубокой чувствительности при сохранности активных движений.

Критерием исключения являлся нормальный мышечный тонус в соответствующих мышцах (оценивались только те мышцы, в которых имелась спастичность).

Процедура оценки повышенного мышечного тонуса

Оценке подвергались следующие мышечные группы и мышцы:

- 1) верхней конечности — разгибатели плечевого сустава, сгибатели локтевого сустава, сгибатели лучезапястного сустава, поверхностный сгибатель пальцев;
- 2) нижней конечности — камбаловидная, камбаловидная и икроножная мышцы совместно. Выбор данных мышц основывался на том, что их тестирование не вызывает особых сложностей и что впоследствии оценка этих мышц найдет широкое применение в клинической практике.

Пациенты дважды подвергались тестированию первым исследователем в 1-е сутки госпитализации с интервалом

2 ч и однократно в день перед выпиской. Вторым исследователем оценивался пациент 1 раз в течение 1-х суток после поступления. Промежуток между тестированием в 1-е и в последние сутки пребывания в стационаре составлял 7–10 дней. Оценка по МШЭ проводилась в одно и то же время суток в одинаковых условиях двумя исследователями (состав исследователей не менялся). В названном промежутке не было отмечено изменений в общем состоянии здоровья, проводимой терапии или эмоциональном фоне.

Процедура проводилась следующим образом. После пятиминутного отдыха пациента вышеназванные мышцы последовательно оценивались, начиная с верхних конечностей. Описание положений для тестирования приведено в табл. 1. Каждое оценочное движение длилось около 1 секунды (путем проговаривания исследователем про себя «одна тысяча один») и было выполнено трижды, затем набранный балл был зафиксирован в бланке для результатов тестирования по МШЭ.

При оценке пациентов во второй раз использовался новый бланк для результатов, чтобы данные предыдущего тестирования не могли повлиять на новый результат.

Процедура валидации

Валидация шкалы включает лингвокультурную адаптацию и оценку психометрических показателей полученной русскоязычной версии: надежности, валидности и чувствительности. На первом этапе проводилась лингвокультурная адаптация: двумя независимыми переводчиками был осуществлен перевод текста шкалы с языка оригинала на русский язык. На основе полученных данных была сформирована комбинированная версия и осуществлен обратный перевод носителем языка оригинала. Разработанный вариант оценивался экспертной комиссией и проходил пилотное тестирование на малой выборке. С учетом результатов проведенного исследования была утверждена окончательная версия шкалы и начат второй этап валидации.

Оценку психометрических показателей проводили два опытных врача, специально обученных методике обследования по МШЭ и особенностям протоколирования результатов. Для удобства описания результатов первый врач был обозначен как «А», второй — «В», а исследования, проведенные врачами, обозначались соответственно хронологическому порядку: A_1 — первое обследование первым врачом; B_1 — первое обследование вторым врачом; A_2 — второе обследование первым врачом; A_3 — третье обследование первым врачом.

Надежность шкалы отражает ее устойчивость к различным ошибкам измерения и включает ряд параметров [14], среди которых в данном исследовании оценивалась воспроизводимость и межэкспертная согласованность МШЭ.

Воспроизводимость шкалы, т.е. ее устойчивость к ошибкам, связанным с фактором времени, оценивали методом тест-ретест ($A_1 - A_2$). Этот метод отражает корреляцию между оценками, полученными при проведении двух тестирований одного и того же пациента с интервалом 2 ч при отсутствии изменений в его состоянии [15].

Межэкспертная согласованность характеризует степень расхождения в оценках двух разных исследователей при тестировании одного и того же больного, произведенном

Таблица 1. Описание исходного положения пациента и движений, выполняемых исследователем во время оценки по МШЭ
Table 1. Description of the patient starting position and the movements performed by the investigator during assessment using the MAS

Мышечная группа, мышца [13] / Muscle	Исходное положение пациента / Patient starting position	Движение, выполняемое исследователем / Movement performed by the investigator
Разгибатели плечевого сустава: большая и малая круглые мышцы (<i>musculus teres minor et major</i>), задние пучки дельтовидной мышцы (<i>musculus deltoideus</i>), широчайшая мышца спины (<i>musculus latissimus dorsi</i>)	Плечевой сустав находится в нейтральном положении, рука выпрямлена в локтевом суставе / The shoulder joint is in the neutral position, the arm is held straight at the elbow joint	Исследователь придерживает пациента за локтевой сустав, чтобы не допустить в нем сгибания, переводит плечевой сустав из нейтрального положения в положение максимально возможного сгибания / The investigator supports the patient's elbow joint to avoid flexion and moves the shoulder joint from the neutral position to the maximally flexed position
Сгибатели локтевого сустава: двуглавая мышца плеча (<i>musculus biceps brachii</i>), плечевая и плечелучевая мышцы (<i>musculus brachialis et brachioradialis</i>)	Плечевой сустав находится в нейтральном положении, рука максимально согнута в локтевом суставе, предплечье находится в нейтральной позиции / The shoulder joint is in the neutral position, the arm is maximally flexed at the elbow joint, the forearm is in the neutral position	Выполняется перевод локтевого сустава из положения максимально возможного сгибания в положение максимально возможного разгибания / The elbow joint is moved from maximum flexion to a position of maximum possible extension
Сгибатели лучезапястного сустава: локтевой и лучевой сгибатель запястья (<i>musculus flexor carpi ulnaris et radialis</i>), длинная ладонная мышца (<i>musculus palmaris longus</i>)	Рука выпрямлена в локтевом суставе, предплечье пронировано / The arm is extended at the elbow joint, the forearm is pronated	Выполняется перевод лучезапястного сустава из положения максимально возможного сгибания в положение максимально возможного разгибания / The radiocarpal joint is moved from maximum flexion to a position of maximum possible extension
Поверхностный сгибатель пальцев (<i>musculus flexor digitorum superficialis</i>)	Рука выпрямлена в локтевом суставе, предплечье пронировано / The arm is extended at the elbow joint, the forearm is pronated	Выполняется максимально возможное разгибание всех пальцев одновременно из позиции максимально возможного сгибания / The maximum possible extension of all finger is performed at the same time from a position of maximum possible flexion
Камбаловидная мышца (<i>musculus soleus</i>)	Лежа на спине, стопа находится в позиции подошвенного сгибания, бедро в нейтральной позиции, нога согнута в коленном суставе под углом 45°. Голова и тело находятся на одном уровне / Supine lying, the foot is positioned in plantarflexion, the hip joint is in the neutral position, the leg is flexed 45° at the knee joint. The head and trunk are in line	Исследователь кладет одну руку проксимальнее голеностопного сустава, а вторую руку — на подошву стопы. Выполняется перевод стопы из положения максимально возможного подошвенного сгибания в положение максимально возможного тыльного сгибания / The investigator places one hand on the proximal ankle joint and the second hand on the sole of the foot. (S)he moves the foot from a position of maximum possible plantarflexion to a position of maximum possible dorsiflexion
Камбаловидная и икроножная мышцы (<i>musculus soleus et gastrocnemius</i>)	Лежа на спине, стопа находится в позиции подошвенного сгибания, бедро в нейтральной позиции, нога в коленном суставе максимально разогнута. Голова и тело находятся на одном уровне / Supine lying, the foot is positioned in plantarflexion, the hip joint is in the neutral position, the leg is completely extended at the knee. The head and trunk are in line	Исследователь кладет одну руку на коленный сустав для стабилизации конечности, вторую руку — на подошву стопы. Выполняется перевод стопы из положения максимально возможного подошвенного сгибания в положение максимально возможного тыльного сгибания / The investigator places one hand on the knee joint to stabilize the limb and the second hand on the sole of the foot. (S)he moves the foot from a position of maximum possible plantarflexion to a position of maximum possible dorsiflexion

Источник / Source: P.G. Levine [12], с изменениями / with changes.

с интервалом в 1 день при условии неизменной симптоматики ($A_1 - B_1$). Для количественной оценки межэкспертной согласованности использовался коэффициент каппа Коэна (κ), достаточным уровнем которого считается $\kappa = 0,7$ и выше [16].

Валидность — это способность шкалы оценивать именно те характеристики, для изучения которых шкала была создана. В данной работе исследовали содержательную и критериальную валидность. Первую изучали путём экспертной оценки, а вторую — анализом корреляций с общепринятым инструментом исследования [17], в нашем случае — с результатом оценки по шкале спастичности Научного центра неврологии (см. Приложение).

Другим важным психометрическим свойством шкалы является **чувствительность** — способность выявлять динамику в состоянии пациента в результате лечения [18]. Для оценки чувствительности сопоставляли результаты по МШЭ ($A_1 - A_2$) до реабилитации и после нее (через 7–10 дней).

Лечение пациентов, участвовавших в исследовании, включало медикаментозную терапию, соответствующую основному заболеванию, а также персонально подобранные реабилитационные процедуры: индивидуальные занятия лечебной физической культурой, массаж, баланс-терапию, различные виды механотерапии (в зависимости от двигательных нарушений), физиотерапевтические процедуры (электромиостимуляция, магнитотерапия, низкочастотные токи, парафинолечение) и занятия с логопедом.

Статистический анализ данных

Объем выборки в 50 человек соответствовал общепринятым критериям репрезентативности выборки обследованных [19].

МШЭ включает следующие градации: 0, 1, 1+, 2, 3 и 4. Такая система оценок представляет некоторую сложность, поскольку значение «1+» затруднительно для интерпретации анализа данных. Однако, как отмечают авторы МШЭ, данная шкала является порядковой [7] и, следовательно, выраженность симптоматики каждой последующей гра-

дации возрастает линейно, поэтому оценка «1+» может быть перекодирована в «1,5», что решает вышеупомянутые сложности.

При исследовании психометрических параметров шкалы применяли следующие методы статистического анализа данных: воспроизводимость и критериальную валидность шкалы оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена; межэкспертную согласованность — посредством коэффициента каппы Коэна; чувствительность — W-критерия Вилкоксона. Во всех случаях проверки гипотез значимым уровнем различий считался $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты и обсуждение

По итогам проведенной лингвокультурной адаптации была подготовлена финальная русскоязычная версия МШЭ, текст которой представлен в Приложении. Затем оценивались психометрические свойства МШЭ: надежность, чувствительность и валидность (табл. 2).

Надежность. Коэффициент корреляции Спирмена, отражающий ретестовую надежность ($A_1 - A_2$) МШЭ, составил $\rho = 0,87$ ($p < 0,001$), что говорит об очень сильной взаимосвязи между результатами повторных оценок пациентов. Это подтверждает устойчивость русскоязычной версии МШЭ к ошибкам, связанным с фактором времени, поскольку по прошествии контрольного интервала времени (120 мин) результаты оценки по МШЭ значимо не изменились.

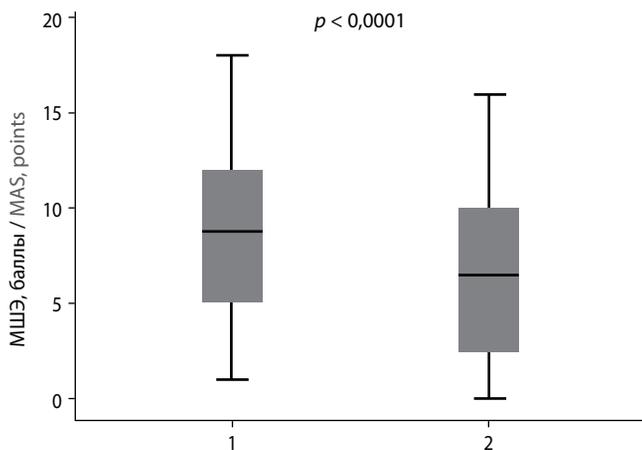
Исследование межэкспертной согласованности ($A_1 - B_1$) МШЭ выявило, что коэффициент каппы Коэна составляет $\kappa = 0,56$ ($p < 0,001$), что соответствует среднему уровню согласия между оценками двух экспертов по данному параметру.

Валидность. Оценка содержательной валидности отражает степень соответствия каждого пункта шкалы заложенному в немусловному компоненту. Этот параметр оценивался путём экспертной оценки содержания шкалы специалистами. Эксперты, непосредственно участвующие в исследовании

Таблица 2. Психометрические показатели русскоязычной версии МШЭ

Table 2. Psychometric parameters of the Russian language version of the MAS

Параметр / Parameter	Элементы параметра / Parameter elements	Метод оценки / Assessment method	Пороговое значение критерия или p / Threshold value of the criterion or p	Результат / Result	
				критерий / criterion	p
Надежность / Reliability	Ретестовая / Retest ($A_1 - A_2$)	Корреляция по Спирмену / Spearman's correlation	0,8 и более / 0.8 and higher	0,87	0,001
	Межэкспертная согласованность / Inter-rater reliability ($A_1 - B_1$)	каппа Коэна / Cohen's Kappa	0,7 и более / 0.7 and higher	0,56	0,001
Валидность / Validity	Содержательная валидность / Content validity	Экспертная оценка / Expert score	Нет / No	Не подлежит количественной оценке / Cannot be quantified	
	Критериальная валидность / Criterion validity	Корреляция по Спирмену / Spearman's correlation	0,8 и более / 0.8 and higher	0,79	0,001
Чувствительность / Sensitivity	Чувствительность / Sensitivity ($A_1 - A_3$)	t-критерий / t-test	$p < 0,05$	9,65	0,0001



Оценка по МШЭ (баллы) до (1) и после проведения реабилитационных мероприятий (2)

MAS score (points) before (1) and after (2) rehabilitation treatments

(врач А и В), пришли к выводу о высокой степени репрезентативности содержания заданий теста измеряемой области психических свойств.

Критериальную валидность оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена между показателями МШЭ и шкалы спастичности Научного центра неврологии, который составил $\rho = 0,79$ ($p < 0,001$). Пороговым значением этого параметра чаще всего считают $\rho = 0,8$. Однако при соблюдении методологических правил исследования и достаточном объеме выборки ряд исследователей допускают уровень $\rho = 0,7$ [20], который был достигнут в данном исследовании.

Чувствительность. Для оценки чувствительности (A_1 – A_3) была сформулирована гипотеза о том, что в результате реабилитационных мероприятий двигательные возможности пациентов улучшились и, соответственно, увеличилось количество баллов МШЭ (различия в оценках считались достоверными при $p < 0,05$).

Поскольку распределение данных не соответствовало нормальному, для статистической проверки вышеупомянутой гипотезы использовался непараметрический W-критерий Вилкоксона. Расчёты по данному критерию для МШЭ вы-

явили достоверность различий ($p < 0,0001$) между оценками до реабилитации и после нее (рисунок). Это говорит о высокой чувствительности МШЭ и подтверждает ее способностью выявлять объективные изменения динамики мышечного тонуса пациентов с последствиями НМК.

Таким образом, на основании проведенного валидационного исследования можно сделать вывод о том, для дифференциации балльной оценки по МШЭ необходим определенный опыт работы со спастичными мышцами, а также обязателен период обучения. Наше исследование подчеркнуло субъективность оценки по МШЭ. Для минимизации расхождений и разногласий желательно проводить осмотр пациента в динамике одним и тем же исследователем. Вместе с тем МШЭ обладает высокой воспроизводимостью, способна выявлять изменения в состоянии пациента, связанные, например, с проводимыми реабилитационными мероприятиями, и обладает сильной положительной корреляционной связью со шкалой спастичности НЦН.

С русскоязычной версией МШЭ можно ознакомиться в Приложении и на сайте

<https://www.neurology.ru/reabilitaciya/centr-validacii-mezhdunarodnyh-shkal-i-oprosnikov>



Заключение

Результаты данного исследования позволяют сделать вывод о том, что русскоязычная версия МШЭ обладает необходимыми психометрическими свойствами, а именно — является надежным, валидным и чувствительным к изменениям методом. Таким образом, опубликованная в данной статье версия может быть рекомендована для применения в клинической и научно-исследовательской практике.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения нейрореабилитации и физиотерапии, 1, 2 и 3-го неврологических отделений ФГБНУ НЦН за помощь в сборе и анализе данных.

Список литературы

1. Lance J.W. The control of muscle tone, reflexes, and movement Robert Wartenbeg Lecture. *Neurology* 1980; 30: 1303–1313. DOI: 10.1212/wnl.30.12.1303. PMID: 7192811.
2. Завалишин И.А., Стойда Н.И., Шитикова И.Е. Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона. В кн.: *Синдром верхнего мотонейрона* / под ред. И.А. Завалишина, А.И. Осалчих, Я.В. Власова. Самара, 2005: 11–54.
3. Лунев Д.К. *Нарушения мышечного тонуса при мозговом инсульте*. М., 1974. 256 с.
4. Naghdi S., Ansari N.N., Azarnia S., Kazemnejad A. Interrater reliability of the Modified Modified Ashworth Scale (MMAS) for patients with wrist flexor muscle spasticity. *Physiother Theory Pract* 2008; 24: 372–379. DOI: 10.1080/09593980802278959. PMID: 18821443.
5. Тесты и шкалы в неврологии: руководство для врачей / под ред. А.С. Кадькова, Л.С. Манвелова. М., 2015. 224 с.
6. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192: 540–542. PMID: 14143329.
7. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy* 1987; 67: 206–207. DOI: 10.1093/ptj/67.2.206. PMID: 3809245.

References

1. Lance J.W. The control of muscle tone, reflexes, and movement Robert Wartenbeg Lecture. *Neurology* 1980; 30: 1303–1313. DOI: 10.1212/wnl.30.12.1303. PMID: 7192811.
2. Zavalishin I.A., Stoyda N.I., Shitikova I.E. [Clinical characteristics of the syndrome of the upper motor neuron]. In: Zavalishin I.A., Osadchikh A.I., Vlasov Y.V. (eds.) [Syndrome of the upper motor neuron]. Samara, 2005: 11–54. (In Russ.)
3. Lunev D.K. [Violations of muscle tone in stroke]. Moscow, 1974. 256 p. (In Russ.)
4. Naghdi S., Ansari N.N., Azarnia S., Kazemnejad A. Interrater reliability of the Modified Modified Ashworth Scale (MMAS) for patients with wrist flexor muscle spasticity. *Physiother Theory Pract* 2008; 24: 372–379. DOI: 10.1080/09593980802278959. PMID: 18821443.
5. Kadykov A.S., Manvelov L.S. (eds.) [Tests and scales in neurology: a guide for doctors]. Moscow, 2015. 224 p. (In Russ.)
6. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192: 540–542. PMID: 14143329.
7. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy* 1987; 67: 206–207. DOI: 10.1093/ptj/67.2.206. PMID: 3809245.

8. MacKenzie C.R, Charlson M.E. Standards for the use of ordinal scales in clinical trials. *Br Med J* 1986; 292: 40–43. DOI: 10.1136/bmj.292.6512.40. PMID: 3080061.
9. Ansari N.N., Naghdi S., Forogh B. et al. Development of the Persian version of the Modified Modified Ashworth Scale: translation, adaptation, and examination of interrater and intrarater reliability in patients with post-stroke elbow flexor spasticity. *Disabil Rehabil*. 2012; 34: 1843–1847. DOI: 10.3109/09638288.2012.665133. PMID: 22432437.
10. Sloan R.L., Sinclair E., Thompson J. et al. Inter-rater reliability of the modified Ashworth Scale for spasticity in hemiplegic patients. *Int J Rehabil Res* 1992; 15: 158–161. DOI: 10.1097/00004356-199206000-00009. PMID: 1526704.
11. Waninge A., Rook R.A., Dijkhuizen A. et al. Feasibility, test-retest reliability, and interrater reliability of the Modified Ashworth Scale and Modified Tardieu Scale in persons with profound intellectual and multiple disabilities. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 613–620. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.12.013. PMID: 21232915.
12. Levine P.G. *Stronger After Stroke*. 3rd ed. New York, 2018: 193–198.
13. Капанджи А.И. *Верхняя конечность. Физиология суставов*. 6-е издание. М., 2014. 368 с.
14. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / под ред. А.Н. Беловой. М., 2002: 27.
15. Королёв М.А., Ярмак Д.О., Миросшникова Е.А., Коробушкин Г.В. Валидация шкал MFTS и AQSA у больных с переломами костей стопы в составе множественной и сочетанной травмы. *Вестник РГМУ* 2016; (2): 60–64.
16. Комелягина Е.Ю., Уварова О.М., Анциферов М.Б. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения. *Сахарный диабет* 2014; (2): 56–65. DOI: 10.14341/DM2014256-65.
17. Орлова Е.В., Сурнов А.В., Каратеев Д.Е., Амирджанова В.Н. Валидация русскоязычной версии опросника Foot Functional Index (FFI). *Современная ревматология* 2016; (3): 47–51. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-47-51.
18. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. М., 2007. 320 с.
19. Kadam P., Bhalerao S.I. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res* 2010; 1: 55–57. DOI: 10.4103/0974-7788.59946. PMID: 20532100.
20. Boateng G.O. Best practices for developing and validating scales for health, social, and behavioral research: a primer. *Front Public Health* 2018, 6: 149. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00149. PMID: 29942800.

Информация об авторах

- Супонева Наталья Александровна* — д.м.н., член-корр. РАН, г.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- Юсупова Джамиля Гереевна* — врач-невролог, м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- Ильина Ксения Александровна* — врач-невролог, аспирант ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия
- Мельченко Данила Александрович* — клинический ординатор ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
- Бутковская Анастасия Александровна* — врач-невролог отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- Жирова Екатерина Станиславовна* — врач-невролог, аспирант отд. нейроинфекционных заболеваний ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- Таратухина Анна Сергеевна* — врач-невролог, аспирант 2-го неврологического отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- Зимин Алексей Алексеевич* — к.п.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- Зайцев Александр Борисович* — к.фил.н., доц. Института лингвистики и межкультурной коммуникации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России», Москва, Россия
- Ключков Антон Сергеевич* — к.м.н., с.н.с. и.о. зав. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- Люкманов Роман Харисович* — врач-невролог, к.м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- Котов-Смоленский Артем Михайлович* — инструктор по лечебной физкультуре отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- Хижникова Анастасия Евгеньевна* — к.м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
- Гатина Гузель Амировна* — к.м.н., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, Россия
- Кутлубаев Мансур Амирович* — д.м.н., доц. каф. неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия
- Пирадов Михаил Александрович* — д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

8. MacKenzie C.R, Charlson M.E. Standards for the use of ordinal scales in clinical trials. *Br Med J* 1986; 292: 40–43. DOI: 10.1136/bmj.292.6512.40. PMID: 3080061.
9. Ansari N.N., Naghdi S., Forogh B. et al. Development of the Persian version of the Modified Modified Ashworth Scale: translation, adaptation, and examination of interrater and intrarater reliability in patients with post-stroke elbow flexor spasticity. *Disabil Rehabil*. 2012; 34: 1843–1847. DOI: 10.3109/09638288.2012.665133. PMID: 22432437.
10. Sloan R.L., Sinclair E., Thompson J. et al. Inter-rater reliability of the modified Ashworth Scale for spasticity in hemiplegic patients. *Int J Rehabil Res* 1992; 15: 158–161. DOI: 10.1097/00004356-199206000-00009. PMID: 1526704.
11. Waninge A., Rook R.A., Dijkhuizen A. et al. Feasibility, test-retest reliability, and interrater reliability of the Modified Ashworth Scale and Modified Tardieu Scale in persons with profound intellectual and multiple disabilities. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 613–620. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.12.013. PMID: 21232915.
12. Levine P.G. *Stronger After Stroke*. 3rd ed. New York, 2018: 193–198.
13. Капанджи А.И. *Upper limb. Physiology of joints*. 6th ed. Moscow, 2014. 368 p.
14. Belova A.N. (ed.) [*Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation*]. Moscow, 2002: 27. (In Russ.)
15. Korolev M.A., Yarmak D.O., Miroschnikova E.A., Korobushkin G.V. [MFTS and AQSA scales validation in patients with multiple and concomitant foot fractures]. *Vestnik RGMU* 2016; (2): 60–64. (In Russ.)
16. Komelyagina E.Yu., Uvarova O.M., Antsiferov M.B. [Validation and perspectives of the Russian version of the quality of life questionnaire in patients with diabetic peripheral polyneuropathy]. *Sakharnyy diabet* 2014; (2): 56–65. DOI: 10.14341/DM2014256-65. (In Russ.)
17. Orlova E.V., Surnov A.V., Karatееv D.E., Amirjanova V.N. [Validation of the Russian version of the Foot Functional Index (FFI)]. *Sovremennaya revmatologiya* 2016; (3): 47–51. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-47-51. (In Russ.)
18. Novik A.A., Ionova T.I. [*Guide to the study of the quality of life in medicine*]. Moscow, 2007. 320 p. (In Russ.)
19. Kadam P., Bhalerao S.I. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res* 2010; 1: 55–57. DOI: 10.4103/0974-7788.59946. PMID: 20532100.
20. Boateng G.O. Best practices for developing and validating scales for health, social, and behavioral research: a primer. *Front Public Health* 2018, 6: 149. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00149. PMID: 29942800.

Information about the authors

- Natalya A. Suponeva*, D. Sci. (Med.), Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, principal researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
- Dzhamilya G. Yusupova*, neurologist, junior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
- Ksenia A. Ilyina*, neurologist, postgraduate student, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
- Danila A. Melchenko*, clinical postgraduate student, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
- Anastasia A. Butkovskaya*, neurologist, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
- Ekaterina S. Zhirona*, neurologist, postgraduate student, Department of neuroinfectious diseases, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
- Anna S. Taratukhina*, neurologist, postgraduate student, 2nd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
- Alexey A. Zimin*, PhD (Pedagogy), researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
- Alexander B. Zaitsev*, PhD (Philology), Assoc. Prof., Institute of Linguistics and Intercultural Communication, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
- Anton S. Klochkov*, PhD (Med.), senior researcher, Acting Head, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
- Roman Kh. Lyukmanov*, neurologist, PhD (Med.), researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
- Artyom M. Kotov-Smolensky*, physical therapy instructor, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
- Anastasia E. Khizhnikova*, PhD (Med.), researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
- Guzel A. Gatina*, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of obstetrics and gynecology, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia
- Mansur A. Kutlubayev*, D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
- Mikhail A. Piradov*, D. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Приложение

Шкала спастичности Научного центра неврологии РАМН (Кадыков А.С., Манвелов Л.С., 2015)

Степень изменения тонуса	
Балл	Характеристика движения
0	Тонус не изменен
1	Легкое повышение (незначительное сопротивление)
2	Умеренное повышение (тонус хотя и повышен, но сопротивление преодолеть нетрудно)
3	Выраженное сопротивление (при исследовании удается с трудом преодолеть сопротивление мышц)
4	Резкое повышение (динамическая контрактура, пассивные движения ограничены)
5	Очень резкое повышение (пассивные движения практически невозможны)

Инструкции по использованию Модифицированной шкалы Эшворта (Modified Ashworth Scale)

Общая информация (по R.W. Bohannon, M.B. Smith, 1987):

- пациент должен лежать на спине;
- при исследовании мышцы-сгибателя придайте конечности положение наибольшего сгибания и максимально разогните ее за 1 секунду (скажите про себя «одна тысяча один»);
- при исследовании мышцы-разгибателя придайте конечности положение наибольшего разгибания и максимально согните ее за 1 секунду (скажите про себя «одна тысяча один»);
- определите баллы, используя приведенные ниже правила.

Определение баллов (по R.W. Bohannon, M.B. Smith, 1987):

- 0 Мышечный тонус не повышен.
- 1 Легкое повышение тонуса в виде кратковременного напряжения и быстрого расслабления мышцы или минимального сопротивления в конце пассивного сгибания или разгибания.
- 1+ Легкое повышение тонуса в виде кратковременного напряжения мышцы с минимальным сопротивлением при продолжении пассивного движения (менее половины амплитуды).
- 2 Более выраженное повышение мышечного тонуса, ощущаемое во время выполнения почти всего пассивного движения; при этом пораженный(е) сегмент(ы) конечности легко поддаются движению.
- 3 Значительное повышение мышечного тонуса, пассивные движения затруднены.
- 4 Пораженный(е) сегмент(ы) неподвижны при сгибании или разгибании.

Инструкции для пациента

Перед проведением исследования попросите пациента расслабиться.

Бланк для результатов тестирования по Модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale)

ФИО: _____ Дата _____

<u>Исследуемая мышца</u>	<u>Баллы</u>
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Бессудорожный эпилептический статус с электрографическим паттерном трифазных волн

Е.А. Баранова¹, Т.В. Данилова², И.Р. Халитов¹, М.В. Синкин³

¹ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия;

³ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ г. Москвы», Москва, Россия

Введение. Трифазные волны на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов с угнетением бодрствования традиционно ассоциируют с печеночной энцефалопатией. Развитие цифровой техники и появление систем с возможностью длительной регистрации ЭЭГ у пациентов нейрореанимации привело к накоплению значительного опыта регистрации трифазных волн при различных метаболических, токсических и структурных повреждениях мозга, а также при бессудорожном эпилептическом статусе (БСЭС).

Материал и методы. Представлен случай диагностики и успешной терапии БСЭС, развившегося у пациентки после аортокоронарного шунтирования, электрографическим проявлением которого был паттерн трифазных волн.

Результаты. Описание ЭЭГ согласно классификации ритмичных и периодических паттернов Американской ассоциации клинических нейрофизиологов и применение клиничко-электроэнцефалографических критериев БСЭС Международной противоэпилептической лиги позволило правильно диагностировать причину угнетения степени бодрствования и появления неврологической симптоматики. Подбор противоэпилептической терапии под контролем ежедневных записей ЭЭГ привел к восстановлению сознания пациентки с одновременной нормализацией электрографической картины, что подтвердило клиническое предположение о БСЭС.

Выводы. Применение современных клиничко-электрографических классификаций позволяет диагностировать бессудорожные эпилептические приступы и статус при неоднозначной картине ЭЭГ, традиционно ассоциированной с другими заболеваниями. Регистрация ЭЭГ обязательна у пациентов с внезапным угнетением уровня бодрствования, которое невозможно объяснить данными нейровизуализации.

Ключевые слова: трифазные волны; электроэнцефалография; бессудорожный эпилептический статус; энцефалопатия; генерализованные периодические разряды.

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

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

Адрес для корреспонденции: 420101, Казань, ул. Карбышева, д. 12а, ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр». E-mail: ebaranova2006@mail.ru Баранова Е.А.

Для цитирования: Баранова Е.А., Данилова Т.В., Халитов И.Р., Синкин М.В. Бессудорожный эпилептический статус с электрографическим паттерном трифазных волн. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 97–103.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.11

Поступила 20.06.2019 / Принята в печать 16.12.2019

Nonconvulsive status epilepticus with triphasic waves on EEG

Elena A. Baranova¹, Tatyana V. Danilova², Ilyas R. Khalitov¹, Mikhail V. Sinkin³

¹Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Introduction. Triphasic waves on electroencephalogram (EEG) in patients with decreased alertness is traditionally associated with hepatic encephalopathy. The development of digital technology and the appearance of systems that allow long-term EEG monitoring of patients in Neurocritical Care has led to significant experience in recording triphasic waves in various metabolic, toxic and structural brain conditions, as well as in nonconvulsive status epilepticus.

Materials and methods. We describe a case of diagnosis and successful treatment of nonconvulsive status epilepticus, which developed in a female patient after CABG, and which presented electrographically as a triphasic wave pattern.

Results. A description of the EEG according to the classification of rhythmic and periodic patterns of the American Clinical Neurophysiology Society and the use of clinical and EEG criteria of nonconvulsive status epilepticus of the International League Against Epilepsy enabled us to correctly diagnose the cause of the decreased alertness and appearance of neurological symptoms. The selection of antiepileptic drugs with monitoring of daily EEG recordings led to recovery of consciousness in the patient, alongside normalization of the EEG picture, which confirmed the clinical hypothesis of nonconvulsive status epilepticus.

Conclusions. The use of modern clinical and electrographic classifications enables the diagnosis of nonconvulsive epileptic seizures and status epilepticus when the EEG pattern is ambiguous and traditionally associated with other conditions. EEG monitoring must be performed in patients with a sudden deterioration in consciousness that cannot be explained on brain imaging studies.

Keywords: triphasic waves; electroencephalography; nonconvulsive status epilepticus; encephalopathy; generalized periodic discharges.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 420101, Kazan, Karbysheva str., 12a. Interregional Clinical Diagnostic Center. E-mail: ebaranova2006@mail.ru. Baranova E.A.

For citation: Baranova E.A., Danilova T.V., Khalitov I.R., Sinkin M.V. [Nonconvulsive status epilepticus with triphasic waves on EEG]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 98–103. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.11

Received 20.06.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Паттерн «трифазных» волн (ТВ) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) традиционно считают признаком, специфичным для метаболической энцефалопатии, возникшей вследствие нарушения функции печени [1, 2]. Классическое определение, данное Н. Luderz и соавт. [3], обозначает ТВ как генерализованный паттерн 1–2 Гц, состоящий из приблизительно одинаковых графоэлементов, представленных высокоамплитудной (>70 мкВ) позитивной волной, окруженной двумя низкоамплитудными колебаниями отрицательной полярности. Первая негативная волна обычно имеет меньшую амплитуду, чем завершающая. При анализе в биполярных продольных монтажах создается впечатление о временном сдвиге позитивной волны по направлению от лобных к затылочным отведениям (рис. 1).

В 2012 г. Американское общество клинических нейрофизиологов (ACNS) предложило классификацию ритмичных и периодических паттернов, часто регистрируемых у пациентов с угнетенным уровнем бодрствования. Она была разработана с целью стандартизировать описание ЭЭГ,

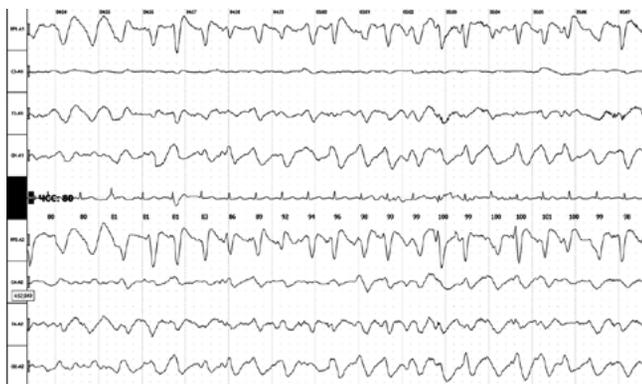


Рис. 1. ЭЭГ пациента Ф., 23 года.

Метаболическая энцефалопатия на фоне выраженной печеночной недостаточности вследствие фульминантного течения гепатита после приема парацетамола. Степень бодрствования — умеренная кома. Референтный сокращенный монтаж, чувствительность 7 мкВ/мм, скорость развертки 30 мм/с, частота пропуска 1–70 Гц. Паттерн ТВ с частотой 1–2 Гц

Fig. 1. EEG of patient F., 23 years old.

Metabolic encephalopathy secondary to severe liver failure secondary caused by fulminant hepatitis post paracetamol administration. Level of consciousness — moderate coma. Compressed reference recording, sensitivity 7 $\mu\text{V}/\text{mm}$, expansion speed 30 mm/sec, transmission frequency 1–70 Hz. TW pattern with a frequency of 1–2 Hz

увеличить степень межэкспертного согласия и избежать устойчивых клиничко-электрографических ассоциаций, таких как «эпилептиформные разряды», поскольку их обнаружение не всегда специфично эпилепсии [4]. В данной классификации ТВ не выделены в отдельную группу, а обозначены как «периодические разряды трифазной морфологии» [4]. Несмотря на публикацию классификации ритмичных и периодических паттернов ACNS в 2013 г., в нашей стране она пока не нашла широкого применения, а на русский язык была переведена и опубликована лишь в 2018 г. [5].

За последние годы накоплен опыт регистрации периодических разрядов (ПР) трифазной морфологии как ЭЭГ-паттерна при бессудорожном эпилептическом статусе (БЭС) [6]. В данной статье мы представляем клиническое наблюдение диагностики и успешного лечения рефрактерного БЭС у пациентки, перенесшей аортокоронарное шунтирование, электрографическим проявлением которого были ТВ.

Клинический случай

Пациентка Н., 66 лет, правша, без указаний на эпилепсию в анамнезе, поступила в Межрегиональный клиничко-диагностический центр (г. Казань) для проведения планового оперативного лечения — маммарокоронарного и аортокоронарного шунтирования. Операцию продолжительно — 5 ч проводили в условиях искусственного кровообращения и фармакоологической кардиopleгии.

Экстубацию трахеи осуществили после перевода больной в отделение реанимации и интенсивной терапии. Непосредственно после этого была отмечена дезориентация пациентки в месте и времени. Женщина частично понимала обращенную речь, выполняла простые команды по подражанию, односложно отвечала на вопросы. При неврологическом осмотре отмечались двусторонние пирамидные знаки и негрубая мозжечковая симптоматика. Экстренно проведенная мультиспиральная компьютерная томография не показала кровоизлияний и участков ишемии вещества головного мозга. Учитывая наличие у пациентки сахарного диабета 2-го типа, кардиальной патологии в сочетании с отклонениями в лабораторных показателях крови — повышение уровня глюкозы до 12,73 ммоль/л, общего билирубина до 14,6 мкмоль/л, аспартатаминотрансферазы до 49,4 Ед/л, мочевины до 10,44 ммоль/л, креатинина до 105,6 мкмоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации до 48 мл/мин, изначально данное состояние было



Рис. 2. ЭЭГ пациентки Н.

Монтаж Double Banana, чувствительность 7 мкВ/мм, скорость развертки 30 мм/с, частота пропуска 1–70 Гц. Диффузное замедление фоновой активности до θ/δ -диапазона с паттерном ТВ с частотой 2 Гц. Согласно классификации ACNS, картина была расценена как статичный паттерн генерализованных ПР трифазной морфологии с лобным доминированием высокой амплитуды

Fig. 2. EEG of patient N.

'Double banana' montage, sensitivity 7 $\mu\text{V}/\text{mm}$, expansion speed 30 mm/sec, transmission frequency 1–70 Hz. Diffuse slowing down of background activity to the θ/δ -range with a TW pattern with a frequency of 2 Hz. According to the ACNS classification, the presentation was considered as a static pattern with generalized periodic discharges of triphasic morphology and high amplitude frontal domination

расценено как проявление дисциркуляторной и метаболической энцефалопатии, течение которой усугубило только что перенесенное оперативное вмешательство. Однако на следующие сутки больная перестала вступать в контакт, выполнять команды. Была проведена ЭЭГ, где на фоне продолженного диффузного замедления фоновой активности был зарегистрирован паттерн ТВ, классифицированный нами, согласно критериям ACNS, как генерализованные ПР трифазной морфологии (рис. 2).

Поскольку частота ПР была менее 2,5 Гц, для подтверждения иктальности паттерна была проведена проба с болюсным внутривенным введением 10 мг диазепама, на фоне которого ПР редуцировались (рис. 3), что в соответствии с Зальцбургскими критериями БСЭС позволило расценить пробу как положительную, а учитывая отсутствие немедленного клинического улучшения, состояние было обозначено как вероятный БСЭС [7]. По мере элиминации диазепама на ЭЭГ вновь возник паттерн ТВ, однако их частота несколько уменьшилась. Немедленно после этого начала терапия вальпроевой кислотой в дозе 1500 мг/сут внутривенно, согласно «Стандарту скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе»¹ и международным рекомендациям купирования эпилептического статуса [8, 9]. Одновременно проводили продолженное ЭЭГ-мониторирование для контроля эффекта лечения БСЭС.

Через 1 ч после начала терапии антиконвульсантом спутанность сознания сохранялась, но пациентка стала отвечать на некоторые вопросы с речевыми стереотипиями. Спустя 24 ч от начала терапии отмечена значительная положительная динамика клинического состояния и ЭЭГ-картины.

¹ Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 05.07.2016 № 468н.



Рис. 3. ЭЭГ пациентки Н.

Монтаж Double Banana, чувствительность 7 мкВ/мм, скорость развертки 30 мм/с, частота пропуска 1–70 Гц. На фоне введения диазепама 10 мг фоновая активность представлена быстрыми колебаниями α - и β -диапазона

Fig. 3. EEG of patient N.

'Double banana' montage, sensitivity 7 $\mu\text{V}/\text{mm}$, expansion speed 30 mm/sec, transmission frequency 1–70 Hz. After the administration of diazepam 10 mg, the background activity consisted of rapid oscillations in the α - and β -range

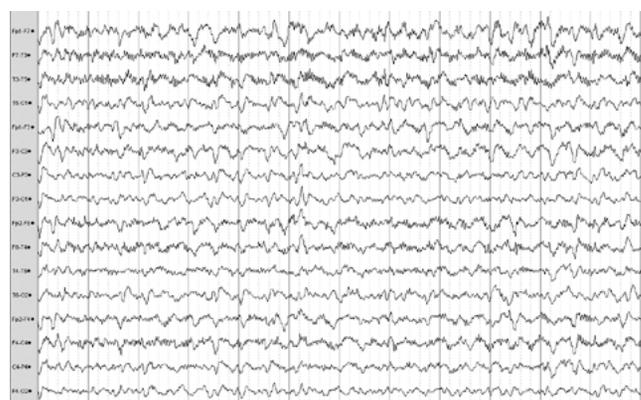


Рис. 4. ЭЭГ пациентки Н. через 24 ч после начала терапии БСЭС.

Монтаж Double Banana, чувствительность 7 мкВ/мм, скорость развертки 30 мм/с, частота пропуска 1–70 Гц. Диффузное замедление фоновой активности до θ -диапазона, регистрация быстрых колебаний α - и β -диапазонов. Частые генерализованные ПР с фронтальным доминированием

Fig. 4. EEG of patient N. 24 hours after treatment for nonconvulsive status epilepticus was commenced.

'Double banana' montage, sensitivity 7 $\mu\text{V}/\text{mm}$, expansion speed 30 mm/sec, transmission frequency 1–70 Hz. Diffuse slowing down of the background activity to the θ -range, rapid oscillations in the α - and β -ranges recorded. Frequent generalized periodic discharges with frontal domination

Паттерн ТВ на ЭЭГ по-прежнему сохранялся, но в значительно более редуцированном виде (рис. 4). Доминирующий ритм в фоне достиг α - θ -частот. Пациентка стала более активна, выполняла команды, отвечала на вопросы, однако во время беседы отмечались неоднократные повторения одного и того же слова — «речевые эмболы». Для исключения острого нарушения мозгового кровообращения была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, где в режиме DWI и FLAIR были визуализированы гиперинтенсивные очаги в левой затылочной доле и правом полушарии мозжечка размерами до 5×6 мм, без клинических симптомов, соответствующих их локализации.

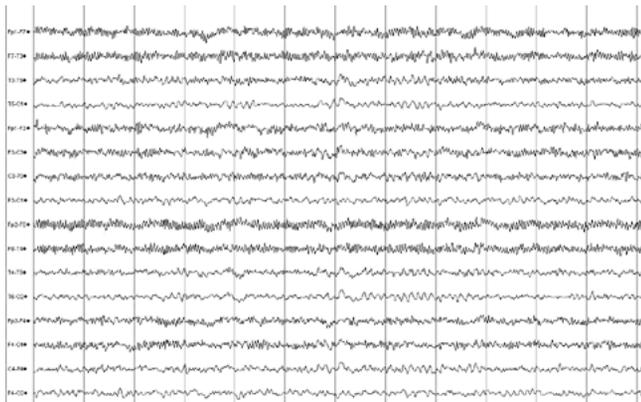


Рис. 5. ЭЭГ пациентки Н. на 3-и сутки терапии БСЭС. Монтаж Double Banana, чувствительность 7 мкВ/мм, скорость развертки 30 мм/с, частота пропускания 1–70 Гц. Зарегистрирован модулированный α -ритм с правильным зональным распределением, частотой 7–9 Гц, артефакты миограммы по лобным отведениям. В течение 20 мин записи эпилептиформная активность не зарегистрирована

Fig. 5. EEG of patient N. on day 4 of treatment for nonconvulsive status epilepticus. 'Double banana' montage, sensitivity 7 μ V/mm, expansion speed 30 mm/sec, transmission frequency 1–70 Hz. Modulated α -rhythm with correct zone distribution, a frequency of 7–9 Hz and myographic artefacts in frontal leads were recorded. No epileptiform activity recorded during a 20-minute recording

Поскольку нейровизуализационная картина не объясняла нарушения речи, терапия антиконвульсантами была продолжена в том же объеме.

На 3-и сутки противоэпилептической терапии отмечено существенное улучшение состояния: пациентка стала полностью ориентироваться в месте, времени, собственной личности, адекватно отвечала на вопросы, выполняла простые и сложные инструкции. На ЭЭГ фоновая активность изменилась и была представлена колебаниями α - и β -диапазонов с правильным зональным распределением, ТВ не регистрировались (рис. 5). Парентеральное введение вальпроевой кислоты было заменено на приём её пероральной формы.

Пациентка переведена в палату отделения кардиохирургии и на 13-е сутки после хирургического лечения выписана из клиники.

Обсуждение

Клиническими проявлениями БСЭС являются изменение сознания и симптомы выпадения функций нервной системы [5]. У пациентов с повреждением головного мозга и угнетением уровня бодрствования диагностика БСЭС только на основании анализа клинической картины невозможна, а с помощью ЭЭГ его регистрируют у 5–48% пациентов, находящихся в коме [10–12]. В транслационных и клинических исследованиях было доказано, что БСЭС ухудшает прогноз заболевания, приведшего к его развитию, увеличивая вероятность летального исхода на 46% [13]. Это подчеркивает необходимость назначения ЭЭГ-исследования при любом клиническом подозрении на БСЭС.

Интерпретация ЭЭГ у пациентов с угнетением бодрствования является сложной диагностической задачей из-за разнообразного сочетания патологических графоэлементов,

которые не всегда можно однозначно классифицировать как иктальные [4, 14]. Согласно Зальцбургским критериям [15] диагноз БСЭС у пациентов с нарушением сознания устанавливается на основе сочетания клинических и ЭЭГ-признаков:

- 1) частота эпилептиформных разрядов $>2,5$ Гц;
- 2) частота эпилептиформных разрядов $<2,5$ Гц или паттерн ритмичной δ -активности и один из следующих признаков:
 - а) электрографическое (восстановление фоновой ритмики и ее реактивности) и клиническое улучшение при введении противоэпилептических препаратов (ПЭП);
 - б) незначительные клинические иктальные признаки во время регистрации ЭЭГ-паттерна;
 - в) эволюционирующий паттерн эпилептиформных разрядов или ритмичной δ -активности.

Практическое применение этой методики оценки позволило уменьшить количество ложноположительных диагнозов БСЭС без снижения информативности ЭЭГ-диагностики [7].

Особенностью Зальцбургских критериев явилось использование стандартизированной терминологии ACNS для описания локализации, морфологии графоэлементов паттернов и динамики его развития, что увеличило степень межэкспертного согласия в оценке ЭЭГ-картины [15]. Авторы критериев сохранили термин «эпилептиформные» применительно к разрядам, названным в классификации ACNS «периодическими», несмотря на их синонимичность. Вероятно, это обусловлено отсутствием согласованности между авторскими коллективами Зальцбургских критериев и классификации ритмичных и периодических паттернов ACNS, поскольку документы были опубликованы практически одновременно.

Согласно определению ACNS, ПР трифазной морфологии, ранее называемые ТВ, могут быть классифицированы как один из паттернов, специфичных для БСЭС по Зальцбургским критериям. При этом они могут состоять как из трех фаз: негативная–позитивная–негативная, так и иметь только негативное–позитивное отклонение кривой от изолинии [4].

Впервые изменения ЭЭГ у пациентов с энцефалопатией, вызванной заболеванием печени, описаны J.M. Foley и соавт. в 1950 г. [17]. Термин «трифазные волны» ввели R.G. Bickford и соавт. в 1955 г., обратив внимание на особый электрографический паттерн, который они наблюдали у нескольких больных с печеночной недостаточностью и угнетением сознания до комы [18]. Длительное время паттерн ТВ считали характерным исключительно для печеночной энцефалопатии, однако уже известно большое количество наблюдений, свидетельствующих об их обнаружении у больных с почечной недостаточностью, гипонатриемией, интоксикацией литием, баклофеном, леводопой, прегабалином, злоупотребляющих алкоголем, а также при инфекциях центральной нервной системы и субкортикальной атрофии головного мозга [6, 19–22].

Этиологическое многообразие и особенность пространственного распространения от лобных к затылочным отведениям позволили предположить, что возникновение неспецифичных ТВ вызвано нарушением функционального состояния нейронов на таламокортикальном уровне при

структурных, метаболических и токсических поражениях головного мозга [1, 23–25].

В ряде публикаций, посвященных диагностике БСЭС, отмечено сходство ТВ с другими паттернами ЭЭГ, характерными для этого состояния [26–28]. Так, В. Foreman и соавт. [29] показали, что пациенты, на ЭЭГ которых регистрировали ТВ, имели такую же вероятность развития эпилептического приступа, как и пациенты с другими вариантами ПР, при этом у них не было клинических признаков токсической или метаболической энцефалопатии. Это свидетельствует о низкой специфичности ТВ, что потенциально может привести к неверной клинической интерпретации данных ЭЭГ.

При регистрации на ЭЭГ ТВ у пациента с изменённым сознанием всегда возникает диагностическая дилемма: являются ли ТВ признаком метаболических нарушений, возникших в мозге вследствие основного заболевания и не требующих специфического противоэпилептического лечения, или это иктальный электрографический паттерн, при котором терапия необходимо начать незамедлительно, поскольку он свидетельствует о продолжающемся повреждающем воздействии на нейроны головного мозга.

Описано несколько подходов к дифференциации «метаболических» и «иктальных» ТВ. P.W. Kaplan и соавт. [30] полагали, что для эпилептиформных разрядов характерна более острая форма, а для ТВ — слаженность и стимул-зависимость. По мнению E. Niedermeyer, ТВ не являются эпилептиформными, когда они имеют более широкий вид, слаженность, меньшую частоту, возникают на общем замедленном фоне, и именно для них характерен временной сдвиг [20].

A.M. Alkhatroum с соавт. [31] провели исследование оценки риска развития эпилептических приступов у пациентов с генерализованными ПР с трифазной и без трифазной морфологии, по результатам которого предложили специальную шкалу «GPD-score» (Generalized Periodic Discharges Score — Оценка генерализованных периодических разрядов), включающую эпилептический анамнез (1 балл), фокальные изменения на ЭЭГ (2 балла), отсутствие ПР трифазной морфологии (3 балла). Большое количество баллов, согласно этой шкале, связано с высоким риском эпилептических приступов — до 94% при 5–6 баллах, что, по мнению авторов, диктует необходимость профилактического назначения ПЭП. При этом сохраняются противоречия в необходимости длительного назначения ПЭП при регистрации паттернов ПР и ритмичной δ -активности с частотой графоэлементов менее 2,5 Гц, поскольку профилактическое применение медикаментов, обладающих потенциальным спектром побочных эффектов, без достаточных оснований вызывает обоснованные сомнения [1, 7, 32–34].

Обладающие высокой чувствительностью Зальцбургские критерии БСЭС предполагают пробное введение бензодиазепинов или других ПЭП с последующей оценкой клинической или электрографической картины [15].

При этом клиническим улучшением считают выполнение хотя бы одного из следующих действий, перечисленных ниже [7]:

- пациент называет свое имя и фамилию;

- повторяет за врачом «раз, два, три»;
- поднимает руки по просьбе врача (вербальной или указанием);
- открывает глаза и фиксирует взгляд в ответ на перечисленные просьбы;
- при отсутствии ответов тестирование повторяют после сильного болевого раздражения, наносимого с обеих сторон.

Электрографическим улучшением считают уменьшение частоты ПР до эпизодических (реже 1 разряда в минуту, но чаще 1 в час). При этом можно выделить четыре возможных клинико-электрографических варианта ответа на пробу с ПЭП [14, 15]:

- клиническое и электрографическое улучшение;
- изолированное клиническое улучшение без изменения ЭЭГ;
- изолированное улучшение ЭЭГ-картины;
- отсутствие изменений.

Изолированное улучшение ЭЭГ без клинических проявлений принято называть «вероятный БСЭС», а полное отсутствие изменений может быть обусловлено как недостаточной дозой или отсроченным действием ПЭП, так и развитием эпилептического статуса, рефрактерного к данному препарату [1, 20].

В случае регистрации ТВ их исчезновение в ответ на введение антиконвульсантов с восстановлением нормальных ритмов бодрствования, свидетельствует об иктальном генезе, в то время как сохранение их в фоновой активности говорит о наличии неэпилептической метаболической энцефалопатии [4, 16, 33, 35]. Однако в ряде работ описано исчезновение ТВ без клинического улучшения в ответ на введение антиконвульсантов и у пациентов с метаболической энцефалопатией [36–38]. В исследовании 64 пациентов с ТВ, большинство из которых (71,2%) страдали тяжелыми нарушениями метаболизма, D. O'Rourke и соавт. [33] отметили электрографическое улучшение при введении бензодиазепинов и неседативных ПЭП у 45,3% больных вне зависимости от их метаболического профиля. При этом положительный ответ встречался в 2 раза чаще при назначении неседативных ПЭП по сравнению с бензодиазепинами.

В представленном клиническом случае мы наблюдали диссоциацию динамики электрографической и клинической картины: при быстрой нормализации ЭЭГ в ответ на введение бензодиазепинов клиническая картина улучшилась лишь через несколько часов, а при последующей терапии БСЭС препаратами вальпроевой кислоты, на фоне значительного клинического улучшения, картина ЭЭГ менялась с задержкой в несколько часов. Достоверно установить диагноз и верно выбрать терапию удалось благодаря динамическому анализу ЭЭГ, на основе классификации ритмичных и периодических паттернов, оценке клинической картины и исключению значимых структурных повреждений мозга с помощью магнитно-резонансной томографии, что по совокупности позволило подтвердить эпилептический генез развившегося у пациентки состояния, включая нарушение речи.

Выводы

ТВ могут встречаться как при метаболической энцефалопатии, так и при БСЭС.

Стандартизированная классификация ритмичных и периодических паттернов, в том числе обладающих трифазной морфологией, позволяет применить к ним диагностические критерии БЭС и при клинико-электроэнцефалографическом соответствии своевременно начать необходимую терапию.

Список литературы / References

- Bermeo-Ovalle A. Triphasic waves: swinging the pendulum back in this diagnostic dilemma. *Epilepsy Curr* 2017; 17: 40–42. DOI:10.5698/1535-7511-17.1.40. PMID: 28331470.
- Togo M., Kinoshita M. Hepatic encephalopathy revisited: beyond the triphasic waves. *Clin Neurophysiol* 2019; 130: 408–409. DOI:10.1016/j.clinph.2018.12.003. PMID: 30670335.
- Luders H., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. Philadelphia, 2000.
- Hirsch L.J., LaRoche S.M., Gaspard N. et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30: 1–27. DOI: 10.22633/rpge.v20.n3.9743. PMID: 23377439.
- Sinkin M.V., Krylov V.V. Rhythmic and periodic EEG patterns. Classification and clinical significance. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2018; 118(10 Pt 2): 9–20. DOI: 10.17116/jnevro20181181029. PMID: 30698539. (In Russ.)
- Kaplan P.W., Sutter R. Affair with triphasic waves — their striking presence, mysterious significance, and cryptic origins: what are they? *J Clin Neurophysiol* 2015; 32: 401–405. DOI:10.1097/WNP.000000000000151. PMID: 26426768.
- Leitinger M., Beniczky S., Rohrer A. et al. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus — approach to clinical application. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 158–163. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.05.007. PMID: 26092326.
- Glauser T., Shinnar S., Gloss D. et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr* 2016; 16: 48–61. DOI: 10.5698/1535-7597-16.1.48. PMID: 26900382.
- Leppik I.E. Status epilepticus in the elderly. *Epilepsia* 2018; 59(Suppl 2): 140–143. DOI: 10.1111/epi.14497. PMID: 30159881.
- Trinka E., Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav* 2015; 49: 203–222. DOI:10.1016/j.yebeh.2015.05.005. PMID: 26148985.
- Towne A.R., Waterhouse E.J., Boggs J.G. et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 54: 340–345. doi:10.1212/wnl.54.2.340. PMID: 10668693.
- Vespa P.M., O'Phelan K., Shah M. et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: A factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003; 60: 1441–1446. DOI: 10.1212/01.WNL.0000063316.47591.b4. PMID: 12743228.
- Young G.B., Jordan K.G., Doig G.S. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: An investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996; 47: 83–89. DOI: 10.1212/WNL.47.1.83. PMID: 8710130.
- Tu B., Young G.B., Kokoszka A. et al. Diagnostic accuracy between readers for identifying electrographic seizures in critically ill adults. *Epilepsia Open* 2017; 2: 67–75. DOI: 10.1002/epi4.12034. PMID: 29750214.
- Beniczky S., Hirsch L.J., Kaplan P.W. et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl 6): 28–29. doi:10.1111/epi.12270. PMID: 24001066.
- Beniczky S., Aurlen H., Brogger J.C. et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE — Second version. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 2334–2346. DOI:10.1016/j.clinph.2017.07.418. PMID: 28838815.
- Foley J.M., Watson C.W., Adams R.D. Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans Am Neurol Assoc* 1950; 51: 161–165. PMID: 14788100.
- Bickford R.G., Butt H.R. Hepatic coma: the electroencephalographic pattern. *J Clin Invest* 1955; 34: 790–799. DOI: 10.1172/JCI103134. PMID: 14381508.

Регистрация и мониторинг ЭЭГ у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии является необходимым этапом дифференциальной диагностики при остро развившейся очаговой и общемозговой неврологической симптоматике, не объяснимой данными нейровизуализации, в том числе у пациентов, не страдавших ранее эпилепсией.

- Karnaze D.S., Bickford R.G. Triphasic waves: A reassessment of their significance. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 57: 193–198. DOI: 10.1016/0013-4694(84)90120. PMID: 6199180.
- Schomer D.L., Da Silva F.L. Niedermeyer's electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. Philadelphia 2012.
- Fisch B.J., Klass D.W. The diagnostic specificity of triphasic wave patterns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70: 1–8. PMID: 2455625.
- Anand P., Kaplan P.W. Triphasic waves and encephalopathy in the setting of pregabalin toxicity. *J Clin Neurophysiol* 2018; 35: 515–517. DOI:10.1097/WNP.0000000000000511. PMID: 30222638.
- Sutter R., Kaplan P.W. Uncovering clinical and radiological associations of triphasic waves in acute encephalopathy: a case-control study. *Eur J Neurol* 2014; 21: 660–666. DOI:10.1111/ene.12372. PMID: 24506269.
- Shawcross D., Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2295–2304. DOI: 10.1007/s00018-005-5089-0. PMID: 16158192.
- Ahboucha S., Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at GABA from the molecular standpoint. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 331–343. PMID: 15554425.
- Granner M.A., Lee S.I. Nonconvulsive status epilepticus EEG analysis in a large series. *Epilepsia* 1994; 35: 42–47. PMID: 8112256.
- Kaplan P.W. Nonconvulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia* 1996; 37: 643–650. PMID: 8681896.
- Boulanger J.M., Deacon C., Lécluyer D. et al. Triphasic waves versus nonconvulsive status epilepticus: EEG distinction. *Can J Neurol Sci* 2006; 33: 175–180. PMID: 16736726.
- Foreman B., Mahulika A., Tadi P. et al. Generalized periodic discharges and “triphasic waves”: A blinded evaluation of inter-rater agreement and clinical significance. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1073–1080. DOI:10.1016/j.clinph.2015.07.018. PMID: 26294138.
- Kaplan P.W., Schlattman D. Comparison of triphasic waves and epileptic discharges in one patient with genetic epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2012; 29: 458–461. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31826bde70. PMID: 23027103.
- Alkhatroun A.M., Al-Abri H., Sachdeva A. et al. Generalized periodic discharges with and without triphasic morphology. *J Clin Neurophysiol* 2018; 35: 144–150. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000441. PMID: 29215453.
- Claassen J. How I treat patients with EEG patterns on the ictal-interictal-continuum in the neuro ICU. *Neurocrit Care* 2009; 11: 437–444. DOI: 10.1007/s12028-009-9295-8. PMID: 29215453.
- O'Rourke D., Chen P.M., Gaspard N. et al. Response rates to anticonvulsant trials in patients with triphasic-wave EEG patterns of uncertain significance. *Neurocrit Care* 2016; 24: 233–239. DOI: 10.1007/s12028-015-0151-8. PMID: 26013921.
- Jirsch J., Hirsch L.J. Nonconvulsive seizures: developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill population. *J Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1660–1670. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.11.312. PMID: 17588812.
- Bauerschmidt A., Rubinos C., Claassen J. Approach to managing periodic discharges. *J Clin Neurophysiol* 2018; 35: 309–313. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000464. PMID: 29979289.
- Kaplan P.W., Birbeck G. Lithium-induced confusional states: nonconvulsive status epilepticus or triphasic encephalopathy? *Epilepsia* 2006; 47: 2071–2074. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00849.x. PMID: 17201705.
- Kaplan P.W. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl 8): 39–41. PMID: 18329995.
- Fountain N.B., Waldman W.A. Effects of benzodiazepines on triphasic waves: implications for nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 345–352. PMID: 11673700.

Информация об авторах

Баранова Елена Анатольевна, к.м.н., зав. отд. функциональной диагностики № 2 ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр», Казань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9200-9234

Данилова Татьяна Валерьевна, д.м.н., доц. каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6926-6155

Халитов Ильяс Рафаэлович, к.м.н., зав. отд. анестезиологии и реанимации № 1 ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр», Казань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7828-3838

Синкин Михаил Владимирович, к.м.н., с.н.с., рук. группы клинической нейрофизиологии отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ г. Москвы», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5026-0060

Information about the authors

Elena A. Baranova, PhD (Med.), Head, 2nd Functionally diagnostic departmen, Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9200-9234

Tatyana V. Danilova, D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology and neurosurgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6926-6155

Ilyas R. Khalitov, PhD (Med.), Head Department of anesthesiology and intensive care, Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7828-3838

Mikhail V. Sinkin, PhD (Med.), senior researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5026-0060

Продолжается подписка
на 2020 г. через издательство
ЗАО «РКИ Северо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) **1900 руб.**
6 месяцев (два журнала в полугодие) **950 руб.**
3 месяца (один журнал) **475 руб.**

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662
на полугодие

11878
на год

www.annaly-nevrologii.ru

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2020 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____

Номера журналов: (1, 2, 3, 4) нужное отметить

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: **125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Северо пресс»**, тел.: **(499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Извещение

ЗАО «РКИ Северо пресс»

Форма № ПД-4
КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1	4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	4	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **044525219**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810500000000219**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»
(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1	4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	4	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **044525219**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810500000000219**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»
(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир