

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 14 №3

Неврология –

это та область, в которой существует огромная неудовлетворенная медицинская потребность, и пациенты действительно нуждаются в кардинальных переменах. С помощью новейших технологий и инновационных инструментов мы стремимся развивать наши знания и возможности в лечении заболеваний нервной системы.

*Наша миссия оберегать то,
что позволяет нам оставаться собой*

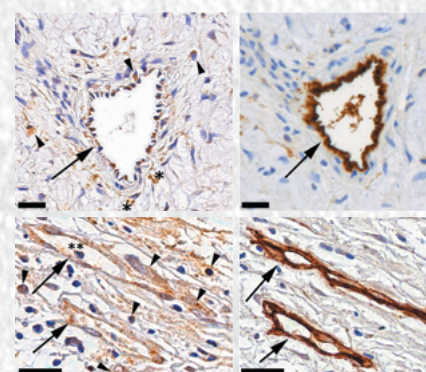
Рассеянный склероз – инвалидизирующее заболевание, которое поражает людей в расцвете жизни. Лидирующая причина нетравматической инвалидизации у молодых людей; дебют заболевания обычно между 20 и 40 годами¹.

Заболевания спектра оптиконевромиелита – орфанное инвалидизирующее аутоиммунное заболевание ЦНС, которое сопровождается необратимой слепотой и двигательными нарушениями².

Спинальная мышечная атрофия – самое частое генетическое заболевание, приводящее к гибели младенцев. Редкое генетическое прогрессирующее заболевание, при котором наблюдается тяжёлая атрофия мышц³.

Болезнь Гентингтона – редкое генетическое нейродегенеративное заболевание, которое оказывает серьезное влияние на повседневные функции человека, такие как движение, мышление. Болезнь передается по наследству и оказывает сильное разрушительное влияние на последующие поколения, и в настоящее время нет никакого способа предотвратить, замедлить или остановить прогрессирование заболевания пациента⁴.

1. Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther*, 2018 Dec;7(2):189-194.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology*, 2015 Jul 14;85(2):177-89.
3. Kolb SJ & Kissel JT. *Neurol Clin* 2015;33(4):831-846.
4. NHS Choices. Huntington's disease: Overview. [Internet; cited 2019 February]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/huntingtons-disease/>.



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Декларация по глобальной первичной профилактике инсульта и деменции
- Эпилепсия после ишемического инсульта
- Дегенерация ядер таламуса при рассеянном склерозе
- Магнитно-резонансная томография у пациентов с мигренью
- Прогрессирующий ишемический инсульт

Фундаментальная неврология

- Экспрессия LYVE-1 в сосудах атеросклеротической бляшки
- Пилотное исследование нового антиагреганта

Научный обзор

- Профилактика и коррекция когнитивных нарушений

Технологии

- Электрокортикография при тяжелой черепно-мозговой травме
- Эффективность моторной реабилитации после инсульта

Клинический разбор

- Двусторонняя гипертрофическая оливарная дегенерация

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Научный центр неврологии"



Научный центр неврологии —
крупнейший научно-исследовательский
и лечебно-диагностический центр России,
способный решать любые задачи в области
неврологии и смежных дисциплин



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ **75 лет**

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

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)*

Гулеская 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)*

Калашникова 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)*

Мушина И.В. — д.б.н., проф., *ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский 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)*

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

Фейгин В.Л. — д.м.н., проф., *иностр. член РАН, 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)*

Тригорьев 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., проф., *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 № 3 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: +7 (916) 691-92-65, верстка: А.А. Виноградова, редактор: М.И. Лаптева, технический редактор: С.М. Сосновская.

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

Адрес редакции: Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7(499) 740-80-79, e-mail: annaly-nevrologii@neurology.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 неограничен.

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»: 11878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й стр. обложки: рис. 1В,С к статье А.Н. Евдокименко и соавт. (стр. 46).

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.), For. Memb. of RAS, 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)

Skebitskiy 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)

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

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

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

Volume 14 No. 3 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: +7 (916) 691-92-65, makeup manager: A.A. Vinogradova, editor: M.I. Lapteva, technical editor: S.M. Sosnovskaya.

Publishing House: 4th Novopodmoskovny Pereulok, 4, Moscow, 125130, Russia. Tel.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.sovereignpress.ru

Editorial Office: Russia, 125367 Moscow, Volokolamskoe schosse, 80. Phone: +7(499) 740-80-79, e-mail: annaly-nevrologii@neurology.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, unlimited circulation.

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: Figure 1B, C from the article A.N. Evdokimenko et al. (p. 46).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Декларация по глобальной первичной профилактике инсульта и деменции Всемирной организации по борьбе с инсультом 5

Brainin M., Feigin V.L., Norrving B., Ouriques Martins Sh.C., Hankey G.J., Hachinski V., от имени Совета директоров Всемирной организации по борьбе с инсультом Дунайский университет, Кремс, Австрия; Оклендский технологический университет, Окленд, Новая Зеландия; Вашингтонский университет, Сиэтл, США; Научный центр неврологии, Москва, Россия; Столичный Медицинский Университет Китая, Пекин, Китай; Лундский университет, Лунд, Швеция; Больница Clinicas de Porto Alegre, Порту-Алегри, Бразилия; Больница Moinhos de Vento, Порту-Алегри, Бразилия; Университет Западной Австралии, Перт, Австралия; Западный университет, Онтарио, Канада

Эпилепсия в структуре пароксизмальных состояний после ишемического инсульта 11

*Максимова М.Ю., Брутян А.Г., Шалиманова Е.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

Значение дегенерации ядер таламуса при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе: результаты нейropsychологического и морфометрического исследования 21

*Труфанов А.Г., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Тёмный А.В., Юрин А.А., Поляк М.О., Полтавский И.Д., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Тарумов Д.А.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия*

Магнитно-резонансная томография у пациентов с мигренью: результаты необоснованного назначения 31

*Пожидаев К.А., Парфенов В.А.
ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Прогрессирующий ишемический инсульт: проблема выбора антитромботической терапии 36

*Широков Е.А., Ломакин Н.В., Бурычкова Л.И.
ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал), Москва, Россия; ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия; Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, Россия*

Фундаментальная неврология

Экспрессия LYVE-1 в эндотелии вновь образованных сосудов атеросклеротической бляшки каротидного синуса 43

*Евдокименко А.Н., Куличенкова К.Н., Гулевская Т.С.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

Расширение горизонтов антиагрегантной терапии. Пилотное исследование антиагрегационных свойств нового средства тропанового ряда 53

*Мирзоян Р.С., Шабалина А.А., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Косточка Л.М., Козлов А.В., Аннушкин В.А., Корнилова А.А., Танащян М.М.
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

Научный обзор

Немедикаментозная профилактика и коррекция когнитивных нарушений 60

*Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Танащян М.М.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

Технологии

Электрокортикография у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой 66

*Синкин М.В., Тальпов А.Э., Кордонская О.О., Комольцев И.Г., Солодов А.А., Гринь А.А., Крылов В.В.
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.В. Склизовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия; ФГБУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия; ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва», Москва, Россия*

Соматосенсорные вызванные потенциалы в оценке эффективности моторной реабилитации у пациентов с ишемическим инсультом 77

*Алифирова В.М., Толмачев И.В., Королева Е.С., Кучерова К.С.
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия*

Клинический разбор

Двусторонняя гипертрофическая оливарная дегенерация при генетически обусловленных заболеваниях нервной системы 81

*Суслин А.С., Селивёрстов Ю.А., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

The World Stroke Organization's Declaration for worldwide primary stroke and dementia prevention <i>Brainin M., Feigin V.L., Norrving B., Ouriques Martins Sh.C., Hankey G.J., Hachinski V., on behalf of the World Stroke Organization Board of Directors Danube University Krems, Austria; Auckland University of Technology, Auckland, New Zealand; University of Washington, Seattle, USA; Research Centre of Neurology, Moscow, Russia; Capital Medical University, Beijing, China; Lund University, Lund, Sweden; Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil; Hospital Moinhos de Vento, Brazil; The University of Western Australia, Perth, Australia; Western University, Ontario, Canada</i>	5
--	---

Epilepsy as part of paroxysmal disorders after ischaemic stroke <i>Maksimova M.Yu., Brutian A.G., Shalimanova E.V. Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	11
--	----

The significance of thalamic nuclei degeneration in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: results of neuropsychological and morphometry studies <i>Trufanov A.G., Bisaga G.N., Skulyabin D.I., Tyomniy A.V., Yurin A.A., Poplyak M.O., Poltavskiy I.D., Litvinenko I.V., Odinak M.M., Taramov D.A. S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; V.A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia</i>	21
--	----

Magnetic resonance imaging in patients with migraine: the results of unsubstantiated referral <i>Pozhidaev K.A., Parfenov V.A. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia</i>	31
--	----

Progressive ischaemic stroke: the difficulty in choosing antithrombotic therapy <i>Shirokov E.A., Lomakin N.V., Buryachkovskaya L.I. S.M. Kirov Military Medical Academy (Moscow branch), Moscow, Russia; Central Clinical Hospital, Presidential Affairs Department, Moscow, Russia; National Medical Cardiology Center, Moscow, Russia</i>	36
---	----

Fundamental neurology

LYVE-1 expression in the endothelium of newly formed vessels of carotid atherosclerotic plaque <i>Evdokimenko A.N., Kulichenkova K.N., Gulevskaya T.S. Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	43
--	----

Expanding the horizons of antiplatelet therapy. A pilot study of the antiplatelet properties of a new tropane alkaloid <i>Mirzoiyan R.S., Shabalina A.A., Gan'shina T.S., Kurdyumov I.N., Turilova A.I., Kostochka L.M., Kozlov A.V., Annushkin V.A., Kornilova A.A., Tanashyan M.M. Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	53
--	----

Reviews

Non-pharmacological prevention and correction of cognitive disorders <i>Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M. Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	60
---	----

Technologies

Electrocorticography in patients with severe traumatic brain injury <i>Sinkin M.V., Talyov A.E., Kordonskaya O.O., Komoltsev I.G., Solodov A.A., Grin A.A., Krylov V.V. Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia; Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; Federal Center of Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia; Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia; Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia</i>	66
--	----

Somatosensory evoked potentials in the evaluation of motor rehabilitation efficacy in patients with ischaemic stroke <i>Alifirova V.M., Tolmachev I.V., Koroleva E.S., Kucherova K.S. Siberian State Medical University, Tomsk, Russia</i>	77
---	----

Clinical analysis

Bilateral hypertrophic olivary degeneration in genetic neurological disorders <i>Suslin A.S., Seliverstov Yu.A., Kremneva E., Krotchenkova M.V. Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	81
---	----

Декларация по глобальной первичной профилактике инсульта и деменции Всемирной организации по борьбе с инсультом*

Michael Brainin¹, Valery L. Feigin²⁻⁵, Bo Norrving⁶, Sheila C.O. Martins^{7,8}, Graeme J. Hankey⁹, Vladimir Hachinski¹⁰,
от имени Совета директоров Всемирной организации по борьбе с инсультом

¹Дунайский университет, Кремс, Австрия;

²Оклендский технологический университет, Окленд, Новая Зеландия;

³Вашингтонский университет, Сиэтл, США;

⁴Научный центр неврологии, Москва, Россия;

⁵Столичный Медицинский Университет Китая, Пекин, Китай;

⁶Лундский университет, Лунд, Швеция;

⁷Больница Clinicas de Porto Alegre, Порту-Алегри, Бразилия;

⁸Больница Moinhos de Vento, Порту-Алегри, Бразилия;

⁹Университет Западной Австралии, Перт, Австралия;

¹⁰Западный университет, Онтарио, Канада

Современные направления первичной профилактики инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний направлены на коррекцию основных факторов риска, прежде всего среди пациентов, относящихся к группе лиц с высоким риском сердечно-сосудистой патологии. В связи с тем что заболеваемость инсультом и ишемической болезнью сердца продолжает неуклонно расти во всех странах, данная профилактическая стратегия представляется недостаточно эффективной. В 2020 г. Всемирной организацией по борьбе с инсультом была предложена иная концепция профилактики инсульта и деменции, основанная на общепопуляционном подходе к борьбе с факторами риска, применимому ко всему населению вне зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска. В статье освещены четыре основные стратегии первичной профилактики, предложенные Всемирной организацией по борьбе с инсультом, направленные на эффективное снижение заболеваемости инсультом и деменцией на 50% и 30% соответственно. Данные стратегии включают (1) общепопуляционную профилактику, (2) терапию полипилами, (3) использование бесплатного мобильного приложения электронного здравоохранения «Рискометр инсульта» и (4) активное привлечение к профилактике работников общественного здравоохранения.

Ключевые слова: глобальная профилактика заболеваний; инсульт; деменция; сердечно-сосудистые заболевания; полипилл; «Рискометр инсульта».

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

Конфликт интересов. Д-р V.L. Feigin: бесплатное приложение «Stroke Riskometer App» является собственностью Технологического университета Окленда (Новая Зеландия) и защищено авторским правом. Д-р M. Brainin: получение личного финансирования за чтение лекций в сотрудничестве с «Boehringer Ingelheim» и «EVER Neuropharma», а также от Американской кардиологической ассоциации за работу старшим редактором-консультантом в журнале «Stroke». Д-р B. Norrving: получение личного финансирования за работу в области контроля данных в исследованиях SOCRATES и THALES («Astra Zeneca») и исследовании NAVIGATE-ESUS («Bayer»), не связанных с данной работой. Д-р S.C.O. Martins: личное финансирование от «Medtronic», «Boehringer Ingelheim», «Pfizer», «Bayer», не связанное с данной работой. Д-р G.J. Hankey: личное финансирование от «Bayer» (гонорары за чтение лекций о профилактике инсульта при фибрилляции предсердий на спонсируемых научных симпозиумах), финансирование от Американской кардиологической ассоциации (за работу помощником редактора в журнале «Circulation»), не связанные с данной работой.

Адрес для корреспонденции: 90 Akoranga Dr, Northcote, Auckland 0627, New Zealand. E-mail: valery.feigin@aut.ac.nz. Valery L. Feigin; E-mail: michael.brainin@donau-uni.ac.at. Michael Brainin.

Для цитирования: Brainin M., Feigin V.L., Norrving B., Ouriques Martins Sh.C., Hankey G.J., Hachinski V., от имени Совета директоров Всемирной организации по борьбе с инсультом. Декларация по глобальной первичной профилактике инсульта и деменции Всемирной организации по борьбе с инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 5–10.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.1

Поступила 15.07.2020 / Принята в печать 15.08.2020

* Представленные материалы являются расширенной версией статьи Brainin M., Feigin V.L., Norrving B. et al. Global prevention of stroke and dementia: the WSO Declaration. *Lancet Neurology* 2020; 19: 487–488. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30141-1. PMID: 32470419. Материалы воспроизводятся с разрешения авторов и редакции журнала *Lancet Neurology*, 2020.

The World Stroke Organization's Declaration for worldwide primary stroke and dementia prevention*

Michael Brainin¹, Valery L. Feigin²⁻⁵, Bo Norrving⁶, Sheila C.O. Martins^{7,8}, Graeme J. Hankey⁹, Vladimir Hachinski¹⁰,
on behalf of the World Stroke Organization Board of Directors

¹Danube University Krems, Austria;

²Auckland University of Technology, Auckland, New Zealand;

³University of Washington, Seattle, USA;

⁴Research Centre of Neurology, Moscow, Russia;

⁵Capital Medical University, Beijing, China;

⁶Lund University, Lund, Sweden;

⁷Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil;

⁸Hospital Moinhos de Vento, Brazil;

⁹The University of Western Australia, Perth, Australia;

¹⁰Western University, Ontario, Canada

Current strategies of primary stroke and cardiovascular disease prevention are aimed at addressing the main risk factors primarily in patients with higher cardiovascular disease risk. Since the number of people with incident stroke and ischaemic heart disease cases is rapidly growing across all countries of the world, this preventive strategy appears to be not sufficiently effective. World Stroke Organization recently (2020) endorsed a different concept of stroke and dementia prevention based on a population-wide approach to dealing with risk factors, which involves all individuals regardless of their cardiovascular disease risk level. This article describes four main primary prevention strategies suggested by the World Stroke Organization to effectively reduce stroke and dementia incidence by 50% and 30% respectively. These strategies include (1) population-wide prevention; (2) polypill therapy; (3) free e-Health application "Stroke Riskometer"; and (4) active engagement of community health workers.

Keywords: global disease prevention; stroke; dementia; cardiovascular disease; polypill; "Stroke Riskometer".

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. Dr. Feigin reports that the free *Stroke Riskometer* App is owned and copyrighted by the Auckland University of Technology (New Zealand). Dr. Brainin reports personal fees for lecturing for *Boehringer Ingelheim* and *EVER Neuropharma* and fees from the American Heart Association (working as senior consulting editor for *Stroke*). Dr. Norrving reports personal fees for DMC works for the SOCRATES and THALES trials (*Astra Zeneca*) and NAVIGATE-ESUS trials (*Bayer*), outside the submitted work. Dr. Martins reports personal fees from *Medtronic*, personal fees from *Boehringer Ingelheim*, personal fees from *Pfizer*, personal fees from *Bayer* outside the submitted work. Dr. Hankey reports personal fees from *Bayer* (honoraria for lecturing about stroke prevention in atrial fibrillation at sponsored scientific symposia), personal fees from the American Heart Association (honoraria for serving as an Associate Editor of *Circulation*), outside the submitted work. **For correspondence:** 90 Akoranga Dr, Northcote, Auckland 0627, New Zealand. E-mail: valery.feigin@aut.ac.nz. Valery L. Feigin; E-mail: michael.brainin@donau-uni.ac.at. Michael Brainin.

For citation: Brainin M., Feigin V.L., Norrving B., Ouriques Martins Sh.C., Hankey G.J., Hachinski V., on behalf of the World Stroke Organization Board of Directors [The World Stroke Organization's Declaration for worldwide primary stroke and dementia prevention]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 5–10. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.1

Received 15.07.2020 / Accepted 15.08.2020

Глобальное бремя инсульта и деменции продолжает расти. При условии сохранения текущих тенденций к 2050 г. можно ожидать появления 200 млн пациентов с перенесенным инсультом и 106 млн людей, страдающих деменцией, а с каждым последующим годом — более 30 млн новых случаев инсульта, 12 млн смертей от инсульта, 5 млн смертей, вызванных деменцией. Эта надвигающаяся эпидемия будет представлять собой угрозу стабильности всей системы здравоохранения; однако ее можно предотвратить, поскольку значительная часть бремени заболеваний связана с потенциально модифицируемыми факторами риска (ФР) [1]. Тем не менее современные стратегии первичной профилактики инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), направленные на коррекцию причинных ФР у лиц

с высоким риском инсульта и других ССЗ (>15% в течение последующих 5 лет), продемонстрировали недостаточную эффективность в сдерживании неуклонно растущего глобального бремени инсульта. Существует острая потребность в пересмотре ограничений имеющихся стратегий и принятии новых, более эффективных, доступных и широко применимых — в качестве дополнения к уже существующим стратегиям в борьбе с инсультом и деменцией. Принимая во внимание наличие общих ФР и взаимосвязь инсульта и деменции, рекомендуется создание единой стратегии профилактики этих заболеваний [2].

В современных стратегиях первичной профилактики инсульта и ССЗ основной акцент сделан на концепции «вы-

* This content represents the extended version of the article Brainin M., Feigin V.L., Norrving B. et al. Global prevention of stroke and dementia: the WSO Declaration. *Lancet Neurol* 2020; 19: 487–488. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30141-1. PMID: 32470419. Reproduced with the permission of the authors and Lancet Neurology editorial board, 2020.

сокого риска». Медицинский персонал проводит оценку абсолютного сердечно-сосудистого риска у пациентов, регистрирует превышение пороговых значений некоторых показателей, являющихся показаниями к началу терапии (например, антигипертензивной и гиполипидемической терапии, приему аспирина), и следит за эффективностью терапевтических вмешательств по уровням целевых значений показателей, соответствующих ФР. Этот подход может быть эффективным у некоторых лиц с высоким уровнем риска, однако он не включает в оценку риска и необходимости терапии ряд важных ФР, обусловленных образом жизни (например, неправильное питание, недостаточную физическую активность, избыточную массу тела, употребление алкоголя), и может быть слишком дорогостоящим для внедрения в странах с ограниченными ресурсами. Кроме того, он не учитывает пациентов с низким или средним риском ССЗ, которые составляют до 80% случаев инсультов и сердечно-сосудистых событий, и, таким образом, могут быть ложно заверены, что защищены от них [3].

В связи с этим не представляется удивительным, что данных в пользу эффективности концепции «высокого риска» в профилактике инсульта и острых сердечно-сосудистых событий на популяционном уровне не получено. Напротив, Кокрановский метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивавший пользу от медицинских осмотров (скрининг на более чем одно заболевание, включая ССЗ, или ФР) по сравнению с их отсутствием в общей сложности у 251 891 взрослого пациента в течение периода наблюдения от 1 до 15 лет, не продемонстрировал влияния проводимых осмотров на показатели общей смертности (относительный риск (ОР) 1,00; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,97–1,03; $I^2 = 0\%$), смертности от ССЗ (ОР 1,05; 95% ДИ 0,94–1,16; $I^2 = 65\%$), заболеваемости ишемической болезнью сердца (ОР 0,98; 95% ДИ 0,94–1,03; $I^2 = 11\%$) и инсультом (ОР 1,05; 95% ДИ 0,95–1,17; $I^2 = 53\%$) [4].

В целях сдерживания надвигающейся эпидемии инсульта и деменции мы выступаем за дополнение используемой концепции «высокого риска» «массовым» общепопуляционным подходом к профилактике, с акцентом на его «масовость». Этот метод направлен на снижение воздействия на население экологических ФР (например, загрязнения воздуха) и ФР, связанных с образом жизни (например, курения, избыточного веса, неправильного питания с избыточным содержанием соли и сахара и употреблением алкоголя, недостаточным употреблением в пищу фруктов и овощей, отсутствия физической активности), независимо от уровней ФР на протяжении всей жизни населения, составляющих непрерывный континуум риска развития инсульта, ССЗ и деменции [3].

Существуют убедительные данные, полученные в крупном когортном исследовании, что осуществление контроля только над 5 ФР, обусловленными образом жизни (курение, физическая активность, диета, употребление алкоголя, вес) может снизить риск инсульта на 47% (95% ДИ 18–69) у женщин и на 35% (95% ДИ 7–58) у мужчин [5]. Повсеместное использование мобильных технологий, распространенное даже в странах с низким уровнем дохода, позволяет предложить новый широкомасштабный интерфейс для модификации образа жизни, по охвату населения и потенциальной эффективности сопоставимый с общепопуляционными стратегиями [6]. В честь признания важности инициативных информационных разработок в

области неинфекционных заболеваний (НИЗ), Экономический и социальный совет Организации Объединенных Наций, Международный союз электросвязи и Всемирная организация здравоохранения в июне 2013 г. запустили новый проект мобильного здравоохранения «mHealth» для улучшения профилактики, лечения и реализации политики в области НИЗ. Несмотря на то что индивидуально-ориентированные мероприятия, основанные на сети Интернет и направленные на изменение сердечно-сосудистого риска (например, исследование NATICE) [7], показали положительный эффект в улучшении комбинированной конечной точки (систолическое артериальное давление, холестерин ЛПНП и индекс массы тела; разность средних 0,05; 95% ДИ от –0,08 до –0,01; $p = 0,008$), они продемонстрировали незначительную эффективность в отношении этих показателей по отдельности.

Проведенное недавно пилотное РКИ с использованием бесплатного, валидированного и одобренного на международном уровне (Всемирная организация по борьбе с инсультом, Всемирная федерация неврологии, Всемирная федерация сердца, Европейская организация по борьбе с инсультом) приложения «Stroke Riskometer App» («Рискоскоп инсульта») [8] продемонстрировало значительную мотивационную роль формата ОР для сообщения риска инсульта пользователям, крайне высокую приемлемость (80%) и потенциальную пользу от такой меры, направленной на изменение образа жизни. Достигнутый эффект проявлялся увеличением количества набранных баллов по шкале «Life Simple 7»: 0,36 (95% ДИ от –2,10 до 1,38) в группе людей, использовавших приложение, по сравнению с 0,01 (95% ДИ от –1,34 до 1,32) в контрольной группе, что эквивалентно ежегодному снижению заболеваемости инсультом на 4%. Приложение оценивает индивидуальный риск развития инсульта в течение последующих 5 и 10 лет и вместо стратификации по группам низкого, умеренного или высокого риска оно предоставляет пользователю уровень риска, выраженный в процентах, а также ОР (по сравнению с человеком того же возраста и пола без сопутствующих ФР). Данная стратегия была признана новой парадигмой в первичной профилактике инсульта, получив название мотивационной общепопуляционной стратегии профилактики инсульта [6, 9]. Кроме того, данные, полученные в крупном двойном слепом РКИ [10], свидетельствуют о том, что контроль над диетой и физической активностью в сочетании с когнитивными тренировками позволяет улучшить или сохранить когнитивные функции у людей пожилого возраста из группы риска в общей популяции.

В еще одном большом РКИ показано, что снижение артериального давления эффективно в отношении уменьшения риска развития деменции (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,98; $p = 0,019$) и болезни Альцгеймера (ОР 0,84; 95% ДИ 0,73–0,97; $p = 0,021$) [11]. В настоящее время имеются явные доказательства того, что антигипертензивные препараты, независимо от их класса, и статины уменьшают риск инсульта, когнитивных нарушений и деменции. Доказано, что совместное использование антигипертензивных и гиполипидемических препаратов является в целом безопасным даже у людей со средним или ниже среднего систолическим артериальным давлением и уровнем холестерина, а также в небольших дозах (как, например, в многокомпонентных лекарственных препаратах, или «полипилах» (polypill)) в качестве адьювантной терапии с другими антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами. В метаанализе РКИ, сравнивавшем «полипиллы», вклю-

чавшие как минимум один антигипертензивный и один гиполипидемический препарат, с плацебо или препаратами с одним активным компонентом, продемонстрировано клинически значимое снижение систолического артериального давления на 9,2 мм рт. ст. (95% ДИ 5,0–13,4) и уровня холестерина ЛПНП на 39,1 мг/дл (95% ДИ 25,9–53,0) на фоне приема «полипиллов» [12].

Два проведенных недавно РКИ по использованию «полипиллов» для первичной профилактики (исследование в США — аторвастатин 10 мг/сут + амлодипин 2,5 мг/сут + лозартан 25 мг/сут + гидрохлортиазид 12,5 мг/сут в сравнении со стандартной терапией [14]; исследование PolyIran — гидрохлортиазид 12,5 мг/сут + аторвастатин 20 мг/сут + эналаприл 5 мг/сут (или валсартан 40 мг/сут) + аспирином 81 мг/сут [13]) продемонстрировали значительный положительный эффект такой терапии:

- снижение артериального давления на 9 мм рт. ст. в группе пациентов, получавших «полипиллы», по сравнению со снижением на 2 мм рт. ст. в группе со стандартной терапией;
- снижение уровня холестерина на 15 мг/дл в группе, получавшей «полипиллы», по сравнению со снижением на 4 мг/дл в группе со стандартной терапией [14];
- снижение абсолютного риска сердечно-сосудистых событий на 2,9% (по данным исследования PolyIran) [13].

В исследовании HOPE-3 использование комбинации розувастатин 10 мг/сут + кандесартан 16 мг/сут + гидрохлортиазид 12,5 мг/сут по сравнению со стандартной терапией привело к снижению числа сердечно-сосудистых событий у взрослых людей с умеренным сердечно-сосудистым риском на 29% в течение около 5,6 года [15].

Метаанализ 16 РКИ по профилактике НИЗ с привлечением работников общественного здравоохранения и использованием как информационных, так и поведенческих установок показал, что по сравнению со стандартным лечением участие специалистов общественного здравоохранения в программах в сфере здравоохранения может быть потенциально эффективным в странах с низким и средним уровнем дохода, в особенности в области отказа от табакокурения (ОР 2,0; 95% ДИ 1,11–3,58), влияния на систолическое артериальное давление (разность средних –4,80; 95% ДИ от –8,12 до –1,49; $I^2 = 93\%$), на диастолическое артериальное давление (разность средних –2,88; 95% ДИ от –5,65 до –0,10; $I^2 = 96\%$), контроля диабета (при оценке уровня гликированного гемоглобина разность средних –0,83%; 95% ДИ от –1,25 до –0,41) [16].

В совокупности имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сочетание использования «полипиллов» с изменением образа жизни при помощи приложения «Stroke Riskometer App» может служить более эффективным инструментом профилактики инсульта и когнитивных нарушений, чем их применение по отдельности. Кроме того, данный комплекс мероприятий обладает потенциалом в снижении риска развития других серьезных НИЗ, в том числе ишемической болезни сердца, деменции, сахарного диабета 2-го типа и некоторых онкологических заболеваний. Получены предварительные данные о том, что сочетание персонализированных (антигипертензивные и гиполипидемические препараты) и коллективных мер (например, медицинского просвещения, уменьшения содержания соли в переработанных пищевых продуктах, изменение образа жизни) является экономически эффективным, снижая общую заболеваемость ССЗ и инсультом не менее чем на 50% [17].

На протяжении последних нескольких лет эти стратегии и ключевые вопросы первичной профилактики инсульта и деменции являлись предметом изучения и обсуждений во Всемирной организации по борьбе с инсультом (World Stroke Organization, WSO). Результатом проделанной работы явилось недавнее принятие на Совете директоров WSO «Декларации по глобальной профилактике инсульта и деменции», в которой изложены основные принципы такой профилактики, доступные к внедрению и использованию во всем мире. Это привело к разработке концепции профилактики под названием «Cut Stroke in Half» («Сокращение инсультов в два раза») [17].

Основными критериями включения методов первичной профилактики инсульта и деменции в рекомендованный WSO комплекс мер являлись:

- 1) достаточная доказательная база эффективности;
- 2) потенциальный охват всего населения;
- 3) применимость для профилактики как инсульта, так и деменции;
- 4) низкая стоимость и достаточная приемлемость даже в странах с низким уровнем дохода.

Из всех доступных проанализированных вмешательств только четыре удовлетворяли всем 4 критериям:

- 1) общепопуляционная стратегия по снижению воздействия ФР развития инсульта, деменции, ССЗ и других НИЗ (в том числе экологических ФР, например, загрязнения воздуха) на протяжении всей жизни населения независимо от уровня сердечно-сосудистого риска;
- 2) мотивационная общепопуляционная стратегия, основанная на использовании свободно распространяемого приложения «Stroke Riskometer App» для модификации образа жизни и других ФР у взрослого населения при любой степени повышения риска развития инсульта;
- 3) использование многокомпонентных лекарственных препаратов — «полипиллов», состоящих из двух низкодозных непатентованных антигипертензивных препаратов (например, лозартан 12,5 мг/сут и амлодипин 2,5 мг/сут) и одного непатентованного гиполипидемического препарата (например, розувастатин кальция 10 мг/сут) у людей среднего возраста и пожилых, находящихся в группе риска по ССЗ (по меньшей мере с 2 поведенческими и/или метаболическими ФР ССЗ);
- 4) профилактические стратегии по контролю поведенческих ФР (в особенности курения, повышенного артериального давления) и сахарного диабета с привлечением специалистов общественного здравоохранения (предполагается, что работники общественного здравоохранения могут также способствовать реализации стратегий 2 и 3), как показано на рис. 1.

WSO рекомендует отказаться от стратификации пациентов по группам с низким, умеренным и высоким риском инсульта или ССЗ при сообщении риска развития инсульта или ССЗ населению. Вместо этого предлагается рассматривать риск инсульта как непрерывный континуум. Директивным органам следует уделять первоочередное внимание общенациональным стратегиям первичной профилактики инсульта и деменции, ССЗ и других серьезных НИЗ. Внедрению этих мер должно способствовать как введение налогов на курение, сахар и алкоголь для сокращения их потребления и поощрения здорового образа жизни, так и решение вопросов загрязнения воздуха и социальных проблем в течение всей жизни населения (например, социально-экономического неравенства, ресторанов быстрого об-

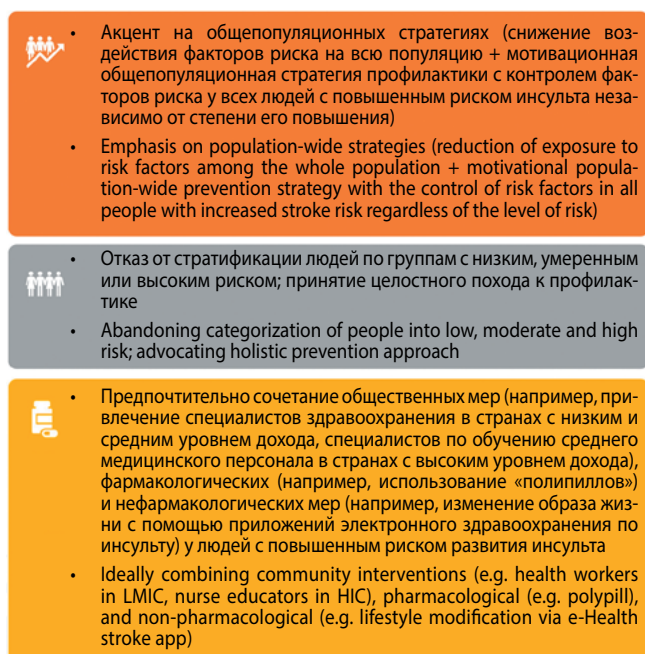


Рис. 1. Декларация WSO по «Основным принципам первичной профилактики инсульта и деменции в мире»

Fig. 1. WSO Declaration on «Key principles for primary stroke and dementia prevention in the world»

служивания с нездоровой пищей, неравной доступности медицинских учреждений и т.д.), которые, как известно, лежат в основе эпидемии инсульта, деменции и других НИЗ [3]. Доходы от такого налогообложения могут и должны быть инвестированы обратно в сектор общественного здравоохранения для дальнейшего улучшения профилактики, проводимых исследований и медицинской помощи.

На рис. 2 отражена взаимосвязь стратегий первичной профилактики инсульта и деменции, предложенных WSO, с интегрированной стратегической концепцией ВОЗ «HEARTS» по улучшению общего здоровья сердечно-сосудистой системы у населения в системе первичной медицинско-санитарной помощи.

Снижение воздействия ФР на популяционном уровне независимо от уровня сердечно-сосудистого риска (например, кампании по отказу от табакокурения, снижение содержания соли и сахара в переработанных пищевых продуктах и ограничение потребления алкоголя), мотивационная просветительская работа по вопросам поведенческих ФР (неправильное питание, отсутствие физической активности, потребление алкоголя и курение) с помощью свободно распространяемого приложения «Stroke Riskometer App» применима ко всей популяции независимо от уровня сердечно-сосудистого риска. Простой недорогостоящий скрининг сосудистых ФР (патологическое повышение артериального давления и уровня холестерина крови), проводимый специалистами общественного здравоохранения или представителями организаций по борьбе с инсультом в условиях ограниченных ресурсов, или скрининг на высокий сердечно-сосудистый риск (в том числе исследование липидов крови) медицинскими работниками в более развитых странах позволят выявить людей, нуждающихся в проведении профилактической медикаментозной терапии совместно с мероприятиями по изменению образа жизни и



Рис. 2. Взаимосвязь предложенных WSO стратегий первичной профилактики инсульта и деменции (адаптировано по материалам M. Brainin и соавт. [6], с разрешения авторов)

Fig. 2. Interrelationships between WSO suggested strategies for primary stroke and dementia prevention (modified from M. Brainin et al. [6], with permission)

поведенческих привычек. По оценке WSO, рекомендуемый многоотраслевой общенациональный подход (с участием правительств, неправительственных организаций, организаций, ответственных за формирование политики в области здравоохранения, поставщиков медицинских услуг, обычных людей) способен не только снизить заболеваемость инсультом на 50% и деменцией по меньшей мере на 30%, но и привести к снижению заболеваемости другими НИЗ, обладающими общими с инсультом ФР, тем самым спасая миллионы жизней по всему миру. При этом можно ожидать ежегодную экономию сотен миллиардов долларов, которые могут быть реинвестированы как в совершенствование медицинских услуг, профилактических программ и исследований в области здравоохранения, так и в улучшение качества жизни населения.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить издательство «Elsevier» за разрешение повторно использовать статью M. Brainin и соавт. «Global prevention of stroke and dementia: the WSO Declaration», опубликованную в The Lancet Neurology (2020; 19: 487–488). Эта рукопись основана на Декларации WSO, принятой ее Советом директоров 19 февраля 2020 года. Авторы хотели бы поблагодарить всех членов Совета директоров и Исполнительного комитета WSO.

Вклад авторов

V.L. Feigin и M. Brainin создали основную концепцию идеи и подготовили первую редакцию статьи. B. Norrving, S.C.O. Martins, G.J. Hankey и V. Nachev рассмотрели и отредактировали проект, выделив его ключевое содержание. Все остальные авторы прочитали, предоставили содержательные смысловые комментарии к проекту и утвердили окончательный вариант рукописи.

Список литературы / References

1. Hankey Graeme J. Population impact of potentially modifiable risk factors for stroke. *Stroke* 2020; 51: 719–728. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024154. PMID: 32078497.
2. Hachinski V., Einhäupl K., Ganten D. et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement* 2019; 15: 961–984. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.06.001. PMID: 31327392.
3. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B. et al. What is the best mix of population-wide and high-risk targeted strategies of primary stroke and cardiovascular disease prevention? *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014494. DOI: 10.1161/JAHA.119.014494. PMID: 31983323.
4. Krogsbøll L.T., Jørgensen K.J., Gotzsche P.C. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD009009. DOI: 10.1002/14651858.CD009009.pub3. PMID: 30699470.
5. Chiuve S.E., Rexrode K.M., Spiegelman D. et al. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008; 118: 947–954. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781062. PMID: 18697819.
6. Brainin M., Feigin V., Martins S. et al. Cut stroke in half: Polypill for primary prevention in stroke. *Int J Stroke* 2018; 13: 633–647. DOI: 10.1177/1747493018761190. PMID: 29461155.
7. Gulliford M., Alageel S. Digital health intervention at older ages. *Lancet Digital Health* 2019; 1: e382–e383. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30194-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30194-3).
8. Krishnamurthi R., Hale L., Barker-Collo S. et al. Mobile technology for primary stroke prevention: a proof-of-concept pilot randomised controlled trial. *Stroke* 2018; 50: 196–198. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023058. PMID: 30580699.
9. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Primary prevention of cardiovascular disease through population-wide motivational strategies: insights from using smartphones in stroke prevention. *BMJ Global Health* 2017; 2: e000306. DOI: 10.1136/bmjgh-2017-000306. PMID: 28589034.
10. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2255–2263. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. PMID: 25771249.
11. Ding J., Davis-Plourde K.L., Sedaghat S. et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2020; 19: 61–70. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30393-X. PMID: 31706889.
12. Elley C.R., Gupta A.K., Webster R. et al. The efficacy and tolerability of 'polypills': meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2012; 7(12): e52145. DOI: 10.1371/journal.pone.0052145. PMID: 23284906.
13. Roshandel G., Khoshnia M., Poustchi H. et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet* 2019; 394: 672–683. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31791-X. PMID: 31448738.
14. Muñoz D., Uzoje P., Reynolds C. et al. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. *New Engl J Med* 2019; 381: 1114–1123. DOI: 10.1056/NEJMoa1815359. PMID: 31532959.
15. Yusuf S., Lonn E., Pais P. et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2016; 374: 2032–2043. DOI: 10.1056/NEJMoa1600177. PMID: 27039945.
16. Jeet G., Thakur J.S., Prinja S., Singh M. Community health workers for non-communicable diseases prevention and control in developing countries: Evidence and implications. *PLoS One* 2017; 12: e0180640. DOI: 10.1371/journal.pone.0180640. PMID: 28704405.
17. Brainin M., Feigin V., Bath P.M. et al. Multi-level community interventions for primary stroke prevention: A conceptual approach by the World Stroke Organization. *Int J Stroke* 2019; 14: 818–825. DOI: 10.1177/1747493019873706. PMID: 31500553.

Информация об авторах

Michael Brainin — д.м.н., проф., Президент Всемирной организации по борьбе с инсультом, Отделение нейронаук и профилактической медицины, Дунайский университет, г. Кремс, Австрия. E-mail: michael.brainin@donau-uni.ac.at

Valery L. Feigin — д.м.н., проф.; Национальный институт инсульта и прикладных нейронаук, Школа клинических наук, Факультет наук о здоровье и окружающей среде, Оклендский технологический университет, Окленд, Новая Зеландия; Член (академик) Королевского Общества Новой Зеландии; Иностраннный академик РАН; член Американской академии неврологии; Институт показателей и оценки здоровья, Вашингтонский университет, СिएТЛ, США; Научный центр неврологии, Москва, Россия; Столичный медицинский университет Китая, Пекин, Китай. E-mail: valery.feigin@aut.ac.nz

Bo Norrving — д.м.н., проф.; Отделение клинических наук, Отделение неврологии, Университетская клиника Сконе, Лундский университет, Лунд, Швеция. E-mail: bo.norrving@med.lu.se

Sheila C.O. Martins — д.м.н., проф., президент Бразильского объединения по борьбе с инсультом, Больница Clinicas de Porto Alegre, Больница Moinhos de Vento, Бразилия. E-mail: sheila@redebrasilavc.org.br

Graeme J. Hankey — проф., член Королевского колледжа терапевтов Австралии; Медицинская школа, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия. E-mail: graeme.hankey@uwa.edu.au

Vladimir Hachinski — д.м.н., проф., Отделение клинических неврологических наук, Западный университет, Онтарио, Канада. E-mail: vladimir.hachinski@lhsc.on.ca

Information about the authors

Michael Brainin — MD, PhD; Department of Neuroscience and Preventive Medicine, President of the World Stroke Organization, Danube University Krems, Austria. E-mail: michael.brainin@donau-uni.ac.at

Valery L. Feigin — MD, PhD; National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, School of Clinical Sciences, Faculty of Health and Environmental Sciences, AUT University, Auckland, New Zealand; Member (Academician) of the Royal Society of New Zealand; Foreign Academician of the Russian Academy of Sciences; Member of the American Academy of Neurology; Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, Seattle, USA; Research Centre of Neurology, Moscow, Russia; Capital Medical University, Beijing, China. E-mail: valery.feigin@aut.ac.nz

Bo Norrving — MD, PhD; Department of Clinical Sciences, Department of Neurology, Skåne University Hospital, Lund University, Lund, Sweden. E-mail: bo.norrving@med.lu.se

Sheila C.O. Martins — MD, PhD, Brazilian Stroke Network President, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Hospital Moinhos de Vento, Brazil. E-mail: sheila@redebrasilavc.org.br

Graeme J. Hankey — MD, FRACP; Medical School, The University of Western Australia, Perth, Australia. E-mail: graeme.hankey@uwa.edu.au

Vladimir Hachinski — MD, DSc; Department of Clinical Neurological Sciences, Western University, Ontario, Canada. E-mail: vladimir.hachinski@lhsc.on.ca

Эпилепсия в структуре пароксизмальных состояний после ишемического инсульта

М.Ю. Максимова, А.Г. Брутян, Е.В. Шалиманова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Эпилепсия является частой причиной пароксизмальных состояний, возникающих после ишемического инсульта.

Цель исследования — уточнить клинические, нейровизуализационные и нейрофизиологические особенности постинсультной эпилепсии (ПИЭ).

Материалы и методы. Обследованы 17 (81%) мужчин и 4 (19%) женщины в возрасте 25–89 лет с пароксизмальными состояниями, возникшими после ишемического инсульта. У 14 (66,7%) пациентов диагностирована ПИЭ, у 7 (33,3%) — пароксизмальные состояния неэпилептического генеза. Сопоставительная оценка групп проводилась с учетом клинических данных, данных нейровизуализации и 10-часового ночного видео-электроэнцефалографического мониторинга.

Результаты. У пациентов с ПИЭ в 64,8% случаев выявлено тотальное поражение островковой доли, инфаркты чаще захватывают кору (100%) и белое вещество полушария мозга, а также базальные ядра и другие глубинные структуры мозга, при ЭЭГ регистрировалась эпилептиформная активность и/или полушарное замедление на стороне инфаркта (64,3%). У пациентов с пароксизмальными состояниями неэпилептического генеза инсульт чаще развивался в бассейне артерий вертебробазилярной системы, пароксизмальные состояния являлись повторными.

Заключение. Дифференциальная диагностика пароксизмальных состояний, возникающих после инсульта, основывается на анализе их клинических проявлений и анамнезе. Данные длительного видео-электроэнцефалографического мониторинга в ряде случаев имеют решающее значение в диагностике ПИЭ.

Ключевые слова: постинсультная эпилепсия; пароксизмальные состояния; мониторинг.

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., Брутян А.Г., Шалиманова Е.В. Эпилепсия в структуре пароксизмальных состояний после ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 11–20.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.2

Поступила 11.02.2020 / Принята в печать 27.04.2020

Epilepsy as part of paroxysmal disorders after ischaemic stroke

Marina Yu. Maksimova, Amayak G. Brutian, Elena V. Shalimanova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Epilepsy is a common cause of paroxysmal disorders appearing after ischaemic stroke.

The aim of the study was to clarify the clinical, neuroimaging, and neurophysiological features of post-stroke epilepsy (PSE).

Materials and methods. We examined 17 (81%) men and 4 (19%) women aged 25–89 years with paroxysmal disorders after ischaemic stroke. Fourteen (66.7%) patients were diagnosed with PSE, while 7 (33.3%) had non-epileptic paroxysmal disorders (NEPD). We conducted a comparative assessment of the groups, considering the clinical, neuroimaging, and 10-hour night-time video-EEG monitoring data.

Results. In patients with PSE, 64.8% of cases had total damage of the insular lobe, and infarcts more often included the cerebral cortex (100%) and white matter, as well as the basal nuclei and other deep brain structures. The EEG recorded epileptiform activity and/or hemispheric slowing on the side of the infarction (64.3%). In patients with NEPD, the infarct was more often located in the vertebrobasilar artery territory, and the paroxysmal disorders were recurrent.

Conclusion. Differential diagnosis of post-stroke paroxysmal disorders is based on the analysis of their clinical signs and medical history. In some cases, data from long-term video EEG monitoring are crucial for the diagnosis of PSE.

Keywords: post-stroke epilepsy; paroxysmal disorders; monitoring.

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: ncnmaximova@mail.ru. Maksimova M.Yu.

For citation: Maksimova M.Yu., Brutian A.G., Shalimanova E.V. [Epilepsy as part of paroxysmal disorders after ischaemic stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 11–20. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.2

Received 11.02.2020 / Accepted 17.02.2020

Введение

Эпилепсия выявляется у 10% пациентов молодого и среднего возраста, перенесших инсульт. Четверть впервые возникших эпилептических приступов после инсульта отмечается у пациентов старше 60 лет [1, 2]. Инсульт чаще развивается в возрасте 55–75 лет [3], ишемический инсульт (ИИ) — в пожилом возрасте (средний возраст мужчин — 68 лет, женщин — 73 года) [4], что определяет коморбидность инсульта, обусловленного большим количеством и взаимным влиянием факторов риска, и эпилептогенеза [5]. Эпилепсия в этих случаях увеличивает риск развития повторного инсульта в 3 раза [6].

Эпилептические приступы, возникающие в течение 7 сут после инсульта, классифицируются как острые симптоматические судорожные приступы. Поздние (неспровоцированные) эпилептические приступы возникают по прошествии 7 сут от начала инсульта [7]. По данным авторов, в протоколах исследований которых использовалась обновленная терминология и современные критерии диагностики постинсультной эпилепсии (ПИЭ), частота возникновения неспровоцированных приступов (или ПИЭ) в течение 10 лет после инсульта составила 10–12% [8].

У части пациентов эпилептические приступы представляют собой билатеральные тонико-клонические судороги (БТКС) или фокальные моторные приступы с утратой сознания. В этих случаях типичная семиология приступа позволяет с достаточной высокой долей вероятности утверждать их эпилептический генез и развитие ПИЭ. Однако неспровоцированные приступы могут представлять собой пароксизмальные состояния (ПС), не имеющие типичных эпилептических характеристик, что затрудняет диагностику или приводит к гипердиагностике эпилепсии с необоснованным назначением противоэпилептической терапии. Это касается в первую очередь ПС, клиническая картина которых представлена утратой сознания без судорог, пароксизмальными движениями конечностей без нарушений сознания, пароксизмальными когнитивными, эмоциональными, вегетативными и поведенческими нарушениями, которые сложны в интерпретации [9]. Согласно классификации Международной противоэпилептической лиги ПС, маскирующие эпилепсию, включают синкопальные и гипоксические приступы, поведенческие, психологические, психиатрические, сон-ассоциированные расстройства, пароксизмальные двигательные нарушения и некоторые другие состояния.

Трудности диагностики ПИЭ обусловлены также стертой клинической картиной у пациентов пожилого возраста и развитием бессудорожных приступов, частота которых может достигать 24% в остром периоде инсульта при проведении стандартной ЭЭГ, с крайне низким процентом выявляемости при отсутствии нейрофизиологического обследования [10]. ПС, возникающие после инсульта, наиболее часто представлены спутанностью сознания с судорожным

синдромом или без него, пароксизмальными сенсорными нарушениями, внезапной слабостью или непроизвольными движениями в конечностях, а также эмоциональными, психическими проявлениями. При исключении корригируемых причин этих состояний (электролитные нарушения, побочное действие принимаемой лекарственной терапии), жизнеугрожающих состояний (нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда) в дифференциально-диагностический ряд включают синкопальные состояния, пароксизмальные двигательные расстройства, эпилепсию и функциональные нарушения. Среди этих состояний эпилепсия является наиболее неблагоприятным фактором, способствующим снижению реабилитационного потенциала, развитию эмоциональных и когнитивных нарушений, травматизации, снижению качества жизни пациентов.

Цель исследования — уточнить клинические, нейровизуализационные и нейрофизиологические особенности ПИЭ.

Материалы и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии». Все пациенты подписали добровольное согласие на проведение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга.

Набор пациентов

В исследование включен 21 пациент, в том числе 17 (81%) мужчин и 4 (19%) женщины с ПС, возникшими после ИИ. Средний возраст пациентов составил 55 (51–67) лет. Набор пациентов осуществлялся на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» среди больных, находившихся на стационарном лечении или обратившихся за медицинской помощью в научно-консультативное отделение. Для уточнения причины ПС и реабилитационного лечения были госпитализированы 12 пациентов; 7 пациентам обследование проводилось амбулаторно; у 2 пациентов ПС впервые возникли во время стационарного лечения.

Критерии включения:

- перенесенный ИИ (от 7 сут до 3 лет);
- возникновение ПС спустя 7 сут с момента развития ИИ.

Критерии исключения:

- геморрагический инсульт в анамнезе;
- опухоль головного мозга;
- демиелинизирующее или инфекционное заболевание нервной системы;
- значительно выраженные когнитивные нарушения, психомоторное возбуждение;
- сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации;
- нейрохирургические вмешательства на головном мозге в анамнезе;
- эпилепсия до развития ИИ;
- ранее установленный диагноз ПИЭ.

Особенности сбора анамнеза

Эпилептологический анамнез включал оценку условий рождения и развития пациента, наличие травм головы, фебрильных судорог, отягощенного по эпилепсии семейного анамнеза. При сборе анамнеза выяснялись особенности ИИ (учитывались случаи ранее перенесенного ИИ, клиническая картина ИИ, ПС в дебюте ИИ, острые симптоматические приступы).

Для проведения дифференциальной диагностики ПС принимались во внимание следующие данные анамнеза:

- время, прошедшее от развития последнего инсульта до первого неспровоцированного приступа;
- количество приступов, их стереотипность;
- условия возникновения ПС (время суток, состояние бодрствования или сна, прием алкоголя или депривация сна накануне приступа, прием лекарственных препаратов, провокаторы приступов, влияние на возникновение приступа определенного положения тела, внешних факторов);
- предвестники приступов;
- семиология приступов (первые проявления приступа и особенности его развития, утрата сознания, судорожный компонент, длительность приступа);
- характеристики состояния после приступа (сонливость, дезориентация, головная боль, психомоторное возбуждение, речевые нарушения, общая слабость, двигательные нарушения);
- развитие во время приступа непроизвольного мочеиспускания, слюнотечения, прикусывание языка или губы.

При развитии у пациента ПС в виде утраты сознания или речевых нарушений с целью уточнения условий возникновения приступа, его течения, клинических проявлений, состояния после приступа проводилась беседа с родственниками пациента и очевидцами приступа.

Клиническая оценка и дополнительные методы исследования

У всех пациентов производилась оценка неврологического и соматического статуса. Тяжесть инсульта оценивалась в баллах по шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS) [11, 12]. Уровень функциональной независимости пациента на момент включения в исследование оценивался с помощью модифицированной шкалы Рэнкина [13]; уровень повседневной активности — с помощью индекса Бартел [14].

Проводились общий и биохимический анализы крови, электрокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, трансторакальная эхокардиография. При отсутствии у пациента данных нейровизуализации, выполненной после возникновения ПС, проводилась магнитно-резонансная томография на аппаратах «Siemens Magnetom Avanto» (1,5 Тл) или «Siemens Magnetom Verio» (3 Тл) в режимах T1, T2, FLAIR, T2*/SWI, DWI. Инфаркты в бассейнах артерий каротидной и вертебробазиллярной систем распределялись по объему на обширные, большие, средние, малые глубинные инфаркты и малые поверхностные инфаркты [15]. Кроме того, выделялись корковые, корково-подкорковые и подкорковые инфаркты. Также оценивались геморрагический компонент в области инфаркта, количество вовлеченных в инфаркт долей головного мозга, изолированное поражение долей головного мозга и базальных ядер. Выраженность гипер-

интенсивности белого вещества определяли с использованием шкалы Fazekas [16].

Патогенетический подтип ИИ устанавливали согласно классификации TOAST [17].

Психологический статус оценивали по шкале тревоги Бека [18] и шкале депрессии Гамильтона [19, 20]. Субъективную оценку качества жизни пациента проводили с помощью опросников качества жизни SF-36 (The Short Form-36) [21] и Q-Les-Q-SF (Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form) [22, 23]. При наличии у пациентов речевых или когнитивных нарушений объективная оценка психоэмоционального статуса с помощью шкал не представлялась возможной, что учитывалось при статистической обработке данных.

Нейрофизиологическая оценка

Всем пациентам было выполнено нейрофизиологическое обследование в виде длительного (ночного, 10-часового) видео-ЭЭГ-мониторинга. Исследование проводилось в блоке видео-ЭЭГ-мониторинга и полисомнографии на базе отделения клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» с использованием 32-канальной системы «NicoletOne EEG System» («Natus») и 36-канальной системы «VE plus LTM» («EBNeuro»). При наложении скальповых электродов применялась международная схема «10-20» [24] с обязательным использованием двух каналов электрокардиографии. При необходимости осуществлялось дополнительное наложение 6 скуловых электродов. Запись проводилась в состоянии активного и пассивного бодрствования пациента, а также в состоянии ночного сна.

Протокол проведения функциональных проб включал двукратное (вечернее и утреннее) выполнение ритмической фотостимуляции в частотном диапазоне 1–50 Гц [25] и пробу с гипервентиляцией в течение 5 мин. При выявлении у пациентов двусторонних гемодинамически значимых атеросклерозов брахиоцефальных артерий, стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда, ИИ в течение последнего года проба с гипервентиляцией не проводилась. Анализ ЭЭГ-данных выполнялся с использованием программы «EegRev», написанной одним из авторов этой статьи А.Г. Брутяном. Интерпретация ЭЭГ осуществлялась на основе рекомендаций Международной федерации клинической нейрофизиологии [26].

Критерии постановки диагноза постинсультной эпилепсии

Отнесение ПС к категории эпилептического приступа проводилось, в первую очередь, на основании его семиологии в соответствии с классификацией эпилептических приступов 2017 г. [27]. Если клиническая картина ПС имела четкие характеристики эпилептического приступа, диагноз эпилепсии устанавливался вне зависимости от наличия интериктальной эпилептиформной активности на ЭЭГ. Кроме того, ПС относили к эпилептическим в случае регистрации приступа во время проведения видео-ЭЭГ-мониторинга с одновременной регистрацией паттерна эпилептического приступа на ЭЭГ. Приступы с неоднозначной клинической картиной расценивались как эпилептические в случае регистрации интериктальной эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Тип эпилептических приступов с разделением на приступы с фокальным, генерализованным, неизвестным началом

и неклассифицируемые приступы устанавливались согласно классификации, принятой ILAE в 2017 г. [28]. Приступы расценивались как неклассифицируемые при отсутствии сведений о начале и развитии приступа, а также при наличии факта утраты сознания пациента, зарегистрированного очевидцами.

Согласно критериям, разработанным ILAE в 2014 г., постановка диагноза ПИЭ с учетом структурной патологии [1] возможна при возникновении как минимум одного неспровоцированного эпилептического приступа.

Период наблюдения составил от 6 мес до 2 лет в зависимости от времени включения пациентов в исследование. Большинство пациентов с установленной ПИЭ повторно приглашались на консультацию с целью оценки эффективности противоэпилептической терапии и ее коррекции. Оценка состояния здоровья остальных пациентов происходила дистанционно.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного обеспечения R 3.6.0. Для сравнения групп, в том числе для таблиц сопряженности, использовали точный критерий Фишера. С учетом ненормального распределения выборки для анализа количественных признаков применяли непараметрические методы с определением медианы, 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1; Q3]). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественным признакам выполняли с использованием критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование был включен 21 пациент: 17 мужчин (81%) и 4 женщины (19%), средний возраст 55 (51–67) лет. Время с момента развития ИИ до включения в исследование составило 12 (9–26) мес. При распределении по возрасту преобладали пациенты среднего (47,6%) и пожилого (33,3%) возраста. Большинство (90%) пациентов были правшами, 2 пациента (10%) — амбидекстрами. Артериальная гипертензия выявлена у 81% пациентов, дислипидемия — у 86%, сахарный диабет — у 14%, фибрилляция предсердий — у 19%, табакокурение — у 48%.

У 20 пациентов ИИ был первичным. У 1 пациента ПС возникли после повторного инсульта. В 1 случае проводился системный тромболизис. У всех пациентов инфаркты мозга локализовались супратенториально. Инфаркты в левом полушарии мозга выявлены у 52,4% пациентов, в правом полушарии — у 47,6%. У 17 (81%) пациентов инсульт развился в бассейне средней мозговой артерии, у 3 пациентов (14,3%) — в бассейне артерий вертебробазиллярной системы, у 1 пациента — в бассейне внутренней сонной артерии. Преобладали инфаркты среднего (47,6%) и большого (33,3%) объема, реже встречались малые инфаркты (19%). У 2 (9,5%) пациентов отмечались одиночные инфаркты в височной и лобной долях, у 3 (14,3%) — малые глубинные инфаркты в базальных ядрах и таламусе, у 16 (76,2%) — инфаркты, захватывающие кору полушарий мозга и базальные ядра. Поражение одной доли мозга наблюдалось у 6 (28,6%) пациентов, 2 долей — у 1 (9,5%), 3 долей — у 3 (14,3%), 4 долей — у 7 (33,3%), 5 долей — у 1 (4,7%). Вовлечение коры большого мозга выявлено у 18 (85,7%) пациентов. Геморрагический компонент в инфаркте обнаружен у 18 пациентов. Гиперинтенсивность белого веще-

ства выявлена у 12 (57,1%) пациентов: 1 степень по шкале Fazekas — у 9 (75%), 2 степень — у 2 (16,7%), 3 степень — у 1 (8,3%).

У 3 (14,3%) пациентов инсульт сопровождался утратой сознания с последующим развитием очаговой неврологической симптоматики. У всех пациентов отсутствовали острые симптоматические приступы. Время от инсульта до возникновения первого ПС в среднем составило 9 (3–14) мес. У 11 (52,4%) пациентов до включения в исследование зарегистрирован 1 приступ ПС, у 3 (14,3%) — 4–10, у 1 (4,8%) — 40, у 2 (9,5%) пациентов ПС были ежедневными. Частота повторных ПС варьировала в зависимости от времени, прошедшего с момента первого ПС, от 1 раза в месяц до ежедневных приступов. Из 10 пациентов с повторными ПС у 9 больных они были однотипными, у 1 пациента 3 из 4 ПС сопровождалась утратой сознания.

Клиническая картина ПС у 21 пациента была различной: у 7 (33,3%) пациентов ПС представляли собой внезапно возникающие произвольные движения, тонические (или клонические) судороги в паретичных конечностях на фоне ясного сознания в течение от нескольких секунд до 5 мин (у 1 пациента длительность ПС составила около 30 мин); у 2 (9,2%) пациентов ПС начинались с тонического напряжения в паретичной руке с последующей утратой сознания без развития БТКС; у 1 (4,6%) пациента ПС характеризовался произвольным поворотом головы и глаз в сторону с утратой сознания без развития БТКС; у 6 (28,6%) — БТКС с неизвестным началом; у 3 (14,3%) — утратой сознания без судорожного компонента в течение 1–2 мин; 2 (9,2%) пациентов были обнаружены родственниками с утратой сознания, из них в 1 случае отмечалась сонливость после приступа, в другом — спутанность сознания.

После обследования (с учетом анамнестических данных, клинической картины ПС, данных нейровизуализации, результатов видео-ЭЭГ-мониторинга и дополнительных методов исследования) у 14 (66,7%) пациентов была диагностирована ПИЭ:

- фокальные приступы без нарушения сознания — у 5 (35,7%);
- фокальные приступы с нарушением сознания без БТКС — у 3 (21,4%), причем у 1 пациента встречались как фокальные приступы без нарушения сознания, так и фокальные приступы с нарушением сознания без развития БТКС;
- БТКС с неизвестным началом — у 6 (42,9%);
- генерализованные судорожные приступы — у 1, помимо приступов с генерализованным началом имели место БТКС с неизвестным началом;
- неклассифицируемые приступы — у 1.

Пациенты с ПИЭ составили 1-ю группу. Во 2-ю группу были включены 7 пациентов с ПС неэпилептического генеза (НЭПС), из них у 3 пациентов диагностированы пароксизмальные двигательные расстройства (гемибаллизм, пароксизмальная кинезиогенная дискинезия, пароксизмальная дистония), у 3 — синкопальные состояния, у 1 — повторные нарушения мозгового кровообращения. Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Среди пациентов с ПИЭ преобладали лица молодого и среднего возраста, во 2-й группе — лица пожилого и старческого возраста ($p > 0,05$). В группе ПИЭ чаще отмечалась

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ПИЭ (1-я группа) и НЭПС (2-я группа)

Table 1. Comparative characteristics of patients with PSE (Group 1) and NEPD (Group 2)

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1 (n = 14)	2-я группа / Group 2 (n = 7)	p
Пол / Gender:			
мужчины / males	12 (85,7%)	5 (71,4%)	0,574
женщины / females	2 (14,3%)	2 (28,6%)	
Возраст в момент ИИ, годы / Age at stroke onset, years:			
25–44	2 (14,3%)	0	0,147
45–59	8 (57,1%)	2 (28,6%)	
60–74	4 (28,6%)	3 (42,8%)	
75–89	0	2 (28,6%)	
Средний возраст в момент ИИ, годы / Average age at stroke onset, years	53,5 (48–59)	70 (49–77)	0,052
Подтип инсульта (TOAST) / Stroke subtype (TOAST):			
кардиогенный эмболический / cardioembolic	2 (14,2%)	1 (14,3%)	0,413
атеротромботический / atherothrombotic	3 (21,4%)	0	
лакунарный / lacunar	0	1 (14,3%)	
другой уточненной этиологии / other determined aetiology	2 (14,2%)	0	
криптогенный / cryptogenic	7 (50,0%)	5 (71,4%)	
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS, баллы / Stroke severity on the NIHSS, points:			
0–2	1 (7,1%)	1 (14,3%)	0,521
3–8	4 (28,6%)	3 (42,8%)	
9–12	5 (35,7%)	3 (42,8%)	
13–15	0	0	
16–34	4 (28,6%)	0	
>34	0	0	
Степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина Degree of disability on the modified Rankin Scale:			
1	1 (7,1%)	0	0,732
2	2 (14,3%)	2 (28,6%)	
3	2 (14,3%)	0	
4	5 (35,7%)	4 (57,1%)	
5	4 (28,6%)	1 (14,3%)	
Речевые нарушения / Speech disorders:			
дизартрия / dysarthria	10 (71,4%)	5 (71,4%)	0,603
афазия / aphasia	3 (30,0%)	4 (80,0%)	0,650
афазия / aphasia	7 (70,0%)	1 (20,0%)	0,119
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	10 (71,4%)	7 (100,0%)	0,255
Атеросклероз брахиоцефальных артерий / Brachiocephalic atherosclerosis	11 (78,6%)	7 (100,0%)	0,521
Гемодинамически значимый атеростеноз брахиоцефальных артерий Haemodynamically significant arterial stenosis of the brachiocephalic arteries	2 (18,2%)	0	
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	2 (14,3%)	2 (28,6%)	0,085
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	2 (14,3%)	1 (14,3%)	1
Табакокурение / Smoking	6 (42,9%)	4 (57,1%)	0,659
Дислипидемия / Dyslipidaemia	12 (85,7%)	5 (71,4%)	0,574
Латерализация инфаркта / Side of the infarct:			
левое полушарие / left hemisphere	8 (57,1%)	3 (42,8%)	0,659
правое полушарие / right hemisphere	6 (42,8%)	4 (57,1%)	
Объем инфаркта / Infarct size:			
малый / small	2 (14,2%)	2 (28,6%)	0,493
средний / moderate	6 (42,9%)	4 (57,1%)	
большой / large	6 (42,9%)	1 (24,3%)	
обширный / extensive	0	0	
Артериальный бассейн / Arterial territory:			
средняя мозговая артерия / middle cerebral artery	14 (100,0%)	3 (42,8%)	0,006
вертебрально-базилярная система / vertebrobasilar system	0	3 (42,8%)	0,027
внутренняя сонная артерия / internal carotid artery	0	1 (14,3%)	0,333

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1 (n = 14)	2-я группа / Group 2 (n = 7)	p
Доли мозга, вовлеченные в инфаркт / Brain lobe affected by the stroke:			
лобная доля / frontal lobe	11 (78,6%)	3 (42,9%)	0,156
островковая доля / insular lobe	10 (71,4%)	2 (28,6%)	0,159
височная доля / temporal lobe	10 (71,4%)	3 (42,9%)	0,346
полюс височной доли / temporal pole	6 (42,9%)	1 (14,3%)	0,337
теменная доля / parietal lobe	8 (57,1%)	2 (28,6%)	0,361
затылочная доля / occipital lobe	0	2 (28,6%)	0,1
Тотальное поражение островковой доли / Complete insular lobe infarction	9 (64,3%)	0	0,007
Изолированное поражение / Isolated lesions in the:			
лобная доля / frontal lobe	2 (14,3%)	0	0,533
височная доля / temporal lobe	2 (14,3%)	0	0,533
затылочная доля / occipital lobe	0	0	
теменная доля / parietal lobe	0	0	
базальных ядер или таламуса / basal nuclei or thalamus	0	3	0,001
Количество вовлеченных долей мозга (лобная/височная/теменная/ островковая/ затылочная / Number of affected brain lobe (frontal/temporal/parietal/insular/occipital):			
нет / no	0	3 (42,9%)	0,026
1	5 (35,7%)	1 (14,3%)	0,613
2	0	1 (14,3%)	0,333
3	3 (21,4%)	0	0,251
4	6 (42,9%)	1 (14,3%)	0,337
5	0	1 (14,3%)	0,333
Сочетания вовлеченных в инфаркты областей			
Combinations of regions involved in the stroke:			
островковая доля + базальные ядра / insular lobe + basal nuclei	9 (64,3%)	0	0,007
теменная доля + базальные ядра / parietal lobe + basal nuclei	7 (50,0%)	0	0,047
теменная доля + базальные ядра + лобная доля parietal lobe + basal nuclei + frontal lobe	7 (50,0%)	0	0,047
теменная доля + базальные ядра + височная доля parietal lobe + basal nuclei + temporal lobe	7 (50,0%)	0	0,047
височная доля + базальные ядра / temporal lobe + basal nuclei	8 (57,1%)	1	0,159
височная доля + базальные ядра + островковая доля temporal lobe + basal nuclei + insular lobe	8 (57,1%)	0	0,018
височная доля + базальные ядра + лобная доля temporal lobe + basal nuclei + frontal lobe	8 (57,1%)	0	0,018
височная доля + базальные ядра + островковая доля + лобная доля temporal lobe + basal nuclei + insular lobe + frontal lobe	8 (57,1%)	0	0,018
Вовлечение коры большого мозга / Involvement of the cerebral cortex	14 (100%)	4 (57,1%)	0,026
Геморрагический компонент в инфаркте мозга	12 (100%)	6 (100%)	
Haemorrhagic component in the cerebral infarction			

тяжелая степень неврологических нарушений и инвалидизации ($p > 0,05$). Речевые нарушения у пациентов с ПИЭ были представлены афазией, у пациентов с НЭПС — дизартрией ($p > 0,05$).

При ПИЭ инфаркты захватывали кору большого мозга во всех случаях, при НЭПС — в 57% ($p = 0,026$). В обеих группах пациентов одинаково часто отмечалось вовлечение лобной, височной, островковой, теменной, затылочной долей и базальных ядер. Инфаркты в лобной и височной долях чаще выявляются в группе пациентов с ПИЭ ($p > 0,05$), в таламусе — в группе пациентов с НЭПС ($p = 0,001$). У пациентов с ПИЭ инсульт развился в бассейне средней мозговой артерии ($p = 0,006$), в группе пациентов с НЭПС — в бассейне артерий вертебробазилярной системы ($p = 0,03$). Инфаркты островковой доли одинаково часто возникали в обеих группах, однако у 9 из 14 пациентов (64,3%) с ПИЭ выявлено тотальное поражение островковой доли ($p = 0,007$).

При анализе данных нейровизуализации у пациентов с ПИЭ выявлено частое сочетанное поражение островковой доли и базальных ядер ($p = 0,007$), теменной доли и базальных ядер ($p = 0,047$), височной доли, базальных ядер, лобной или островковой доли ($p = 0,02$). Среднее время, прошедшее с момента развития инсульта до первого ПС, в группе ПИЭ составило 10 (7–25) мес, в группе НЭПС — 3 (1,5–15,5) мес. В группе ПИЭ у 78% пациентов зарегистрирован один приступ, в группе НЭПС отмечались повторные ПС ($p = 0,01$). Длительность ПС также имела некоторые особенности: эпилептические приступы, сопровождавшиеся утратой сознания, длились около 5 мин, неэпилептические приступы — секунды или 1–2 мин; фокальные моторные эпилептические приступы — от нескольких секунд до 30 мин, ПС в рамках двигательных расстройств — несколько секунд. Такие характеристики приступов и состояния после приступов, как дезориентация, сонливость, головная боль, непроизвольное мочеиспускание, прикусывание языка/губы/щеки, психомоторное возбуждение, встречались только у пациентов с ПИЭ.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по степени функциональной зависимости, тяжести неврологических нарушений и инвалидизации, уровню депрессии и тревожности, имели схожую субъективную оценку удовлетворенности жизнью и физическим состоянием. Однако в группе ПИЭ выявлены более высокий уровень жизненной активности ($p = 0,068$) и психического здоровья ($p = 0,028$), что, возможно, связано с молодым возрастом пациентов.

ЭЭГ-характеристики обеих групп представлены в табл. 2. В обеих группах переходящие фокальное и региональное замедления локализовались преимущественно на стороне инфаркта мозга. В группе ПИЭ при вовлечении в инфаркт височной доли ($n = 9$) фокальное/региональное замедление приобретало устойчивый характер ($n = 8$) или имело переходящий характер ($n = 1$). При распространении инфарктов на лобную, височную и островковую доли изменения на ЭЭГ принимали вид устойчивого полушарного замедления; инфаркты лобной доли ($n = 2$) не сопровождалась фокальными изменениями на ЭЭГ.

Напротив, в группе НЭПС при распространении инфарктов на лобную, височную, островковую доли ($n = 2$) фокальные замедления носили переходящий характер. У пациентов с ПИЭ чаще регистрировалась асимметрия физиологических паттернов (К-комплексов, веретен сна, вертексных потенциалов), асимметрия основного ритма (ипсилатеральное замедление и/или редукция α -ритма), полушарное замедление, длительное или постоянное фокальное или региональное замедление. Преходящая ритмическая δ -активность в обеих группах регистрировалась ипсилатерально или билатерально с амплитудным преобладанием на стороне инфаркта, т.е. имела асимметричный характер. Региональная эпилептиформная активность (ЭА) у 3 (21,4%) пациентов с ПИЭ была представлена острыми волнами и комплексом «острая—медленная волна». У 1 пациентки с корково-подкорковым инфарктом, захватывающим левую прецентральную извилину, ЭА в области межполушарной щели локализовалась в вертексных отделах (под электродом Cz) эпизодически с распространением на передневертексные (Fz) и центрально-теменные отделы (C3–P3); у второго пациента с инфарктом, захватывающим

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов нейрофизиологического обследования

Table 2. Comparative characteristics of the neurophysiological examination results

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1 ($n = 14$)	2-я группа / Group 2 ($n = 7$)	p
Время с момента инсульта до первого неспровоцированного приступа, мес Time from stroke to first paroxysmal attack, months	10 (7-25)	3 (1,5-15,5)	0,295
Асимметрия физиологических паттернов / Asymmetry of physiological patterns	11 (78,6%)	4 (57,1%)	0,354
Асимметрия основного ритма на стороне инфаркта мозга Asymmetry of the main rhythm ipsilateral to the brain infarction	9 (69,2%)	3 (42,9%)	0,356
Замедление α -ритма на стороне инфаркта мозга Alpha rhythm slowing ipsilateral to the brain infarction	3 (23,1%)	0	0,521
Редукция/фрагментация α -ритма на стороне инфаркта мозга Alpha rhythm reduction/fragmentation ipsilateral to the brain infarction	7 (52,8%)	2 (28,6%)	0,374
Замедление α -ритма с двух сторон / Alpha rhythm slowing bilaterally	1 (7,7%)	0	1
Веретена сна / Sleep spindles:			
симметричные / symmetrical	6 (46,2%)	6 (85,7%)	0,213
асимметричные / asymmetrical	7 (53,8%)	1 (14,3%)	
четко не выявляются / not clearly seen	1	0	
Асимметрия Wicket-ритма с преобладанием на здоровой стороне Wicket spikes predominantly on the healthy side	6 (42,6%)	2 (28,6%)	0,656
Вертексные потенциалы / Vertex potentials:			
симметричные / symmetrical	4 (28,6%)	5 (71,4%)	0,218
асимметричные / asymmetrical	9 (64,3%)	2 (28,6%)	
четко не выявляются / not clearly seen	1 (7,1%)		
К-комплексы / K-complexes:			
симметричные / symmetrical	8 (57,1%)	7 (100%)	0,060
асимметричные / asymmetrical	6 (42,9%)	0	
Лобная перемежающаяся ритмическая δ -активность Frontal intermittent rhythmic delta activity	4 (28,6%)	1 (14,3%)	0,624
Перемежающаяся ритмическая δ -активность в височных отделах Intermittent rhythmic delta activity in the temporal regions	1 (7,1%)	1 (14,3%)	1
Фокальное/региональное замедление / Focal/regional slowing	12 (85,7%)	6 (85,7%)	1
Типы фокального замедления / Types of focal slowing:			
постоянное / constant	4 (28,6%)	0	0,225
продолженное / extended	2 (14,3%)	0	0,533
преходящее / transient	6 (42,9%)	6 (85,7%)	0,159
Полушарное замедление / Hemispheric slowing	9 (64,3%)	0	0,023
Диффузное замедление / Diffuse slowing	2 (14,3%)	1 (14,3%)	1
Эпилептиформная активность / Epileptiform activity	3 (21,4%)	0	0,5211

левую лобную, теменную и островковую доли, ЭА локализовалась в левой затылочной области (под электродом О1) с распространением на височно-теменные отделы (P3–T5); у третьего пациента с корково-подкорковым инфарктом, захватывающим левую височную долю, ЭА локализовалась бitemпорально с преобладанием на стороне инфаркта.

Обсуждение

У большинства (66,7%) пациентов причиной ПС являлась ПИЭ, у 3 (14,3%) пациентов диагностированы пароксизмальные двигательные расстройства, у 3 (14,3%) — синкопальные состояния, у 1 (4,7%) — повторный ИИ. Большая частота ПИЭ в нашем исследовании, вероятно, обусловлена высокой распространенностью этого вида патологии среди пациентов, перенесших ИИ (10–12%). Распространенность пароксизмальных двигательных расстройств остается неуточненной. По данным исследования 2004 г., включающего 1500 пациентов с инсультом, распространенность пароксизмальных двигательных расстройств составляет 3,7%, по данным других исследований — от 0,08 до 1% [29]. Распространенность синкопальных состояний у пациентов, перенесших инсульт, также нуждается в дополнительном изучении. В исследовании 2018 г. установлено резкое увеличение частоты развития кардиогенных и ортостатических синкопальных состояний среди пациентов в возрасте старше 60 лет [30]. Однако синкопальные состояния у пожилых пациентов часто остаются нераспознанными вследствие стертости клинической картины или отсутствия очевидцев этих состояний.

Преобладание в группе с ПИЭ пациентов более молодого возраста согласуется с данными других авторов, согласно которым ПИЭ чаще встречается у лиц молодого и среднего возраста [31]. В группе пациентов с ПИЭ среднее время, прошедшее с момента инсульта до первого неспровоцированного приступа, составило 10 мес, что согласуется с результатами других исследований, в которых этот показатель составляет 6–12 мес [32]. Для возникновения первого неспровоцированного приступа после инсульта необходим «латентный период», в течение которого развиваются патофизиологические процессы эпилептогенеза, к которым относятся гибель нейронов, деафферентация коры, глиоз, нейродегенерация, ангиогенез, коллатеральный синаптический спрутинг, изменение синаптической пластичности, развитие гипервозбудимости нейронов, располагающихся в непосредственной близости от инфаркта мозга, формирование эпилептогенного фокуса и эпилептогенной сети [33].

В группе пациентов с НЭПС среднее время, прошедшее с момента инсульта до первого неспровоцированного приступа, составило 3 мес. Известно, что для развития пароксизмальных двигательных расстройств требуется значительно меньше времени, чем для развития ПИЭ, поскольку они связаны с повреждением структур, отвечающих за регуляцию движений, а именно с деструкцией «корково-стриато-паллидо-таламо-корковой петли» [34]. Гемихорея может развиваться через 4 дня после инсульта, паркинсонизм — через 117 дней, гемибаллизм — через 30 мес после инсульта. Некоторые авторы обращают внимание на раннее возникновение пароксизмальных двигательных расстройств после геморагического инсульта [35].

Нами получены статистически значимые различия в частоте ПС в момент включения пациентов в исследование. В группе пациентов с НЭПС ПС были повторными, напротив, в группе пациентов с ПИЭ приступы развивались

однократно. При возникновении эпилептического неспровоцированного приступа пациенты раньше госпитализируются в медицинское учреждение, что связано с тяжестью состояния их во время приступа, длительностью приступа, развитием спутанности сознания после приступов. Напротив, ПС, возникающие в рамках пароксизмальных двигательных расстройств, не представляют угрозы для жизни пациентов, имеют легкое и непродолжительное течение (секунды, редко минуты), не приводят к падениям и травмам (исключение составляют гемиатаксия и гемибаллизм). Несмотря на большую частоту пароксизмальных двигательных расстройств (от 3 до 80 приступов в день [36]), пациенты реже обращаются за медицинской помощью.

В группе пациентов с ПИЭ во всех случаях выявлено вовлечение коры большого мозга, что является существенным различием между двумя группами. В ранее проведенных исследованиях показано, что инфаркт, захватывающий кору большого мозга, является предиктором развития эпилепсии [37]. В отдельных исследованиях развитие ПИЭ связывают с лакунарным инсультом [38], однако эти результаты не были подтверждены работами последних лет. У пациентов с ПИЭ чаще встречалась афазия, что характерно для поражения коркового представительства речи в височной и лобной долях доминантного полушария. В группе пациентов с НЭПС преобладала дизартрия, что обусловлено возникновением малых глубинных инфарктов в базальных ядрах. Результаты многочисленных исследований показали, что развитие ИИ в бассейне передней и средней мозговых артерий может являться фактором риска развития ПИЭ [39].

Для ПИЭ характерна корковая локализация инфаркта мозга [1, 39, 40]. В проведенном нами исследовании у пациентов с ПИЭ выявлялись корково-подкорковые инфаркты, захватывающие скорлупу и бледный шар, в связи с чем, по видимому, происходит ослабление существующего в норме ГАМК-опосредованного влияния бледного шара на таламус и усиление активизирующего влияния таламуса на кору большого мозга посредством глутаматергических связей.

У пациентов с ПИЭ отмечались более высокие уровень жизненной активности и показатели психического здоровья ($p < 0,05$).

При нейрофизиологическом обследовании у пациентов с ПИЭ значимо чаще встречалось полушарное замедление на стороне инфаркта ($p < 0,05$), которое имело устойчивый характер и соответствовало инфарктам, захватывающим лобную, височную и островковую доли ($p < 0,05$).

Существенным ограничением проведенного исследования является малая выборка пациентов, в связи с чем многие различия в группах не достигли необходимой степени достоверности и не были использованы для подтверждения гипотез.

Выводы

1. При проведении дифференциальной диагностики ПС, возникающих после ИИ, наибольшую значимость имеет клиническая картина ПС.
2. Инфаркты островковой доли, корковой и корково-подкорковой локализации, эпилептиформная активность и/или полушарное замедление на стороне инфаркта при ЭЭГ свидетельствуют об эпилептическом генезе ПС.
3. Развитие ИИ в бассейне артерий вертебробазилярной системы, повторные ПС характерны для НЭПС.

Список литературы

1. Гехт А.Б., Лебедева А.В., Поletaev А.Б. и др. Постинсультная эпилепсия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт* 2003; (9): 195–197.
2. Holtkamp M., Beghi E., Benninger F. et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2017; 2: 103–115. DOI: 10.1177/2396987317705536. PMID: 31008306.
3. Hauer A.J., Ruigrok Y.M., Algra A. et al. Age specific vascular risk factor profiles according to stroke subtype. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005090. DOI: 10.1161/JAHA.116.005090. PMID: 28483775.
4. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1082–1090. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540781. PMID: 19211488.
5. Pitkänen A., Roivainen R., Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2016; 15: 185–197. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00248-3. PMID: 26597090.
6. Chang C.S., Liao C.H., Lin C.C. et al. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population based cohort study. *Seizure* 2014; 23: 377–381. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.007. PMID: 24630806.
7. Beghi E., Carpio A., Forsgren L. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671–675. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x. PMID: 19732133.
8. Haapaniemi E., Strbian D., Rossi C. et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 1971–1976. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004686. PMID: 24876089.
9. Карлов В.А. Расстройство психики при эпилепсии. Сообщение 2. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1(3): 12–18.
10. Miyaji Y., Kawabata Y., Joki H. Late seizures after stroke in clinical practice: the prevalence of non-convulsive seizures. *Intern Med* 2017; 56: 627–630. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7162. PMID: 28321060.
11. Brott T., Adams H.P.Jr., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864–870. DOI: 10.1161/01.str.20.7.864. PMID: 2749846.
12. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989; 46: 660–662. DOI: 10.1001/archneur.1989.00520420080026. PMID: 2730378.
13. van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–607. DOI: 10.1161/01.str.19.5.604. PMID: 3363593.
14. Mahoney F.I., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61–65. PMID: 14258950.
15. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: руководство для врачей. / Под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танащян, М.Ю. Максимовой. М., 2018. 360 с. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.
16. Pantoni L., Gorelick P.B. Cerebral small vessel disease. Cambridge, 2014. 371 p.
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. Fydrich T., Dowdall D., Chambless D.L. Reliability and validity of the beck anxiety inventory. *J Anxiety Disord* 1992; 6: 55–61. DOI: 10.1016/0887-6185(92)90026-4.
19. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272.
20. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851–855. DOI: 10.1001/archpsyc.1991.01810330075011. PMID: 1929776.
21. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36®): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473–483. PMID: 1593914.
22. Endicott J., Nee J., Harrison W., Blumenthal R. Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 321–326. PMID: 8290681.
23. Рассказова Е.И. Методика оценки качества жизни и удовлетворенности: психометрические характеристики русскоязычной версии. *Психология. Журнал Высшей школы экономики* 2012; 9(4): 81–90.
24. Klem G.H., Lüders H.O., Jasper H.H., Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 3–6. PMID: 10590970.
25. Kasteleijn-Nolst Trenité D., Rubboli G., Hirsch E. et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia* 2012; 53: 16–24. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03319.x. PMID: 22091642.
26. Kane N., Acharya J., Beniczky S. et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract* 2017; 2: 170–185. DOI:10.1016/j.cnp.2017.07.002. PMID: 30214992.

References

1. Gekht A.B., Lebedeva A.V., Poletaev A.B. et al. [Post-stroke epilepsy]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't* 2003; (9): 195–197. (In Russ.)
2. Holtkamp M., Beghi E., Benninger F. et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2017; 2: 103–115. DOI: 10.1177/2396987317705536. PMID: 31008306.
3. Hauer A.J., Ruigrok Y.M., Algra A. et al. Age specific vascular risk factor profiles according to stroke subtype. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005090. DOI: 10.1161/JAHA.116.005090. PMID: 28483775.
4. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1082–1090. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540781. PMID: 19211488.
5. Pitkänen A., Roivainen R., Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2016; 15: 185–197. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00248-3. PMID: 26597090.
6. Chang C.S., Liao C.H., Lin C.C. et al. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population based cohort study. *Seizure* 2014; 23: 377–381. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.007. PMID: 24630806.
7. Beghi E., Carpio A., Forsgren L. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671–675. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x. PMID: 19732133.
8. Haapaniemi E., Strbian D., Rossi C. et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 1971–1976. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004686. PMID: 24876089.
9. Karlov V.A. [Mental disorders in epilepsy. Message 2]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2007; 1(3): 12–18. (In Russ.)
10. Miyaji Y., Kawabata Y., Joki H. Late seizures after stroke in clinical practice: the prevalence of non-convulsive seizures. *Intern Med* 2017; 56: 627–630. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7162. PMID: 28321060.
11. Brott T., Adams H.P.Jr., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864–870. DOI: 10.1161/01.str.20.7.864. PMID: 2749846.
12. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989; 46: 660–662. DOI: 10.1001/archneur.1989.00520420080026. PMID: 2730378.
13. van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–607. DOI: 10.1161/01.str.19.5.604. PMID: 3363593.
14. Mahoney F.I., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61–65. PMID: 14258950.
15. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) [Stroke: modern diagnostic and treatment technologies: a guide for doctors]. Moscow, 2018. 360 p. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909. (In Russ.)
16. Pantoni L., Gorelick P.B. Cerebral small vessel disease. Cambridge, 2014. 371 p.
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. Fydrich T., Dowdall D., Chambless D.L. Reliability and validity of the beck anxiety inventory. *J Anxiety Disord* 1992; 6: 55–61. DOI: 10.1016/0887-6185(92)90026-4.
19. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272.
20. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851–855. DOI: 10.1001/archpsyc.1991.01810330075011. PMID: 1929776.
21. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36®): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473–483. PMID: 1593914.
22. Endicott J., Nee J., Harrison W., Blumenthal R. Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 321–326. PMID: 8290681.
23. Rasskazova E.I. [Methodology for assessing the quality of life and satisfaction: psychometric characteristics of the Russian-language version]. *Psikhologiya. Zhurnal Vyshey shkoly ekonomiki* 2012; 9(4): 81–90. (In Russ.)
24. Klem G.H., Lüders H.O., Jasper H.H., Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 3–6. PMID: 10590970.
25. Kasteleijn-Nolst Trenité D., Rubboli G., Hirsch E. et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia* 2012; 53: 16–24. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03319.x. PMID: 22091642.
26. Kane N., Acharya J., Beniczky S. et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract* 2017; 2: 170–185. DOI:10.1016/j.cnp.2017.07.002. PMID: 30214992.

27. Fisher R.S., Cross H.J., D'Souza C. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58: 531–542. DOI: 10.1111/epi.13671. PMID: 28276064.

28. Fisher R.S., Cross H.J., French J.A. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522–530. DOI: 10.1111/epi.13670. PMID: 28276060.

29. Alarcon F., Zijlmans J.C., Duenas G., Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1568–1574. DOI: 10.1136/jnnp.2003.011874. PMID: 15489389.

30. Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39: 1883–1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037. PMID: 29562304.

31. Bentes C., Martins H., Peralta A.R. et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy. *Epilepsia Open* 2018; 3: 203–212. DOI: 10.1002/epi4.12103. PMID: 29881799.

32. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A. et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617–1622. DOI: 10.1001/archneur.57.11.1617. PMID: 11074794.

33. Ferlazzo E., Gasparini S., Beghi E. et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 2016; 57: 1205–1214. DOI: 10.1111/epi.13448. PMID: 27381481.

34. Siniscalchi A., Gallelli L., Labate A. et al. Post-stroke movement disorders: clinical manifestations and pharmacological management. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10: 254–262. DOI: 10.2174/157015912803217341. PMID: 23449883.

35. Ristic A., Marinkovic J., Dragasevic N. et al. Long-term prognosis of vascular hemiballismus. *Stroke* 2002; 33: 2109–2111. DOI: 10.1161/01.str.0000022810.76115.c0. PMID: 12154272.

36. Селихова М.В., Залялова З.З., Богданова Н.И. и др. Интенционная судорога Рюльфа и другие пароксизмальные дискинезии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2015; 7(3): 40–45. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.3.040-045.

37. Feyissa A.M., Hasan T.F., Meschia J.F. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol* 2019; 26: 18–e3. DOI: 10.1111/ene.13813. PMID: 30320425.

38. Burn J., Dennis M., Bamford J. et al. Epileptic seizures after a first stroke: the oxfordshire community stroke project. *BMJ* 1997; 315: 1582–1587. DOI: 10.1136/bmj.315.7122.1582. PMID: 9437276.

39. Beghi E., D'Alessandro R., Beretta S. et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011; 77: 1785–1793. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182364878. PMID: 21975208.

40. Котов С.В., Руденко А.М. Криптогенные и симптоматические височные эпилепсии у взрослых. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2009; 3(2): 9–13.

Информация об авторах

Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., проф., рук. 2-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия. Scopus Author ID: 7003900736. E-mail: ncnmaximova@mail.ru

Брутян Амаяк Грачевич — к.м.н., зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия. E-mail: abrutian@mail.ru

Шалиманова Елена Витальевна — аспирант 2-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия. E-mail: elena.shalim@yandex.ru

27. Fisher R.S., Cross H.J., D'Souza C. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58: 531–542. DOI: 10.1111/epi.13671. PMID: 28276064.

28. Fisher R.S., Cross H.J., French J.A. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522–530. DOI: 10.1111/epi.13670. PMID: 28276060.

29. Alarcon F., Zijlmans J.C., Duenas G., Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1568–1574. DOI: 10.1136/jnnp.2003.011874. PMID: 15489389.

30. Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39: 1883–1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037. PMID: 29562304.

31. Bentes C., Martins H., Peralta A.R. et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy. *Epilepsia Open* 2018; 3: 203–212. DOI: 10.1002/epi4.12103. PMID: 29881799.

32. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A. et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617–1622. DOI: 10.1001/archneur.57.11.1617. PMID: 11074794.

33. Ferlazzo E., Gasparini S., Beghi E. et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 2016; 57: 1205–1214. DOI: 10.1111/epi.13448. PMID: 27381481.

34. Siniscalchi A., Gallelli L., Labate A. et al. Post-stroke movement disorders: clinical manifestations and pharmacological management. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10: 254–262. DOI: 10.2174/157015912803217341. PMID: 23449883.

35. Ristic A., Marinkovic J., Dragasevic N. et al. Long-term prognosis of vascular hemiballismus. *Stroke* 2002; 33: 2109–2111. DOI: 10.1161/01.str.0000022810.76115.c0. PMID: 12154272.

36. Selikhova M.V., Zalyalova Z.Z., Bogdanova N.I. et al. [Rühl's intention cramp and other paroxysmal dyskinesias]. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya* 2015; 7(3): 40–45. DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.3.040-045. (In Russ.)

37. Feyissa A.M., Hasan T.F., Meschia J.F. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol* 2019; 26: 18–e3. DOI: 10.1111/ene.13813. PMID: 30320425.

38. Burn J., Dennis M., Bamford J. et al. Epileptic seizures after a first stroke: the oxfordshire community stroke project. *BMJ* 1997; 315: 1582–1587. DOI: 10.1136/bmj.315.7122.1582. PMID: 9437276.

39. Beghi E., D'Alessandro R., Beretta S. et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011; 77: 1785–1793. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182364878. PMID: 21975208.

40. Kotov S.V., Rudenko A.M. [Cryptogenic and symptomatic temporal lobe epilepsy in adults]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2009; 3(2): 9–13. (In Russ.)

Information about the authors

Marina Yu. Maksimova — D. Sci. (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. Scopus Author ID: 7003900736. E-mail: ncnmaximova@mail.ru

Amayak G. Brutian — PhD. (Med.), Head of Laboratory of clinical neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. E-mail: abrutian@mail.ru

Elena V. Shalimanova — graduate student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. E-mail: elena.shalim@yandex.ru

Значение дегенерации ядер таламуса при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе: результаты нейропсихологического и морфометрического исследования

А.Г. Труфанов¹, Г.Н. Бисага², Д.И. Скулябин¹, А.В. Тёмный¹, А.А. Юрин¹, М.О. Попляк¹,
И.Д. Полтавский¹, И.В. Литвиненко¹, М.М. Одинак¹, Д.А. Тарумов¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Таламус является «передающим органом», который участвует в широком спектре неврологических функций. Функциональная уникальность и высокая чувствительность к повреждению при рассеянном склерозе (РС) в самых ранних стадиях заболевания делают таламус барометром диффузного повреждения головного мозга при РС.

Цель исследования — изучить структурные и функциональные изменения таламуса и его субрегионов методом магнитно-резонансной морфометрии и определить их клиническую значимость при различных типах течения РС.

Материалы и методы. Обследовано 68 пациентов с ремиттирующим ($n = 40$) и вторично-прогрессирующим ($n = 28$) типами течения РС, контроль составили 10 здоровых человек соответствующего возраста и пола. Неврологическая оценка пациентов проведена по шкалам инвалидизации (EDSS) и агрессивности РС (MSSS). Когнитивную и психическую сферы тестировали с использованием MMSE, FAB, MoCA, SDMT, теста Бека и HADS. Всем пациентам были выполнены МРТ головного мозга и проведена морфометрическая оценка полученных данных с помощью программы «Freesurfer 6.0».

Результаты. Объемы ядер подушки таламуса при ремиттирующем РС были снижены слева (M (переднее : заднее) = 186,6 : 149,4 мм³) в сравнении с контролем (229,5 : 187,5 мм³) и справа (219,5 : 187,1 мм³) в сравнении с контролем (261,6 : 240,5 мм³; $p < 0,05$). Размеры левых ядер таламуса были достоверно снижены при вторично прогрессирующем РС по сравнению с ремиттирующим РС и контролем. С EDSS коррелировали уменьшение объемов коленчатых тел слева ($r = -0,48$) и ядер подушки таламуса слева ($r = 0,46 - 0,54$). Стандартные нейропсихологические шкалы коррелировали с объемом медиадорсального медиального крупноклеточного ядра (r (MMSE : FAB : MoCA) = 0,51 : 0,45 : 0,59). Максимальная корреляция теста SDMT (письменный раздел) установлена с левым вентральным передним ядром ($r = 0,71$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой значимости атрофии ядер таламуса в прогрессировании инвалидизации и когнитивных нарушений при РС. Магнитно-резонансная морфометрия ядер таламуса может рассматриваться как важный маркер и предиктор прогрессирования РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; прогрессирование; нейродегенерация; атрофия; магнитно-резонансная томография; магнитно-резонансная морфометрия; когнитивные нарушения; таламус; ядра подушки таламуса.

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: 194044, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: trufanovart@gmail.com. Труфанов А.Г.

Для цитирования: Труфанов А.Г., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Тёмный А.В., Юрин А.А., Попляк М.О., Полтавский И.Д., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Тарумов Д.А. Значение дегенерации ядер таламуса при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе: результаты нейропсихологического и морфометрического исследования. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 21–30.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.3

Поступила 22.11.2019 / Принята в печать 27.04.2020

The significance of thalamic nuclei degeneration in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: results of neuropsychological and morphometry studies

Artem G. Trufanov¹, Gennadiy N. Bisaga², Dmitriy I. Skulyabin¹, Alexandr V. Tyomniy¹, Anton A. Yurin¹, Maria O. Poplyak¹, Iliya D. Poltavskiy¹, Igor V. Litvinenko¹, Miroslav M. Odinak¹, Dmitriy A. Tarumov¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

²V.A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Introduction. The thalamus is a 'transmitting organ' that is involved in a wide range of neurological functions. Its functional uniqueness and high sensitivity to damage during the earliest stages of multiple sclerosis (MS) make the thalamus a kind of barometer of diffuse brain damage in MS.

The aim of the study was to examine the structural and functional changes in the thalamus and its subregions using magnetic resonance morphometry and to determine their clinical significance in different types of MS.

Materials and methods. We examined 68 patients with relapsing-remitting ($n = 40$) and secondary progressive ($n = 28$) MS. The control group consisted of 10 healthy people matched for age and gender. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) were used to assess the patients' neurological status. The cognitive and mental domains were tested using the MMSE, FAB, MoCA, SDMT, Beck's test, and HADS. All patients underwent a brain MRI and morphometric evaluation of the obtained data using the FreeSurfer 6.0 software.

Results. The size of the thalamic pulvinar in relapsing-remitting MS was reduced on the left (M (anterior : posterior) = 186.6 : 149.4 mm³) compared with the controls (229.5 : 187.5 mm³) and on the right (219.5 : 187.1 mm³) compared with the controls (261.6 : 240.5 mm³; $p < 0.05$). The size of the left thalamic nuclei was significantly reduced in secondary progressive MS when compared with relapsing-remitting MS and the controls. EDSS was correlated with a decrease in the dimensions of the geniculate nucleus on the left ($r = -0.48$) and the pulvinar nuclei on the left ($r = 0.46-0.54$). Standard neuropsychological scales correlated with the size of the medial dorsal nucleus (r (MMSE:FAB:MoCA) = 0.51; 0.45; 0.59). The greatest correlation was between the SDMT test (written section) and the left ventral anterior nucleus ($r = 0.71$).

Conclusion. The obtained data indicate that thalamic nuclei atrophy plays a significant role in the progression of disability and cognitive disorders in MS. Magnetic resonance morphometry of the thalamic nuclei can be considered an important marker and predictor of MS progression.

Keywords: multiple sclerosis; progression; neurodegeneration; atrophy; magnetic resonance imaging; magnetic resonance morphometry; cognitive disorders; thalamus; pulvinar nuclei.

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: bakulin@neurology.ru. Bakulin I.S.

For citation: Trufanov A.G., Bisaga G.N., Skulyabin D.I., Tyomniy A.V., Yurin A.A., Poplyak M.O., Poltavskiy I.D., Litvinenko I.V., Odinak M.M., Tarumov D.A. [The significance of thalamic nuclei degeneration in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: results of neuropsychological and morphometry studies]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 21–30. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.3

Received 22.11.2019 / Accepted 27.04.2020

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся развитием комплекса аутоиммунных и нейродегенеративных процессов [1], приводящих к поражению центральной нервной системы и инвалидизации [2]. Этиопатогенез заболевания рассматривают как сложный иммунопатологический процесс, запускаемый индивидуальной комбинацией генетических, эпигенетических, экзо- и эндогенных факторов, который приводит к демиелинизации и нейродегенерации. Патологический процесс может как развиваться в направлении «с периферии в центральную нервную систему» через Т-клеточные механизмы, так и запускаться в центральной нервной системе посредством формирования эктопических В-клеточных фолликулов [3–5].

Магнитно-резонансная (МР) морфометрия позволяет изучать метрические параметры структур мозга при нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях [6], в частности, при РС, при котором установлены атрофические изменения таламуса [7–13], в некоторых случаях влияющие на неврологические проявления. В 2018 г. было создано программное обеспечение, которое способно оценить изменение в объеме не только всего таламуса, но и его отдельных ядерных групп [14].

С учетом возможного участия таламуса в прогрессировании инвалидизации и когнитивных нарушениях при РС представляется актуальным изучение изменения объема ядерных групп таламуса при ремиттирующем (РРС) и вторично прогрессирующем (ВПРС) типах течения РС.

Цель исследования — изучить структурные изменения таламуса и его субрегионов методом МР-томографии и МР-морфометрии и определить их клиническую значимость при РС.

Материалы и методы

Обследовано 68 пациентов с диагнозом РС по критериям McDonald (2017) [15]: с РРС без признаков активности ($n = 40$) и ВПРС с активностью без признаков прогрессирования ($n = 28$) [16]. Контроль — 10 здоровых человек соответствующего возраста и пола без неврологических и соматических заболеваний.

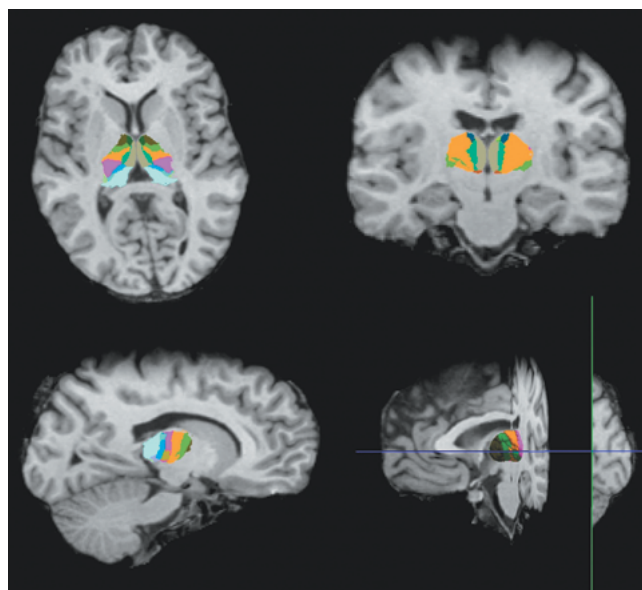
У всех больных перед включением в исследование было взято информированное согласие. Работа была утверждена локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Все включенные в исследование пациенты продолжали ранее назначенную терапию препаратами, изменяющими течение РС, и находились в состоянии ремиссии на протяжении как минимум 2 мес. В процессе исследования никаких дополнительных лечебных назначений не проводилось.

Всем пациентам выполнен неврологический осмотр с определением балла инвалидизации по шкале EDSS [17], а также проведена оценка агрессивности РС по шкале MSSS [18]. Когнитивные функции определяли как с помощью стандартных нейропсихологических опросников MMSE [19], FAB [20], MoCA [21], так и опросника SDMT (письменный и устный разделы), входящего в состав краткого международного теста оценки когнитивных функций при РС BICAMS [22]. Для оценки психической сферы применялись тест Бека [23] и HADS [24]. Исследуемые характеристики представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Группа Group	РРС RRMS	ВПРС SPMS	<i>p</i>
Количество пациентов Quantity of patients	40	28	
Пол (мужчины/женщины) Gender (male/female)	8/32	7/21	>0,05
Возраст, годы Age, years	31,75 ± 5,96	33,33 ± 5,70	>0,05
Длительность РС, годы Duration of MS, years	2,33 ± 1,50	5,56 ± 4,41	0,036
EDSS	1,54 ± 0,46	4,17 ± 0,85	0,0004
MSSS	3,75 ± 1,58	5,96 ± 1,62	0,024
MMSE	28,75 ± 1,13	27,56 ± 1,70	>0,05
FAB	17,5 ± 0,50	16,11 ± 1,65	>0,05
MoCA	28,42 ± 1,08	26,67 ± 2,23	>0,05
SDMT устный SDMT verbal	57,67 ± 9,39	43,00 ± 8,00	0,018
SDMT письменный SDMT writing	58,00 ± 10,50	48,11 ± 8,98	>0,05
BDI	8,75 ± 3,38	18,67 ± 7,11	0,008
HADS I	4,67 ± 1,72	7,89 ± 2,74	0,027
HADS II	3,83 ± 1,94	9,56 ± 3,38	0,002
HADS общий HADS common	8,50 ± 3,50	17,44 ± 5,72	0,003



МР-морфометрическое картирование ядерных групп таламуса с помощью программы «FreeSurfer» с получением объемных характеристик специализированных ядер таламуса

MRI morphometric mapping of the thalamic nuclei using the FreeSurfer software, to establish the dimensions of the specialized thalamic nuclei

Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга на томографе «Siemens Tim Trio» 3 Тл с использованием контрастного усиления, выполнением протоколов T1 градиентного эха (TR 1900 ms, TE 3,41 ms, inversion time 900 ms, flip angle 9, slice thickness 1 mm, voxel size x 1 mm, voxel size y 1 mm, number of slices 176) и последующей постпроцесс-

синговой обработкой полученных морфометрических данных при помощи алгоритмов программного обеспечения «FreeSurfer 6.0» [25–28].

Процедура морфометрической обработки проходила согласно стандартной процедуре анализа FreeSurfer с последующей обработкой постпроцессинговых изображений специализированным программным скриптом, позволяющим картировать таламус на 25 ядер, основываясь на гистологическом и МР-морфометрическом атласах здоровых добровольцев (рисунок) [14].

Результаты

Первоначально было выполнено сравнение результатов при различных типах течения РС. Выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия между исследуемыми группами по следующим параметрам: длительность заболевания, шкала инвалидизации EDSS, шкала оценки прогрессирования заболевания MSSS, устный раздел теста SDMT, шкала депрессии Бека и все разделы госпитальной шкалы тревоги

и депрессии. Возраст больных с PPC и ВППС, включенных в исследование, практически не различался (табл. 1).

На первом этапе морфометрического исследования сравнили объемы выделенных ядерных групп таламуса и выявили достоверное снижение объемов ядер подушки таламуса с двух сторон при PPC относительно контроля (табл. 2).

Далее сравнили МР-морфометрические показатели картированных ядерных групп таламуса между группами больных с РС. Снижение объемов ядерных групп при ВППС в сравнении с PPC было для большинства ядер статистически достоверным, исключая ядра подушки таламуса (табл. 3).

Проведен корреляционный анализ (с использованием критерия Спирмена) морфометрических и клинических данных в общей выборке пациентов с РС.

Обнаружены разнородные связи длительности заболевания с различными ядерными группами таламуса, в то время

Таблица 2. Различия объемов ядерных групп таламуса между группой контроля и пациентами с PPC (M [LQ; UQ])

Table 2. Differences in the size of the thalamic nuclei between the control group and patients with RRMS

Ядерные группы Nuclear groups	Контроль Control	PPC RRMS	<i>p</i>
Левое латеральное коленчатое тело Left lateral geniculate	188,448 [185,400; 201,085]	154,075 [122,188; 182,693]	0,028
Левое переднее ядро подушки Pulvinar left anterior nucleus	229,211 [211,337; 247,466]	186,682 [170,883; 211,326]	0,049
Левое нижнее ядро подушки Pulvinar left posterior nucleus	187,504 [176,385; 203,877]	149,477 [133,299; 174,301]	0,034
Правое медиальное ядро подушки Pulvinar right medial nucleus	1081,361 [997,475; 1144,707]	852,407 [811,181; 971,723]	0,028
Правое медиальное вентральное ядро Right ventral medial nucleus	14,057 [12,241; 15,034]	11,631 [7,968; 13,149]	0,049
Правое переднее ядро подушки Pulvinar right anterior nucleus	261,648 [239,464; 276,590]	219,594 [199,964; 237,067]	0,041
Правое нижнее ядро подушки Pulvinar right posterior nucleus	240,546 [225,774; 242,428]	187,106 [162,935; 206,656]	0,010
Правое медиальное ядро подушки Pulvinar right medial nucleus	1196,734 [1108,409; 1206,700]	989,698 [885,213; 1090,017]	0,015

Таблица 3. Различия таламических объемов между пациентами с PPC и ВППС (M [LQ; UQ])

Table 3. Differences in thalamic size between patients with RRMS and SPMS

Структура Structure	PPC RRMS	ВППС SPMS	<i>p</i>
Левое переднее вентральное ядро Left anteroventral nucleus	125,765 [111,969; 134,548]	93,608 [82,062; 122,194]	0,014
Левое центральное медиальное ядро Left central medial nucleus	65,971 [58,623; 68,141]	54,076 [46,225; 61,026]	0,042
Левое латеральное дорсальное ядро Left laterodorsal nucleus	31,439 [18,238; 34,663]	18,154 [14,491; 22,328]	0,025
Левое латеральное коленчатое ядро Left lateral geniculate nucleus	171,097 [144,762; 186,920]	118,665 [87,492; 154,075]	0,036
Левое медиальное коленчатое ядро Left medial geniculate nucleus	119,473 [108,957; 128,80]	99,891 [79,916; 111,756]	0,020

как связи со шкалой EDSS были выявлены по отношению только к коленчатым телам слева и ядрам подушки таламуса слева (табл. 4). Достоверных корреляций со шкалой MSSS не получено.

Были изучены взаимосвязи когнитивных тестов с объемными показателями субструктур таламуса (табл. 5). Показаны значения только для тех ядер, которые имели корреляционные связи с 2 и более шкалами. Обращает на себя

Таблица 4. Корреляционные связи клинических параметров с различными структурами таламуса у всех пациентов с РС ($p < 0,05$)

Table 4. Correlations between clinical parameters and different thalamic structures in all patients with MS ($p < 0.05$)

Структура Structure	<i>r</i>
Длительность заболевания Duration of disease	
Левое переднее вентральное ядро Left anteroventral nucleus	-0,588556
Левое центральное медиальное ядро Left central medial nucleus	-0,544844
Левое центральное латеральное ядро Left central lateral nucleus	-0,680664
Левое латеральное дорсальное ядро Left laterodorsal nucleus	-0,655686
Левое латеральное коленчатое тело Left lateral geniculate nucleus	-0,532355
Левое латеральное заднее ядро Left lateral posterior nucleus	-0,558894
Левое медиодорсальное медиальное крупноклеточное ядро Left mediodorsal medial magnocellular nucleus	-0,596362
Левое медиальное вентральное ядро Left medial ventral nucleus	-0,480836
Правое переднее вентральное ядро Right anteroventral nucleus	-0,505815
Правое центральное медиальное ядро Right central medial nucleus	-0,558894
Правое центральное латеральное ядро Right central lateral nucleus	-0,485520
Правое латеральное заднее ядро Right lateral posterior nucleus	-0,616657
Правое медиальное вентральное ядро Right medial ventral	-0,611974
EDSS	
Левое переднее вентральное ядро Left anteroventral nucleus	-0,444211
Левое латеральное коленчатое ядро Left lateral geniculate nucleus	-0,484950
Левое медиальное коленчатое ядро Left medial geniculate nucleus	-0,578963
Левое переднее ядро подушки Left pulvinar anterior nucleus	-0,506886
Левое нижнее ядро подушки Left pulvinar inferior nucleus	-0,469281
Левое медиальное ядро подушки Left pulvinar medial nucleus	-0,546842
Правое медиальное дорсальное мелкоклеточное ядро Right mediodorsal parvocellular nucleus	-0,513154
Правое медиодорсальное медиальное крупноклеточное ядро Right mediodorsal magnocellular nucleus	-0,506103
Правое медиальное ядро подушки Right pulvinar medial nucleus	-0,472415

Таблица 5. Корреляционные связи когнитивных параметров с различными структурами таламуса у всех пациентов с РС ($p < 0,05$)
Table 5. Correlations between cognitive parameters and different thalamic structures in all patients with MS

Структура Structure	rMMSE	rFAB	rMoCA
Левое латеральное коленчатое тело Left lateral geniculate nucleus	0,533		0,743
Левое медиальное коленчатое тело Left medial geniculate nucleus		0,456	0,527
Левое переднее ядро подушки Left pulvinar anterior nucleus		0,537	0,448
Левое нижнее ядро подушки Left pulvinar inferior nucleus	0,482		0,619
Левое медиальное ядро подушки Left pulvinar medial nucleus		0,570	0,607
Правое латеральное коленчатое тело Right lateral geniculate nucleus	0,543		0,480
Правое медиадорсальное мелкоклеточное ядро Right mediodorsal parvocellular nucleus	0,518		0,600
Правое медиадорсальное медиальное крупноклеточное ядро Right mediodorsal medial magnocellular nucleus	0,512	0,451	0,593
Правое медиальное ядро подушки Right pulvinar medial nucleus	0,471		0,494
Правое вентральное переднее ядро Right ventral anterior nucleus		0,478	0,575

Таблица 6. Корреляционные связи данных шкалы SDMT с различными ядерными группами таламуса у всех пациентов с РС ($p < 0,05$)
Table 6. Correlations between SDMT results and different thalamic nuclei in all patients with MS

Структура Structure	SDMT устный SDMT verbal	SDMT письменный SDMT writing
Левое переднее вентральное ядро Left anteroventral nucleus	0,669	0,648
Левое центральное медиальное ядро Left central medial nucleus	0,559	0,555
Левое центральное латеральное ядро Left central lateral nucleus	0,446	0,551
Левое медиадорсальное мелкоклеточное ядро Left mediodorsal parvocellular nucleus	0,556	0,671
Левое медиадорсальное медиальное крупноклеточное ядро Left mediodorsal medial magnocellular nucleus	0,495	0,503
Левое медиальное вентральное ядро Left medial ventral nucleus	0,537	0,621
Левое переднее ядро подушки Left pulvinar anterior nucleus	0,585	0,686
Левое латеральное ядро подушки Left pulvinar lateral nucleus	0,506	0,654
Левое медиальное ядро подушки Left pulvinar medial nucleus	0,476	0,586
Левое вентральное переднее ядро Left ventral anterior nucleus	0,605	0,716
Левое вентральное переднее латеральное ядро Left ventral lateral anterior nucleus	0,561	0,595
Левое вентральное заднее латеральное ядро Left ventral posterolateral nucleus	0,482	0,517
Объем левого таламуса Left thalamus volume	0,534	0,627
Правое латеральное заднее ядро Right lateral posterior nucleus	0,464	0,554
Правое вентральное заднее латеральное ядро Right ventral posterolateral nucleus	0,451	0,539

внимание определенное сходство полученных результатов с данными корреляционных связей ядерных групп таламуса и шкалы EDSS. Наличие связей со всеми шкалами показало только медиадорсальное медиальное крупноклеточное ядро.

Учитывая особенно высокую чувствительность SDMT теста к выявлению когнитивной дисфункции, результаты корреляционного анализа представлены отдельно (табл. 6). Оба раздела этого теста показали многочисленные связи с ядерными группами таламуса, преимущественно левого. Следует отметить, что среди структур, показавших достоверные корреляции, вновь присутствуют все ядра подушки таламуса.

Обсуждение

Ввиду нейроанатомических особенностей таламус играет важную роль в таких функциях [28], как регуляция сна и бодрствования, памяти, эмоций, сознания, осознанного восприятия запахов, звуков и внимания. Таламус также участвует в регуляции движений глаз и поддержании позы. Такая функциональная значимость объясняется большим количеством ядер, поражением которых можно объяснить некоторые неврологические проявления в составе симптомокомплекса при РС. Сквозь призму данного исследования особое внимание на себя обращают ядра подушки таламуса.

По данным МР-морфометрии ядерных групп таламуса обнаружено достоверное уменьшение объемов ядер подушек таламуса с двух сторон в группе пациентов с РРС по сравнению с группой контроля. В нейроанатомических исследованиях [39, 40] установлено, что в нижних, боковых и медиальных ядрах подушки таламуса заканчиваются аксоны, идущие от верхних холмов четверохолмия. Однако эфферентные связи этих ядер более разнообразны: латеральное ядро имеет связи с первичным зрительным полем больших полушарий и с задней теменной корой больших полушарий, а медиальное ядро таламуса имеет реципрокные связи с поясной корой, задней теменной, а также с премотормной и префронтальной областями коры больших полушарий. Медиальное ядро, предположительно, является ретранслятором ассоциативной информации [40, 41]. Нижнее ядро таламуса связано с первичной зрительной корой больших полушарий [39]. Из-за особенностей афферентации к функции нижнего, бокового и медиального ядер относят поддержание саккадических и антисаккадических движений глаз, а также регуляции зрительного внимания и фильтрацию релевантной информации. Существует также мнение [41, 42], что подушка таламуса разделяется на вентральную и дорсальную части. Подушка таламуса выполняет функции фиксации зрительной информации, временной синхронизации получаемой информации, различения лиц и интеграции повествовательных событий, обеспечивающие полное восприятие «визуальной сцены».

При морфометрическом анализе объемов ядер таламуса у пациентов с РРС и ВППС выявлены достоверные различия в объемах латерального и медиального колеччатых ядер, переднего вентрального и латерального дорсального ядер с левой стороны. Это позволяет предположить возможность более глубокого поражения ядер доминирующего таламуса при ВППС по сравнению с РРС, учитывая, что все пациенты в исследуемых группах были правшами.

При анализе общей выборки всех пациентов с РС не получено достоверных различий между РРС и ВППС по стандартным шкалам оценки когнитивных функций, вероятно, вследствие относительно низкой чувствительности данных шкал, которые предназначены в основном для выявления деменции при нейродегенеративных заболеваниях. На это указывается и во многих зарубежных публикациях [29–33], авторы которых отмечали, что без определенных модификаций использовать данные шкалы при РС нецелесообразно.

Тест SDMT, напротив, показал высокую чувствительность и воспроизводимость у пациентов с РС [34, 35]. Это позволило включить его, наряду с тестом BVMTR и Калифорнийским тестом 10 слов, в тест BICAMS, который используется в комплексной оценке когнитивных функций в клинических исследованиях новых препаратов для лечения РС. В нашей выборке пациентов тест SDMT показал положительный результат в выявлении когнитивной дисфункции, однако достоверные различия обнаружены только для устного раздела теста. Такие же результаты описаны в другом исследовании, которое обнаружило высокую корреляцию результатов SDMT с атрофией серого вещества и таламуса [35].

При оценке психической сферы положительные корреляции выявлены с опросником депрессии Бэка и госпитальной шкалой тревоги и депрессии при динамическом мониторинге пациентов с РС, что также отмечают авторы, которые использовали эти шкалы при исследовании более 1000 пациентов [31, 36]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что пациенты с ВППС по сравнению с РРС имели достоверно худшие показатели когнитивной и психической сфер, указывающие на прогрессирование заболевания. Эти результаты корреспондируют с данными других авторов, свидетельствующими о преимуществе шкал оценки депрессии по сравнению с психометрическими шкалами при дифференциации пациентов с различными типами течения РС [37, 38].

При сравнении клинических и МР-морфометрических параметров нами получены корреляции преимущественно средней силы. Длительность заболевания находилась в обратной корреляционной зависимости с объемами латерального и медиального центральных ядер с обеих сторон. В ряде исследований [42, 43] показано, что медиальное центральное ядро ответственно за формирование двигательного ответа индивида на весь спектр раздражителей, а также поддержание активности коры головного мозга. Консолидирование ситуационных и двигательных паттернов обеспечивается через связи латерального и медиального ядер таламуса с гиппокампом, который также участвует в поддержании активности коры.

Степень инвалидизации по EDSS обратно коррелировала с объемами ядер подушки слева и медиальным ядром подушки справа, что свидетельствует об определенной роли данных ядер в патогенезе и нейродегенерации при РС.

Корреляционные связи со всеми когнитивными шкалами обнаружены только у медиадорсального медиального крупноклеточного ядра, что может быть связано с релейными функциями данного ядра и нуждается в подтверждении в дальнейших исследованиях.

Учитывая, что только тест SDMT показал достоверные различия между когнитивным статусом пациентов с РРС и ВППС, его корреляционные связи с ядерными структурами

таламуса анализировались отдельно. Установлено, что при развитии когнитивной дисфункции у пациентов с РС одну из ведущих ролей играют ядра подушки левого таламуса и общий объем левого таламуса.

Перечисленные выше изменения нельзя объяснить с позиций возрастной нейродегенерации, т.к. все пациенты, участвующие в исследовании, имели схожий возраст, не превышающий 40 лет.

Таким образом, установлена роль ядер таламуса в процессах нейродегенерации и прогрессирования при РС. Раз-

меры ядер таламуса были достоверно снижены при ВПРС в сравнении с РРС и коррелировали со степенью тяжести по EDSS, длительностью заболевания и нейропсихологическими шкалами, особенно SDMT. Среди всех ядер таламуса наибольшая степень дегенерации отмечена в медиодорсальном медиальном ядре.

Полученные данные свидетельствуют о высокой значимости атрофии ядер таламуса в прогрессировании инвалидизации и когнитивных нарушений при РС. МР-морфометрия ядер таламуса может рассматриваться как важный маркер и предиктор прогрессирования РС.

Список литературы

1. Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C.F. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007; 17: 210–218. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x. PMID: 17388952.
2. Lucchinetti C., Brück W., Parisi J. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707–717. DOI: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q. PMID: 10852536.
3. Lucchinetti C.F., Popescu B.F., Bunyan R.F. et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2188–2197. DOI: 10.1056/NEJMoa1100648. PMID: 22150037.
4. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014; 114(10-2): 77–91.
5. Поздняков А.В., Бисага Г.Н., Гайкова О.Н. и др. Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу. СПб., 2015. 104 с.
6. Whitwell J.L., Jack C.R.Jr., Boeve B.F. et al. Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTLT with mutations in MAPT or PGRN. *Neurology* 2009; 72: 813–820. DOI: 10.1212/01.wnl.0000343851.46573.67. PMID: 19255408.
7. Tao G., Datta S., He R. et al. Deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: a tensor based morphometry. *J Neurol Sci* 2009; 282: 39–46. DOI: 10.1016/j.jns.2008.12.035. PMID: 19168189.
8. Matias-Guiu J.A., Cortés-Martínez A., Montero P. et al. Identification of cortical and subcortical correlates of cognitive performance in multiple sclerosis using voxel-based morphometry. *Front Neurol* 2018; 9: 920. DOI: 10.3389/fneur.2018.00920. PMID: 30420834.
9. Bergsland N., Horakova D., Dwyer M.G. et al. Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: a 10-year source-based morphometry study. *Neuroimage Clin* 2017; 17: 444–451. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.11.002. PMID: 29159057.
10. Louapre C., Govindarajan S.T., Gianni C. et al. Heterogeneous pathological processes account for thalamic degeneration in multiple sclerosis: insights from 7T imaging. *MultScler* 2018; 24: 1433–1444. DOI: 10.1177/1352458517726382. PMID: 28803512.
11. Minagar A., Barnett M.H., Benedict R.H.B. et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathological, imaging, and clinical aspects. *Neurology* 2013; 80: 210–219. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b910b. PMID: 23296131.
12. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Переседова А.В., Кротенкова М.В. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном склерозе: данные МРТ-морфометрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски* 2014; 114(10): 50–56.
13. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Захарова М.Н. и др. Атрофия головного и спинного мозга у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: 3-летнее динамическое исследование. *Лучевая диагностика и терапия* 2017; (1): 35–39. DOI: 10.22328/2079-5343-2017-1-35-39.
14. Iglesias J.E., Insausti R., Lerma-Usabiaga G. et al. A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. *Neuroimage* 2018; 183: 314–326. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.012. PMID: 30121337.
15. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. PMID: 29275977.
16. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560. PMID: 24871874.
17. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452. DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444. PMID: 6685237.
18. Roxburgh R.H.S.R., Seaman S.R., Masterman T. et al. Multiple sclerosis severity score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005; 64: 1144–1151. DOI: 10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8. PMID: 15824338.

References

1. Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C.F. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007; 17: 210–218. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x. PMID: 17388952.
2. Lucchinetti C., Brück W., Parisi J. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707–717. DOI: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q. PMID: 10852536.
3. Lucchinetti C.F., Popescu B.F., Bunyan R.F. et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2188–2197. DOI: 10.1056/NEJMoa1100648. PMID: 22150037.
4. Boyko A.N., Boyko O.V., Gusev E.I. [The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem (a review)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114(10-2): 77–91. (In Russ.)
5. Pozdnyakov A.V., Bisaga G.N., Gaikova O.N. et al. [Multiple sclerosis: from morphology to pathogenesis]. St. Petersburg, 2015. 104 p. (In Russ.)
6. Whitwell J.L., Jack C.R.Jr., Boeve B.F. et al. Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTLT with mutations in MAPT or PGRN. *Neurology* 2009; 72: 813–820. DOI: 10.1212/01.wnl.0000343851.46573.67. PMID: 19255408.
7. Tao G., Datta S., He R. et al. Deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: a tensor based morphometry. *J Neurol Sci* 2009; 282: 39–46. DOI: 10.1016/j.jns.2008.12.035. PMID: 19168189.
8. Matias-Guiu J.A., Cortés-Martínez A., Montero P. et al. Identification of cortical and subcortical correlates of cognitive performance in multiple sclerosis using voxel-based morphometry. *Front Neurol* 2018; 9: 920. DOI: 10.3389/fneur.2018.00920. PMID: 30420834.
9. Bergsland N., Horakova D., Dwyer M.G. et al. Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: a 10-year source-based morphometry study. *Neuroimage Clin* 2017; 17: 444–451. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.11.002. PMID: 29159057.
10. Louapre C., Govindarajan S.T., Gianni C. et al. Heterogeneous pathological processes account for thalamic degeneration in multiple sclerosis: insights from 7T imaging. *MultScler* 2018; 24: 1433–1444. DOI: 10.1177/1352458517726382. PMID: 28803512.
11. Minagar A., Barnett M.H., Benedict R.H.B. et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathological, imaging, and clinical aspects. *Neurology* 2013; 80: 210–219. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b910b. PMID: 23296131.
12. Krotchenkova I.A., Bryukhov V.V., Peresedova A.V., Krotchenkova M.V. [Central nervous system atrophy in multiple sclerosis: MRI morphometry data]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski* 2014; 114(10): 50–56. (In Russ.)
13. Krotchenkova I.A., Bryukhov V.V., Zakharova M.N. et al. [Brain and spine atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: a 3-year follow up study]. *Lučevaya diagnostika i terapiya* 2017; (1): 35–39. DOI: 10.22328/2079-5343-2017-1-35-39. (In Russ.)
14. Iglesias J.E., Insausti R., Lerma-Usabiaga G. et al. A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. *Neuroimage* 2018; 183: 314–326. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.012. PMID: 30121337.
15. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. PMID: 29275977.
16. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560. PMID: 24871874.
17. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452. DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444. PMID: 6685237.
18. Roxburgh R.H.S.R., Seaman S.R., Masterman T. et al. Multiple sclerosis severity score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005; 64: 1144–1151. DOI: 10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8. PMID: 15824338.

19. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
20. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621–1626. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621. PMID: 11113214.
21. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
22. Langdon D.W., Amato M.P., Boringa J. et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *MultScler* 2012; 18: 891–898. DOI: 10.1177/1352458511431076. PMID: 22190573.
23. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004. PMID: 13688369.
24. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
25. Assaf Y., Pasternak O. Diffusion Tensor Imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci* 2008; 34: 51–61. DOI: 10.1007/s12031-007-0029-0. PMID: 18157658.
26. O'Donnell L.J., Westin C.F. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22: 185–196. DOI: 10.1016/j.nec.2010.12.004. PMID: 21435570.
27. Alexander A.L., Lee J.E., Lazar M., Field A.S. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 316–329. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.05.011. PMID: 17599699.
28. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage* 2012; 62: 774–781. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021. PMID: 22248573.
29. Culpepper L. Neuroanatomy and physiology of cognition. *J. Clin. Psychiatry* 2015; 76:e900. DOI: 10.4088/JCP.13086tx3c. PMID: 26231020.
30. Beatty W.W., Goodkin D.E. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: an evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol* 1990; 47: 297–301. DOI: 10.1001/archneur.1990.00530030069018. PMID: 2310313.
31. Creavin S.T., Wisniewski S., Noel-Storr A.H. et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1): CD011145. DOI: 10.1002/14651858.CD011145.pub2. PMID: 26760674.
32. Benedict R.H.B., DeLuca J., Enzinger C. et al. Neuropsychology of multiple sclerosis: looking back and moving forward. *J Int Neuropsychol Soc* 2017; 23: 832–842. DOI: 10.1017/S1355617717000959. PMID: 29198279.
33. Charvet L.E., Taub E., Cersosimo B. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in multiple sclerosis: relation to clinical features. *J Mult Scler* 2015; 2: 135. DOI: 10.4172/2376-0389.1000135. PMID: 27791389.
34. Pirkhaefi A. Evaluation of cognitive abilities of different groups of sclerosis patients and its comparison with healthy people. *PCP* 2018; 6: 111–118. DOI: 10.292526.2.111.
35. Estiasari R., Fajrina Y., Lastri D.N. et al. Validity and reliability of Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Indonesia and the correlation with quality of life. *Neurol Res Int* 2019; 2019: 4290352. DOI: 10.1155/2019/4290352. PMID: 31263596.
36. Greeke E.E., Chua A.S., Healy B.C. et al. Depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2017; 380: 236–241. DOI: 10.1016/j.jns.2017.07.047. PMID: 28870578.
37. Jones S.M.W., Salem R., Amtmann D. Somatic symptoms of depression and anxiety in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2018; 20: 145–152. DOI: 10.7224/1537-2073.2017-069. PMID: 29896052.
38. Ntoskou K., Messinis L., Nasios G. et al. Cognitive and language deficits in multiple sclerosis: comparison of relapsing remitting and secondary progressive subtypes. *Open Neurol J* 2018; 12: 19–30. DOI: 10.2174/1874205X01812010019. PMID: 29576812.
39. Berman R.A., Wurtz R.H. Functional identification of a pulvinar path from superior colliculus to cortical area MT. *J Neurosci* 2010; 30: 6342–6354. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6176-09.2010. PMID: 20445060.
40. Berman R.A., Wurtz R.H. Signals conveyed in the pulvinar pathway from superior colliculus to cortical area MT. *J Neurosci* 2011; 31: 373–384. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4738-10.2011. PMID: 21228149.
41. Cappe C., Morel A., Barone P., Rouiller E.M. The thalamocortical projection systems in primate: an anatomical support for multisensory and sensorimotor interplay. *Cereb Cortex* 2009; 19: 2025–2037. DOI: 10.1093/cercor/bhn228. PMID: 19150924.
42. Arcaro M.J., Pinski M.A., Chen J., Kastner S. Organizing principles of pulvino-cortical functional coupling in humans. *Nat Commun* 2018; 9: 5382. DOI: 10.1038/s41467-018-07725-6. PMID: 30568159.
43. Van der Werf Y.D., Witter M.P., Groenewegen H.J. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 39: 107–140. DOI: 10.1016/s0165-0173(02)00181-9. PMID: 12423763.
19. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
20. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621–1626. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621. PMID: 11113214.
21. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
22. Langdon D.W., Amato M.P., Boringa J. et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *MultScler* 2012; 18: 891–898. DOI: 10.1177/1352458511431076. PMID: 22190573.
23. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004. PMID: 13688369.
24. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
25. Assaf Y., Pasternak O. Diffusion Tensor Imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci* 2008; 34: 51–61. DOI: 10.1007/s12031-007-0029-0. PMID: 18157658.
26. O'Donnell L.J., Westin C.F. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22: 185–196. DOI: 10.1016/j.nec.2010.12.004. PMID: 21435570.
27. Alexander A.L., Lee J.E., Lazar M., Field A.S. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 316–329. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.05.011. PMID: 17599699.
28. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage* 2012; 62: 774–781. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021. PMID: 22248573.
29. Culpepper L. Neuroanatomy and physiology of cognition. *J. Clin. Psychiatry* 2015; 76:e900. DOI: 10.4088/JCP.13086tx3c. PMID: 26231020.
30. Beatty W.W., Goodkin D.E. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: an evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol* 1990; 47: 297–301. DOI: 10.1001/archneur.1990.00530030069018. PMID: 2310313.
31. Creavin S.T., Wisniewski S., Noel-Storr A.H. et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1): CD011145. DOI: 10.1002/14651858.CD011145.pub2. PMID: 26760674.
32. Benedict R.H.B., DeLuca J., Enzinger C. et al. Neuropsychology of multiple sclerosis: looking back and moving forward. *J Int Neuropsychol Soc* 2017; 23: 832–842. DOI: 10.1017/S1355617717000959. PMID: 29198279.
33. Charvet L.E., Taub E., Cersosimo B. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in multiple sclerosis: relation to clinical features. *J Mult Scler* 2015; 2: 135. DOI: 10.4172/2376-0389.1000135. PMID: 27791389.
34. Pirkhaefi A. Evaluation of cognitive abilities of different groups of sclerosis patients and its comparison with healthy people. *PCP* 2018; 6: 111–118. DOI: 10.292526.2.111.
35. Estiasari R., Fajrina Y., Lastri D.N. et al. Validity and reliability of Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Indonesia and the correlation with quality of life. *Neurol Res Int* 2019; 2019: 4290352. DOI: 10.1155/2019/4290352. PMID: 31263596.
36. Greeke E.E., Chua A.S., Healy B.C. et al. Depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2017; 380: 236–241. DOI: 10.1016/j.jns.2017.07.047. PMID: 28870578.
37. Jones S.M.W., Salem R., Amtmann D. Somatic symptoms of depression and anxiety in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2018; 20: 145–152. DOI: 10.7224/1537-2073.2017-069. PMID: 29896052.
38. Ntoskou K., Messinis L., Nasios G. et al. Cognitive and language deficits in multiple sclerosis: comparison of relapsing remitting and secondary progressive subtypes. *Open Neurol J* 2018; 12: 19–30. DOI: 10.2174/1874205X01812010019. PMID: 29576812.
39. Berman R.A., Wurtz R.H. Functional identification of a pulvinar path from superior colliculus to cortical area MT. *J Neurosci* 2010; 30: 6342–6354. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6176-09.2010. PMID: 20445060.
40. Berman R.A., Wurtz R.H. Signals conveyed in the pulvinar pathway from superior colliculus to cortical area MT. *J Neurosci* 2011; 31: 373–384. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4738-10.2011. PMID: 21228149.
41. Cappe C., Morel A., Barone P., Rouiller E.M. The thalamocortical projection systems in primate: an anatomical support for multisensory and sensorimotor interplay. *Cereb Cortex* 2009; 19: 2025–2037. DOI: 10.1093/cercor/bhn228. PMID: 19150924.
42. Arcaro M.J., Pinski M.A., Chen J., Kastner S. Organizing principles of pulvino-cortical functional coupling in humans. *Nat Commun* 2018; 9: 5382. DOI: 10.1038/s41467-018-07725-6. PMID: 30568159.
43. Van der Werf Y.D., Witter M.P., Groenewegen H.J. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 39: 107–140. DOI: 10.1016/s0165-0173(02)00181-9. PMID: 12423763.

Информация об авторах

Труфанов Артём Геннадьевич — д.м.н., доцент, преподаватель кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
Бисага Геннадий Николаевич — д.м.н., проф., проф. каф. неврологии и психиатрии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия
Скулябин Дмитрий Игоревич — к.м.н., ст. преподаватель каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
Тёмный Александр Васильевич — курсант ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
Юрин Антон Алексеевич — к.м.н., преподаватель каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
Попляк Мария Олеговна — врач-невролог каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
Полтавский Илья Дмитриевич — аспирант каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
Литвиненко Игорь Вячеславович — д.м.н., проф., нач. каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
Одинак Мирослав Михайлович — д.м.н., проф., член-корр. РАН, проф. каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия
Тарумов Дмитрий Андреевич — д.м.н., доц., преподаватель каф. рентгенологии и радиологии ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Information about the authors

Artem G. Trufanov — D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., lecturer, Department of neurology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
Gennadiy N. Bisaga — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology and psychiatry, V.A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia
Dmitriy I. Skulyabin — PhD (Med.), senior lecturer, Department of neurology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
Alexandr V. Tyomniy — cadet, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
Anton A. Yurin — PhD (Med.), lecturer, Department of neurology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
Maria O. Poplyak — neurologist, Department of neurology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
Iliya D. Poltavskiy, neurologist at the Department of Neurology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
Igor V. Litvinenko — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Neurology department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
Miroslav M. Odinak — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of neurology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
Dmitriy A. Tarumov — D. Sci. (Med.), lecturer, Department of roentgenology and radiology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2020

Магнитно-резонансная томография у пациентов с мигренью: результаты необоснованного назначения

К.А. Пожидаев, В.А. Парфенов

ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с мигренью нередко выявляются структурные изменения головного мозга, генез которых не ясен. Случайное выявление указанных изменений часто приводит к ошибочной диагностике и ухудшению течения цефалгии.

Цель исследования — изучить качество диагностики, структурные изменения головного мозга по данным МРТ и обоснованность назначения МРТ у пациентов с мигренью.

Материалы и методы. Проведены клиничко-нейровизуализационные сопоставления у 50 пациентов (8 мужчин и 42 женщин, средний возраст $41,9 \pm 11,9$ года) с мигренью и изменениями при МРТ.

Результаты. У большинства (78%) пациентов наблюдалось преимущественное поражение белого вещества головного мозга по типу церебральной гипоперфузии. Ни у одного из пациентов не было оснований для выполнения МРТ. Ложная интерпретация изменений при МРТ привела к тому, что у большинства (86%) пациентов было ошибочно диагностировано другое заболевание (преимущественно хроническая ишемия головного мозга) и назначено неадекватное лечение. Наблюдение пациентов в течение 6 мес показало эффективность профилактической терапии мигрени — снижение частоты головных болей с $19,4 \pm 2,9$ до $12,6 \pm 4,4$ дня в месяц ($p < 0,05$).

Заключение. Отмечены необоснованное назначение МРТ при мигрени, широкая распространенность неправильной интерпретации изменений при МРТ и ошибочной диагностики цереброваскулярных изменений как причины головной боли при мигрени.

Ключевые слова: мигрень; головная боль; магнитно-резонансная томография; лейкоэнцефалопатия.

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: 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: bakura1709@gmail.com. Пожидаев К.А.

Для цитирования: Пожидаев К.А., Парфенов В.А. Магнитно-резонансная томография у пациентов с мигренью: результаты необоснованного назначения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 31–35.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.4

Поступила 05.03.2020 / Принята в печать 27.04.2020

Magnetic resonance imaging in patients with migraine: the results of unsubstantiated referral

Kirill A. Pozhidaev, Vladimir A. Parfenov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Introduction. Magnetic resonance imaging (MRI) in patients with migraines often reveals structural brain changes of an unclear aetiology. The effect of these changes on the patients' management plan requires further investigation.

The **aim** of the study was to analyse the management of patients with migraine, in whom structural brain changes were detected on MRI and the validity of MRI referral for migraine.

Materials and methods. We examined 50 patients (8 men and 42 women, average age 41.9 ± 11.9 years) with migraine (mainly chronic) and changes on brain MRI. We compared clinical and MRI data, analysed typical medical practice, and conducted a prospective follow-up of the patients for 6 months, during which preventive therapy was administered.

Results. Most patients (78%) had predominantly white matter damage of the cerebral hypoperfusion type. None of the patients had indications for MRI. Misinterpretation of the changes on MRI led to most patients (86%) being mistakenly diagnosed with another disease (mainly chronic brain ischaemia) and prescribed inappropriate treatment. Six months of patient follow-up showed the effectiveness of preventive migraine therapy, with a reduction in headache frequency from 19.4 ± 2.9 to 12.6 ± 4.4 days per month ($p < 0.05$).

Conclusion. We found unreasonable referrals for brain MRI because of migraine, widespread misinterpretation of MRI changes, and an erroneous diagnosis of cerebrovascular changes as the cause of the migraines.

Keywords: migraine; headache; magnetic resonance imaging; leukoencephalopathy.

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: bakulin@neurology.ru. Bakulin I.S.

For citation: Pozhidaev K.A., Parfenov V.A. [Magnetic resonance imaging in patients with migraine: the results of unsubstantiated referral]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 31–35. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.4

Received 05.03.2020 / Accepted 27.04.2020

Введение

Мигрень является второй по распространенности формой первичной головной боли (ГБ), которой страдают 11–15% взрослого населения [1, 2]. Распространенность мигрени среди взрослых в России составляет 20,3% [3]. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга пациентам с мигренью проводят с целью исключения вторичных причин ГБ: объемных образований, инфекционного поражения ЦНС, аневризм и др. У пациентов с мигренью при магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто обнаруживаются изменения белого вещества головного мозга (БВГМ), которые вследствие отсутствия полного понимания механизма их возникновения расцениваются как «инфарктоподобные» изменения вещества головного мозга [6–8]. По данным различных исследований, частота возникновения изменений при МРТ у пациентов с хронической мигренью (ХМ) варьирует от 12 до 46%, при этом не обнаружено соответствия между очагами на МРТ и стороной ауры или ГБ [9, 10]. В настоящий момент ряд авторов предполагает, что мигрень (в том числе мигрень с аурой) является возможным фактором риска развития бессимптомных повреждений БВГМ [6, 13–15]. Проблема обнаружения и идентификации клинически «немых» инфарктоподобных изменений особенно актуальна в настоящее время, современные диффузионные методики позволяют своевременно обнаружить изменения вещества мозга [16].

В настоящее время проведено мало исследований, изучающих взаимосвязь мигрени и структурных изменений БВГМ, в том числе бессимптомных инфарктов, а их результаты остаются спорными [13].

Материалы и методы

Обследовано 50 пациентов 20–64 лет (средний возраст 41,9 ± 11,9 года) с различными формами мигрени, у которых по данным МРТ выявлены изменения БВГМ разной степени выраженности.

Критерии невключения:

- наличие иной патологии или состояний, приводящих к аналогичным изменениям БВГМ по данным МРТ (расеянный склероз, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, системные аутоиммунные заболевания и т.д.);
- наличие в настоящий момент других клинически значимых неконтролируемых заболеваний/состояний любого органа или системы органов;
- возраст моложе 18 лет или старше 65 лет.

При сборе анамнеза оценивали пол, возраст, уровень образования и профессию пациента, вредные привычки (курение, употребление алкоголя или наркотиков), наличие со-

путствующих заболеваний, принимаемые лекарственные средства, наследственный анамнез.

Проведены неврологическое обследование, оценка связи между характеристиками приступа (частота, интенсивность ГБ по визуальной аналоговой шкале), анализ врачебной тактики у пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии. Всем пациентам подобрана комбинированная терапия, включающая лекарственные и нелекарственные методы. Все пациенты с ХМ получали профилактическое лечение и терапию для купирования приступов, а также рекомендации по изменению образа жизни. Эффективность лечения оценивали с помощью клинико-психологических параметров в течение 6 мес наблюдения, выполнен сравнительный анализ среднего количества дней ГБ в месяц до лечения и через 6 мес.

Проведение исследования одобрено Локальным комитетом по этике ФГАОУ ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Статистическая обработка данных проведена в программном пакете Statistica 12.0. Полученные данные до лечения, через 3 и 6 мес от начала лечения обрабатывали методами описательной и сравнительной статистики. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе количественных переменных вычислялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, среднеквадратичное отклонение, минимальное и максимальное значения, а при анализе качественных переменных — частота и доля (в %) от общего числа. Ряд полученных данных был представлен в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения, которое описывает характерный разброс величины. Сравнительный статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи непараметрических критериев Вилкоксона для парных зависимых групп с использованием пакета статистических программ Statistica 12 для Windows. Также с помощью Statistica 12 рассчитывали точные величины соответствующей доверительной вероятности (p), достоверные различия средних арифметических.

Результаты

При обследовании пациентов установлены следующие диагнозы:

- ХМ — у 24 (48%) пациентов;
- ХМ и хроническая головная боль напряжения — у 4 (8%);
- мигрень без ауры и головная боль напряжения — у 8 (16%);
- мигрень без ауры — у 10 (20%);
- ХМ и лекарственно-индуцированная ГБ — у 3 (6%);
- мигренозная аура без ГБ — у 1 (2%).

Диагноз мигрени или ХМ впервые установлен у 43 (86%) пациентов. У всех пациентов наблюдалась классическая картина заболевания, отсутствовали «красные флажки» (симптомы опасности), поэтому не было оснований для проведения МРТ головного мозга.

Ранее в других лечебных учреждениях пациентам была проведена МРТ, выявлены следующие изменения:

- единичные очаговые изменения БВГМ (до 3 очагов) — у 47 (94%) пациентов;
- множественные очаговые изменения (соответствующие 2 степени по шкале Fazekas) — у 3 (6%);
- расширение желудочков (легкая степень) — у 3 (6%);
- расширение субарахноидальных пространств (легкая степень) — у 6 (12%);
- ангиома — у 1 (2%).

Пациентам были поставлены различные ошибочные диагнозы: у 33 (66%) пациентов — дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) или хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), у 10 (20%) — синдром вегетативной дистонии. Диагноз ДЭП или ХИГМ во многом основывался на изменениях МРТ, которые трактовались как признаки сосудистой патологии головного мозга.

Пациенты до обращения в клинику получали различное лечение в соответствии с ранее поставленным диагнозом или лечились самостоятельно. Преимущественно пациенты получали простые анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, нейрометаболические, вазоактивные и витаминные препараты. На фоне лечения кратковременное улучшение (в течение 1–2 мес) отмечали только 8 (16%) пациентов, большинство (84%) не имели эффекта от лечения. Только небольшая часть пациентов (26%) принимали триптаны, получали терапию лекарственными средствами, рекомендованными для профилактики приступов мигрени (антидепрессанты, антиконвульсанты или β -адреноблокаторы и др.).

Статистически значимой связи между частотой и интенсивностью приступов ГБ по визуальной аналоговой шкале и степенью повреждения БВГМ не выявлено.

В течение 6 мес наблюдения и лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения частоты ГБ в месяц с $19,4 \pm 2,9$ до $12,6 \pm 4,4$ дня ($p < 0,05$).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показывают низкий уровень знаний врачей в отношении диагностики мигрени, широкую распространенность необоснованного назначения МРТ при мигрени и ошибочных интерпретаций изменений при МРТ как проявлений цереброваскулярного заболевания, что согласуется с данными других авторов [17–19]. Не найдена связь между клиническими характеристиками приступа ГБ и степенью повреждения БВГМ, что согласуется с результатами других исследований [13, 14].

Известно, что гиперинтенсивность БВГМ (ранее используемый термин — «лейкоареоз») — это зоны повышенной интенсивности МР-сигнала на изображениях, взвешенных по T2, по протонной плотности и в режиме FLAIR [20]. Согласно данным недавних зарубежных исследований, около трети пациентов с мигренью не получали адекватной тера-

пии и профилактики мигрени, что связано с недостаточной информированностью врачей разных стран [21].

Однако при мигрени дополнительные методы исследования в большинстве случаев не имеют диагностической ценности [22]. У пациентов с мигренью при нормальном неврологическом статусе и отсутствии «красных флажков» не показано проведение МРТ [23, 24]. К сожалению, ГБ нередко ошибочно трактуется как проявление цереброваскулярного заболевания, что обосновывает назначение МРТ [25]. Во многих случаях пациенты самостоятельно (без рекомендации врача) проводят МРТ, неадекватная трактовка результатов которого приводит к ошибочной диагностике [23, 26, 27]. Следует отметить, что МРТ головного мозга — это дорогостоящий диагностический метод, поэтому его рутинное проведение, особенно многократное, что отмечалось у части пациентов, связано с высокими финансовыми затратами как для самого пациента, так и для государства [28, 29].

Большинство (86%) наблюдаемых нами пациентов с мигренью и признаками лейкоэнцефалопатии получили ошибочную трактовку изменений МРТ и, как следствие, неправильный диагноз. Диагноз ХИГМ или ДЭП был поставлен пациентам среднего и пожилого возраста, что согласуется с данными о чрезмерной диагностике хронического цереброваскулярного заболевания в нашей стране [30]. В настоящее исследование не включались пациенты с мигренью, которые имели факторы риска цереброваскулярного заболевания, однако это не учитывалось врачами, которые устанавливали диагноз ХИГМ или ДЭП.

Выявленные изменения БВГМ при МРТ у пациентов с мигренью были ошибочно расценены как проявления цереброваскулярного заболевания и возможная причина ГБ. Это отражает недостаточные знания врачей о том, что при длительном течении мигрени повышается частота изменений БВГМ по данным МРТ [6–12, 23, 24]. Эти изменения ассоциируются с длительностью мигрени и представляют собой одно из её осложнений, но не причину ГБ [14, 23]. В наблюдаемой нами группе пациентов преобладало (94%) поражение БВГМ в виде единичных очагов, соответствующее 1 степени по шкале Fazekas. Вопрос о влиянии этих изменений на развитие когнитивных нарушений у пациентов с мигренью остается предметом дискуссий [31].

Анализ историй пациентов с мигренью показал, что в некоторых случаях врачи назначают МРТ с целью исключения органической патологии, однако при неправильной трактовке МРТ получается обратный результат в виде усиления эмоциональных нарушений пациента [32]. Эффективным методом в отношении диагностики и лечения мигрени является адекватное информирование пациента о природе ГБ и возможных направлениях терапии [23].

В наблюдаемой группе пациентов профилактическая терапия мигрени привела к существенному снижению болевых дней в месяц, что отражает её эффективность [22]. Следует отметить, что до установления нами диагноза мигрени большинство пациентов длительно принимали разнообразное лечение, которое не имело существенного эффекта.

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют низкую информированность врачей в отношении диагностических критериев мигрени в соответствии с международной классификацией ГБ 3 пересмотра

(МКГБ-3), а также избыточное назначение МРТ и ошибочную трактовку выявляемых изменений. Следует строго придерживаться диагностических критериев МКГБ-3 и следовать показаниям к назначению дополнительных методов обследования у пациентов с мигренью и другими формами

первичной ГБ [14, 23]. В случаях, когда пациенту с мигренью уже выполнена МРТ, необходимо правильно оценить полученные результаты, разъяснить пациенту вероятную связь изменений на МРТ и мигрени, отметив при этом отсутствие существенного повышения риска развития инсульта.

Список литературы

1. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x. PMID: 17381554.
2. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2. PMID: 23245607.
3. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012; 32: 373–381. DOI: 10.1177/0333102412438977. PMID: 22395797.
4. Agostoni E.C., Longoni M. Migraine and cerebrovascular disease: still a dangerous connection? *NeuroSci* 2018; 39: 33–37. DOI: 10.1007/s10072-018-3429-8. PMID: 29904830.
5. Burch R.C., Loder S., Loder E. et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 2015; 55: 21–34. DOI: 10.1111/head.12482. PMID: 25600719.
6. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A.M. et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427–434. DOI: 10.1001/jama.291.4.427. PMID: 14747499.
7. Rocca M.A., Ceccarelli A., Falini A. et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke* 2006; 37: 1765–1770. DOI: 10.1161/01.STR.0000226589.00599.4d. PMID: 16728687.
8. Jin C., Yuan K., Zhao L. et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR Biomed* 2013; 26: 58–64. DOI: 10.1002/nbm.2819. PMID: 22674568.
9. Yu Y., Zhao H., Dai L. et al. Headache frequency associates with brain microstructure changes in patients with migraine without aura. *Brain Imaging Behav* 2020. DOI: 10.1007/s11682-019-00232-2. PMID: 31898090.
10. Cooney B.S., Grossman R.I., Farber R.E. et al. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. *Headache* 1996; 36: 616–621. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1996.3610616.x. PMID: 8990603.
11. Aradi M., Schwarcz A., Perlaki G. et al. Quantitative MRI studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients. *Headache* 2013; 53: 752–763. DOI: 10.1111/head.12013. PMID: 23278630.
12. Debette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3666. DOI: 10.1136/bmj.c3666. PMID: 20660506.
13. Bashir A., Lipton R.B., Ashina S., Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 81: 1260–1268. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32. PMID: 23986301.
14. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari M.D., van Buchem M.A. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068–2077. DOI: 10.1093/brain/awh542. PMID: 16006538.
15. Scher A.I., Gudmundsson L.S., Sigurdsson S. et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009; 301: 2563–2570. DOI: 10.1001/jama.2009.932. PMID: 19549973.
16. Пирадов М.А., Танашян М.М., Кротенкова М.В. и др. Передовые технологии нейровизуализации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 9(4): 11–18.
17. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012; 6(2): 16–21.
18. Тарасова С.В., Амелин А.В., Skoromets A.A. Распространенность и выявляемость первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. *Казанский медицинский журнал* 2008; 89(4): 427–431.
19. Осипова В.В., Корешкина М.И. Роль дополнительных методов исследования в диагностике первичных и вторичных форм головной боли. *Неврологический журнал* 2013; 18(1): 4–9.
20. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(1): 61–68.
21. Viana M., Khaliq F., Zecca C. et al. Poor patient awareness and frequent misdiagnosis of migraine: findings from a large transcontinental cohort. *Eur J Neurol* 2020; 27: 536–541. DOI: 10.1111/ene.14098. PMID: 31574197.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658. PMID: 23771276.

References

1. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x. PMID: 17381554.
2. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2. PMID: 23245607.
3. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012; 32: 373–381. DOI: 10.1177/0333102412438977. PMID: 22395797.
4. Agostoni E.C., Longoni M. Migraine and cerebrovascular disease: still a dangerous connection? *NeuroSci* 2018; 39: 33–37. DOI: 10.1007/s10072-018-3429-8. PMID: 29904830.
5. Burch R.C., Loder S., Loder E. et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 2015; 55: 21–34. DOI: 10.1111/head.12482. PMID: 25600719.
6. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A.M. et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427–434. DOI: 10.1001/jama.291.4.427. PMID: 14747499.
7. Rocca M.A., Ceccarelli A., Falini A. et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke* 2006; 37: 1765–1770. DOI: 10.1161/01.STR.0000226589.00599.4d. PMID: 16728687.
8. Jin C., Yuan K., Zhao L. et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR Biomed* 2013; 26: 58–64. DOI: 10.1002/nbm.2819. PMID: 22674568.
9. Yu Y., Zhao H., Dai L. et al. Headache frequency associates with brain microstructure changes in patients with migraine without aura. *Brain Imaging Behav* 2020. DOI: 10.1007/s11682-019-00232-2. PMID: 31898090.
10. Cooney B.S., Grossman R.I., Farber R.E. et al. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. *Headache* 1996; 36: 616–621. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1996.3610616.x. PMID: 8990603.
11. Aradi M., Schwarcz A., Perlaki G. et al. Quantitative MRI studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients. *Headache* 2013; 53: 752–763. DOI: 10.1111/head.12013. PMID: 23278630.
12. Debette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3666. DOI: 10.1136/bmj.c3666. PMID: 20660506.
13. Bashir A., Lipton R.B., Ashina S., Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 81: 1260–1268. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32. PMID: 23986301.
14. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari M.D., van Buchem M.A. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068–2077. DOI: 10.1093/brain/awh542. PMID: 16006538.
15. Scher A.I., Gudmundsson L.S., Sigurdsson S. et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009; 301: 2563–2570. DOI: 10.1001/jama.2009.932. PMID: 19549973.
16. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotchenkova M.V. et al. [Advanced neuroimaging technologies]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2015; 9(4): 11–18. (In Russ.)
17. Osipova V.V., Azimova Yu.E., Tabeeva G.R. et al. [Diagnosis of headaches in Russia and post-Soviet countries: the state of the problem and ways to solve it]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2012; 6(2): 16–21. (In Russ.)
18. Tarasova S.V., Amelin A.V., Skoromets A.A. [The prevalence and detection of primary and symptomatic forms of chronic daily headache]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 89(4): 427–431. (In Russ.)
19. Osipova V.V., Koreshkina M.I. [The role of additional methods of research in the diagnostics of primary and secondary forms of headache]. *Nevrologicheskiy zhurnal* 2013; 18(1): 4–9. (In Russ.)
20. Gnedovskaya E.V., Dobryнина L.A., Krotchenkova M.V., Sergeeva A.N. [MRI in assessing the progression of cerebral microangiopathy]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018; 12(1): 61–68. (In Russ.)
21. Viana M., Khaliq F., Zecca C. et al. Poor patient awareness and frequent misdiagnosis of migraine: findings from a large transcontinental cohort. *Eur J Neurol* 2020; 27: 536–541. DOI: 10.1111/ene.14098. PMID: 31574197.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658. PMID: 23771276.

23. Evans R.W., Burch R.C., Frishberg B.M. et al. Neuroimaging for migraine: the American Headache Society systematic review and evidence-based guideline. *Headache* 2020; 60: 318–336. DOI: 10.1111/head.13720. PMID: 31891197.
24. DeSouza D.D., Woldeamanuel Y.W., Sanjanwala B.M. et al. Altered structural brain network topology in chronic migraine. *Brain Struct Funct* 2020; 225: 161–172. DOI: 10.1007/s00429-019-01994-7. PMID: 31792696.
25. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Международные принципы диагностики головных болей: проблемы диагностики головных болей в России. *Вестник семейной медицины* 2010; (2): 8.
26. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли* 2010; (3,4): 12–17.
27. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Оlesen E. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015; 7(1): 19–26.
28. Hom J., Ahuja N., Smith C.D., Wintermark M. R-SCAN: Imaging for headache. *J Am Coll Radiol* 2016; 13: 1534–1535.e1. DOI: 10.1016/j.jacr.2016.08.020. PMID: 28341311.
29. Daymont C., McDonald P.J., Wittmeier K. et al. Variability of physicians' thresholds for neuroimaging in children with recurrent headache. *BMC Pediatr* 2014; 14: 162. DOI: 10.1186/1471-2431-14-162. PMID: 24957861.
30. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019; 10(3): 61–67.
31. Головачева В.А., Пожидаяев К.А., Головачева А.А. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10(3): 141–149.
32. Medical Advisory Secretariat. Neuroimaging for the evaluation of chronic headaches: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10: 1–57. PMID: 23074404.
23. Evans R.W., Burch R.C., Frishberg B.M. et al. Neuroimaging for migraine: the American Headache Society systematic review and evidence-based guideline. *Headache* 2020; 60: 318–336. DOI: 10.1111/head.13720. PMID: 31891197.
24. DeSouza D.D., Woldeamanuel Y.W., Sanjanwala B.M. et al. Altered structural brain network topology in chronic migraine. *Brain Struct Funct* 2020; 225: 161–172. DOI: 10.1007/s00429-019-01994-7. PMID: 31792696.
25. Osipova V.V., Azimova Yu.E., Tabeeva G.R. [International principles for diagnosing headaches: problems of diagnosing headaches in Russia]. *Vestnik semeynoy meditsiny* 2010; (2): 8. (In Russ.)
26. Azimova Yu.E., Sergeev A.V., Osipova V.V., Tabeeva G.R. [Diagnosis and treatment of headaches in Russia: the results of a questionnaire survey of doctors]. *Rossiyskiy zhurnal boli* 2010; (3,4): 12–17. (In Russ.)
27. Lebedeva E.R., Kobzeva N.R., Gilev D.V., Olesen E. [Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural region]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2015; 7(1): 19–26. (In Russ.)
28. Hom J., Ahuja N., Smith C.D., Wintermark M. R-SCAN: Imaging for headache. *J Am Coll Radiol* 2016; 13: 1534–1535.e1. DOI: 10.1016/j.jacr.2016.08.020. PMID: 28341311.
29. Daymont C., McDonald P.J., Wittmeier K. et al. Variability of physicians' thresholds for neuroimaging in children with recurrent headache. *BMC Pediatr* 2014; 14: 162. DOI: 10.1186/1471-2431-14-162. PMID: 24957861.
30. Parfenov V.A. [Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (discirculatory encephalopathy)]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2019; 10(3): 61–67. (In Russ.)
31. Golovacheva V.A., Pozhidaev K.A., Golovacheva A.A. [Cognitive impairment in patients with migraine: causes, principles of effective prevention and treatment]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2018; 10(3): 141–149. (In Russ.)
32. Medical Advisory Secretariat. Neuroimaging for the evaluation of chronic headaches: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10: 1–57. PMID: 23074404.

Информация об авторах

Пожидаяев Кирилл Андреевич — аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Парфенов Владимир Анатольевич — д.м.н., проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Information about the authors

Kirill A. Pozhidaev — postgraduate student, Department of nervous diseases and neurosurgery, Faculty of medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Vladimir A. Parfenov — D. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of nervous diseases and neurosurgery, Faculty of medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Прогрессирующий ишемический инсульт: проблема выбора антитромботической терапии

Е.А. Широков¹, Н.В. Ломакин², Л.И. Бурячковская³

¹ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал), Москва, Россия;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, Россия

Прогрессирующий ишемический инсульт — клинический вариант неблагоприятного течения острого нарушения мозгового кровообращения, который обнаруживается примерно в 20% случаев в остром периоде заболевания. Стратегия и тактика ведения больных с явным ухудшением в остром периоде инсульта окончательно не определены. В литературных источниках обсуждаются разные направления антитромботической терапии, среди которых применение антитромбоцитарных препаратов считается наиболее перспективным.

Авторы статьи анализируют все направления антитромботической терапии при прогрессирующем ишемическом инсульте и детально рассматривают единственный известный случай позднего тромболитика, который был выполнен в 1968 г.

Ключевые слова: ишемический инсульт; прогрессирующий стволовой ишемический инсульт; острый период ишемического инсульта; антитромботическая терапия; тромбоз; тромболитис; активаторы плазминогена; фибринолизин; антикоагулянты; антиагреганты.

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: 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7. ФГБВОУ ВМА им. С.М. Кирова (Московский филиал). E-mail: evg-747747@yandex.ru. Широков Е.А.

Для цитирования: Широков Е.А., Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И. Прогрессирующий ишемический инсульт: проблема выбора антитромботической терапии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(2): 36–42.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.5

Поступила 07.02.2020 / Принята в печать 30.04.2020

Progressive ischaemic stroke: the difficulty in choosing antithrombotic therapy

Evgenii A. Shirokov¹, Nikita V. Lomakin², Luydmila I. Buryachkovskaya³

¹S.M. Kirov Military Medical Academy (Moscow branch), Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital, Presidential Affairs Department, Moscow, Russia;

³National Medical Cardiology Center, Moscow, Russia

Progressive ischaemic stroke is a clinical form of unfavourable progression of an acute cerebrovascular accident, found in around 20% of cases during the acute period. The strategy and approach to managing patients with an apparent deterioration during the acute period of stroke have not been fully established. Various types of antithrombotic therapy are discussed in the literature, with the use of antiplatelet drugs considered the most promising.

The authors analyse all types of antithrombotic therapy for progressive ischaemic stroke and examine in detail the only known case of late thrombolysis, which was performed in 1968.

Keywords: ischaemic stroke; progressive ischaemic brainstem stroke; acute period of ischaemic stroke; antithrombotic therapy; thrombosis; thrombolysis; plasminogen activators; fibrinolysin; anticoagulants; antiplatelet drugs.

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: bakulin@neurology.ru. Bakulin I.S.

For citation: Shirokov E.A., Lomakin N.V., Buryachkovskaya L.I. [Progressive ischaemic stroke: the difficulty in choosing antithrombotic therapy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 36–42. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.5

Received 07.02.2020 / Accepted 30.04.2020

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) в большинстве случаев вызван тромбозом (тромбоэмболией) экстра- или интракраниальных артерий, что обосновывает и объясняет высокую эффективность антитромботической стратегии в остром периоде заболевания [1–4]. Внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ) тканевыми активаторами плазминогена (tPA) в настоящее время признана наиболее эффективным методом лечения ИИ независимо от его патогенетического подтипа [5–7]. В случае удачного тромболитического лечения выражено улучшение состояния больного с явным регрессом очаговых неврологических симптомов свидетельствует о реканализации поврежденной артерии, восстановлении локального кровообращения и подтверждает правильность избранной лечебной стратегии. Однако улучшение не всегда следует за ТЛТ. Кроме того, для ТЛТ существуют ограничения, которые приводят к тому, что этот метод лечения доступен менее чем 10% больных с ИИ. Узкое терапевтическое окно (3,0–4,5 ч от появления первых симптомов инсульта) служит главным препятствием для ТЛТ у больных с нарастающей неврологической симптоматикой. Прогрессирующее развитие ИИ в остром периоде встречается у 20–30% больных независимо от того, получали ли они ТЛТ [8–10]. Действующие рекомендации возлагают надежды на благополучный исход ИИ при однократном введении tPA в первые часы заболевания и не предлагают врачу никаких других вариантов [5, 11, 12].

Отрицательная динамика неврологических симптомов, если она отмечается несмотря на рекомендованное лечение, ставит врача перед выбором: наблюдать за развитием событий или активизировать лечение за пределами клинических рекомендаций. Но если в остром периоде инсульта активизировать антитромботическую терапию off-label, то как это сделать? Поздний тромболитизис? Двойная антитромбоцитарная терапия (АТТ)? Антикоагулянты? Мы проанализировали данные литературы о результатах применения различных антитромботических стратегий при введении больных с прогрессирующим ИИ в историческом и современном аспектах.

Прогрессирующий ишемический инсульт: дефиниции и принципы диагностики

Прогрессирующий ИИ (пИИ) — неблагоприятный вариант острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), который характеризуется углублением неврологической симптоматики в ближайшие дни после появления первых симптомов заболевания. Ухудшение наступает обычно на 2–5-й день заболевания и проявляется прогрессированием как общемозговых, так и очаговых симптомов. В этом случае повторная оценка неврологического статуса с интервалом в 3 дня по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) или шкале SSS (Scandinavian Stroke Scale) демонстрирует отрицательную динамику не менее чем на 2–3 балла [10, 13]. Необходимо отметить, что некоторое ухудшение состояния больных в первые дни заболевания, связанное с формированием очага повреждения, нестабильностью гемодинамики и отеком мозга, характерно для острого периода инсульта. Р. Birschel с соавт. (2004) в рамках обсуждения проблемы терминологии выделяют понятие «значительное неврологическое ухудшение» и «ранний эпизод ухудшения», для которых характерна отрицательная динамика неврологического статуса,

SSS / NIHSS

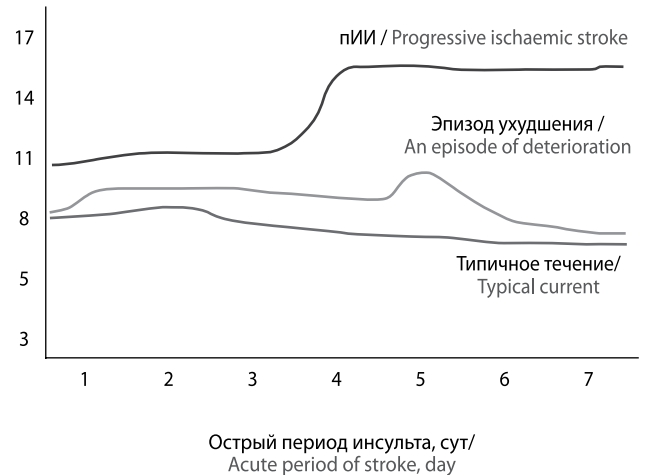


Рис. 1. Прогрессирующий инсульт: динамика неврологических симптомов

Fig. 1. Progressive stroke: changes in neurological symptoms

не достигающая по глубине и продолжительности картины пИИ. Авторы включают в понятие пИИ все ОНМК, включая первичные геморрагические инсульты, геморрагическую трансформацию ишемического очага и смерть в остром периоде. По нашему мнению, понятия «раннее неврологическое ухудшение» и «ранний эпизод ухудшения» отражают картину типичного развития инсульта с обширным очагом повреждения, а смерть в остром периоде — результат поврежденный мозга, не совместимых с жизнью. В этих случаях вопрос выбора методов лечения теряет актуальность и не нуждается в обсуждении. Мы полагаем, что геморрагические формы ОНМК не следует считать пИИ в связи с особенностями патогенеза и типичной картиной нарастания общемозговых и очаговых симптомов в остром периоде заболевания.

Предположение о пИИ возникает в случаях, когда у больного с ОНМК в остром периоде заболевания обнаруживаются признаки значительного ухудшения (не менее 2–3 баллов по NIHSS или SSS) по сравнению с состоянием неврологического статуса при поступлении (рис. 1). Принципиально важно, что пИИ развивается в пределах того же сосудистого бассейна. К тому же ухудшение представляется не эпизодом, а развитием в течение острого периода ИИ. В этом случае для уточнения локализации и объема повреждений, исключения признаков внутримозгового кровоизлияния необходима повторная визуализация мозга (магнитно-резонансная и компьютерная томография). Больным проводится церебральная ангиография, включающая исследование экстра- и интракраниальных артерий для оценки состояния коллатерального кровообращения. Будет полезной эхокардиография и оценка показателей центральной гемодинамики. Лабораторные тесты должны содержать сведения о состоянии гемостаза.

Патогенез прогрессирующего ишемического инсульта и особенности клинической картины

Существует несколько предположений о причинах и механизмах пИИ [9, 10, 13–15]. Причины нарастания неврологической симптоматики могут быть связаны с отеком мозга, нарушением коллатерального кровообра-

шения, расслоением сосудистой стенки, увеличением размеров тромбов или повторным тромбозом с вовлечением в патологический процесс смежных территорий, отложенной гибелью нейронов [8, 13, 15]. Авторы указывают на случаи реокклюзии артерий после успешного тромболизиса и частое обнаружение зоны гипоперфузии в области ишемического очага по данным магнитно-резонансной томографии. Т. Nakase с соавт. (2014) наблюдали 38 больных со стволовым инфарктом мозга. МРТ-ангиография выполнялась в день госпитализации и на 7-й день лечения. У 10 (26,3%) пациентов было отмечено нарастание неврологической симптоматики (2 балла и более по шкале NIHSS в течение 72 ч — пИИ). Авторы не обнаружили связи между фактом прогрессирования ИИ и размерами ишемического очага, но установили, что достоверно чаще углубление неврологических симптомов обнаруживалось у больных с признаками атеросклероза основной артерии. J. Castillo и соавт. (1999) считают наиболее значимыми в патогенезе пИИ такие гемодинамические факторы, как увеличение степени стенозирования артерий, объема внутрисосудистых тромбов, недостаточность коллатерального кровообращения [15]. Р. Birschel с соавт. (2004) наблюдали 148 больных с картиной пИИ. Хотя в эту группу были включены и геморрагические инсульты, в большинстве случаев это были лакунарные инфаркты, а кардиоэмболические эпизоды из исследования исключали. Установлено, что углубление неврологической симптоматики в первые 3 дня заболевания служит предиктором неблагоприятного исхода.

Характерным признаком пИИ авторы считают углубление не одного, а нескольких неврологических симптомов. Выделяют пять ключевых симптомов, характерных для пИИ:

- парез руки;
- парез ноги;
- глазодвигательные нарушения;
- уровень сознания;
- речевые расстройства.

Эти ключевые признаки пИИ объединены в шкалу Standardised Nursing Observations for Stroke (SNOBS), что позволяет по клиническим признакам установить факт неблагоприятного развития ОНМК в остром периоде [10].

Несмотря на развитие медицинских диагностических технологий, дифференциальная диагностика между пИИ и повторным ОНМК, вероятность которого в ближайшие дни после ИИ достаточно велика, остается трудной клинической задачей [10, 14]. С нашей точки зрения, все случаи клинически значимого углубления неврологической симптоматики в пределах пораженного сосудистого бассейна в острейшем периоде (2–5 дней) целесообразно относить к пИИ. Внезапное появление новых очаговых и общемозговых неврологических симптомов, свидетельствующих о развитии повреждения в другом сосудистом бассейне, может рассматриваться как повторное ОНМК. Существенную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать результаты визуализации мозга с применением перфузионных методов исследования [6].

Таким образом, для диагностики пИИ существуют клинические критерии и эффективные методы исследования мозга, которые позволяют судить о деталях развивающегося патологического процесса. Трудности возникают на следующем этапе: как лечить больного?

Клинический случай и обсуждение проблемы выбора лечебной стратегии

Больной Ж.Г.К., 71 год, госпитализирован в неврологическое отделение Центральной клинической больницы 17.01.1968 г. с жалобами на головокружение, нарушения равновесия, боль в левой половине лица, нарушения чувствительности в правой руке, затруднения глотания.

Из анамнеза: в начале января 1968 г. у больного впервые появилось кратковременное головокружение, которое повторялось несколько раз, отмечал потемнение в глазах на несколько секунд, неустойчивость при ходьбе. 16.01.1968 г. утром появились резкое головокружение, выраженная неустойчивость при ходьбе, тошнота, трижды была рвота. Инъекции кордиамина и платифиллина принесли улучшение. В ночь на 17.01.1968 г. спал хорошо, но в 5 часов утра 17.01.1968 г. вновь была рвота, появилось затруднение глотания, онемение правой половины лица и правой руки. Осмотрен невропатологом проф. Е.В. Шмидтом и принято решение о госпитализации. Около 14 часов 17.01.1968 г. сделаны инъекции сернокислой магнезии 10,0, но-шпы 2,0, димедрола 1,0 в/м и 5000 ЕД гепарина.

При поступлении в стационар состояние больного средней тяжести, сознание сохранено. Правильного телосложения, повышенного питания. Гиперемия лица, цианоз губ. В легких при перкуссии легочный звук с коробочным оттенком. Дыхание везикулярное, несколько ослабленное. В нижних отделах легких выслушиваются сухие хрипы, больше слышны в нижних отделах. На боли в области сердца не жалуются. Тоны сердца глухие, акцент II тона на аорте. Пульс 88–92 уд/мин, удовлетворительного наполнения, с редкими экстрасистолами. АД 180/100 мм рт. ст. Печень на уровне реберной дуги, безболезненная.

Неврологический статус: не доводит правое глазное яблоко до наружной спайки. Горизонтальный нистагм при взгляде в стороны. Нерезкий симптом Горнера слева. Сглажена левая носогубная складка, опущен левый угол рта. Не глотает жидкость и твердую пищу. Мягкое небо свисает, не подтягивается при фонации. Голос тихий, глухой, с носовым оттенком. Легкий левосторонний гемипарез без повышения мышечного тонуса. Сухожильные и периостальные рефлексы очень низкие без разницы сторон. Патологических рефлексов нет. Болевая гемигипестезия справа. Пальце-носовую и коленно-пяточную пробы слева выполняет с промахиванием, элементами дисметрии. Неврологическая симптоматика свидетельствует о сосудистом поражении ствола головного мозга (вариант синдрома Валленберга–Захарченко).

Диагноз при поступлении: атеросклероз сосудов головного мозга. Острое нарушение кровообращения в вертебробазиллярной системе по тромботическому типу с поражением ствола мозга. Атеросклероз аорты, венечных сосудов сердца, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз. Хроническая коронарная недостаточность. Стенокардия напряжения.

С 20 по 22 января состояние больного постепенно ухудшалось, поднялась температура до 38,0°C, сохранялась артериальная гипертензия, появились клинические признаки пневмонии. Нарастала выраженность левостороннего гемипареза, атаксия, а также стволовые симптомы:

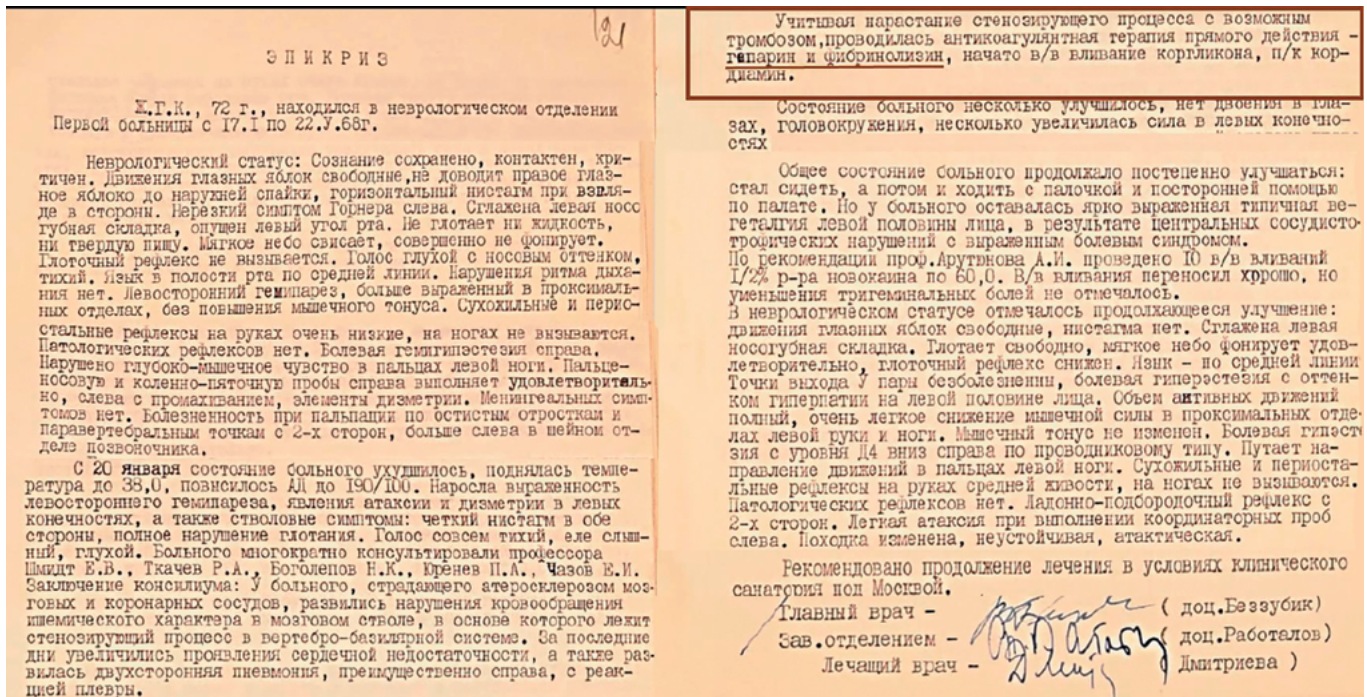


Рис. 2. Оригинальное медицинское заключение о состоянии больного (история болезни № 1415 Ж.Г.К.)

Fig. 2. Original medical report about the patient's condition (medical history No. 1415 Zh.G.K.)

четкий нистагм в обе стороны, полное нарушение глотания. Голос совсем тихий, еле слышимый, глухой, икота. 22.01.1968 г. больного консультировали профессора Е.В. Шмидт, Р.А. Ткачев, Н.К. Боголепов, П.Л. Юренев, Е.И. Чазов (рис. 2). Консилиум пришел к заключению, что у больного прогрессирует стенозирующий процесс с возможным тромбозом артерий ствола мозга. Принято решение о проведении тромболитика фибринолизин (ФЛ) и нефракционированным гепарином (НГ).

В этот же день, 22.01.1968 г., медленно в течение 2 ч внутривенно капельно вводили 30 000 ЕД ФЛ и 10 000 ЕД НГ на 250 мл физиологического раствора с последующим назначением НГ по 10 000–15 000 ЕД/сут.

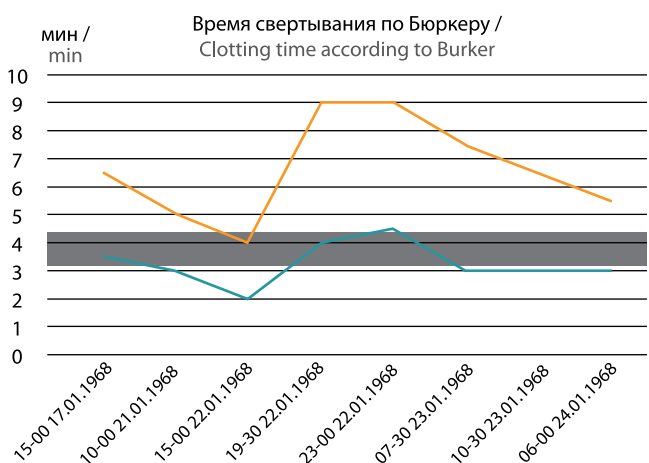


Рис. 3. Лабораторные показатели свертывания крови и ее относительной вязкости

Fig. 3. Laboratory values of blood clotting and its relative viscosity

Уже через 3–4 ч после начала такой терапии появились первые признаки улучшения состояния больного. Он начал самостоятельно отхаркивать мокроту, улучшилось глотание, что позволило к вечеру удалить зонд для приема пищи, стабилизировалось дыхание и прояснилось сознание. К утру следующего дня положительная динамика неврологического статуса у больного продолжилась. Исчезли диплопия, головокружение, несколько увеличилась сила в левых конечностях, улучшилось глотание.

Весь период лечения проводился лабораторный контроль различных параметров гемостаза, доступных на тот период времени. Утром в день критического ухудшения было отмечено резкое укорочение времени свертывания крови на

фоне увеличения ее относительной вязкости — признаки гиперкоагуляции и нарушения микроциркуляции. Уже через час после начала тромболитического лечения отмечалось заметное удлинение показателя свертывания крови.

Нормализация лабораторных параметров после начала тромболитического лечения свидетельствует об эффективности проводимого лечения, что подтверждает и изменение клинической картины: тяжесть состояния по современной шкале NIHSS после введения ФЛ с НГ уменьшилась примерно на 3 балла. Успех антитромботической стратегии был поддержан терапевтическими дозами НГ в последующие 2 дня под контролем времени свертывания крови с последующим переходом на минимальные дозы непрямых антикоагулянтов (пелентан-этил бискумацетата) по 150 мг/сут.

С начала февраля состояние больного медленно улучшалось: температура нормальная, самостоятельно глотает, увеличилась мышечная сила в левых конечностях, нет признаков недостаточности кровообращения, но остаются нарушения координации в левых конечностях, расстройства чувствительности, лейкоцитоз и ускоренная реакция оседания эритроцитов.

В начале марта общее состояние больного продолжало постепенно улучшаться. Он стал сидеть, а потом и ходить с палочкой и посторонней помощью по палате. Глазодвигательных нарушений не было, полностью восстановилось глотание. Объем активных движений полный, очень легкое снижение мышечной силы в проксимальных отделах левой руки и ноги. Определялась легкая мозжечковая атаксия с незначительной неустойчивостью при ходьбе.

Этот клинический пример мы привели как уникальную демонстрацию сложности выбора лечебной стратегии у больного с ИИ. Пятьдесят лет назад врачи столкнулись с проблемой, решения которой нет и сегодня. Для специалистов, принимавших участие в лечении больного, было очевидно, что ОНМК ассоциировано с атеротромбозом или прогрессирующим атеросклеротическим стенозом внутримозговых артерий. Было известно, что в 1965 и 1967 гг. пациент перенес инфаркт миокарда. Кроме того, признаки недостаточности кровообращения в системе позвоночных артерий в виде кратковременных головокружений отмечались у больного и ранее.

В первые дни госпитализации проводилось симптоматическое лечение: коррекция артериального давления растворами сульфата магния, антибиотики, обезболивающие средства, спазмолитики (эуфиллин). Это была общепринятая схема ведения больных с ИИ. Практики применения антитромботической терапии не существовало, а применение антикоагулянтов основывалось на результатах отдельных клинических наблюдений. Фибринолитические препараты находились на стадии разработки и первых опытов клинического применения. К концу 1960-х гг. первые шаги современной реперфузионной терапии tPA уже были сделаны, и результаты тромболитического лечения у больных с ИИ были опубликованы [16–20]. Однако немногочисленные клинические наблюдения касались случаев, когда ТЛТ проводилась в ранние сроки заболевания. Случай позднего тромболитического лечения (на 5-й день после появления первых симптомов ИИ) оказался единственным.

Для детального анализа этой клинической ситуации нам пришлось обратиться к подлинной истории болезни Ж.Г.К. в архивах. Поиск оптимальных решений в условиях огра-

ниченного обследования и методов лечения можно было проследить по заключениям консилиумов в составе выдающихся отечественных врачей, в числе которых были Б.В. Петровский, А.А. Вишневецкий, Е.В. Шмидт, Р.А. Ткачев, Е.И. Чазов и др. Незадолго до этого Е.И. Чазов принимал непосредственное участие в апробации отечественного тромболитика ФЛ и уже имел опыт его клинического применения [21].

Препарат, действующим веществом которого был плазмин, а источником плазминогена — плацентарная кровь, разработан в МГУ им. М.В. Ломоносова Г.В. Андреенком [22]. Очевидным преимуществом ФЛ можно считать активацию плазминогена низкими дозами 0,05% трипсина, который в такой концентрации не вызывал расщепления белков, что было характерно для урокиназы и стрептокиназы. В силу этого отечественный ФЛ отличался от западного аналога более низким риском кровотечений и побочных эффектов. Именно этот препарат был использован для тромболитического лечения в комбинации с НГ. К этому времени уже сложилось представление о механизмах действия НГ при острых тромбозах [23, 24]. Современные исследования не подтвердили эффективность монотерапии НГ у больных с ИИ. А. Roden-Jullig и соавт. (2000) изучили более 300 больных с ИИ, получавших НГ внутривенно в терапевтических дозах (активированное частичное тромбопластиновое время 50–80 с) в среднем 5 дней [25]. По течению ИИ и его исходам лечение НГ не показало преимуществ перед группой больных, не получавших НГ. Необходимо отметить, что последние рекомендации ограничивают применение НГ в остром периоде ИИ [5]. Однако НГ в первых опытах применения тромболитического лечения включали в схему лечения для стабилизации ФЛ.

В 1968 г. опыт комбинированной антитромботической терапии ФЛ и НГ при ОНМК уже был, но такое лечение никогда не проводили позже 1-го дня болезни [20]. Несмотря на высокий риск и недостаток опыта клинического применения ТЛТ, в критической ситуации стремительного прогрессирования ИИ выбор был сделан в сторону активного ведения больного. Тромболитическое (ФЛ + НГ) оказалось эффективным.

Возможность поздней ТЛТ за пределами терапевтического окна сегодня обсуждается в некоторых клинических ситуациях при условии использования реперфузионных методов визуализации мозга [26, 27]. Однако речь идет о расширении терапевтического окна на несколько часов.

Использование антикоагулянтов антагонистов витамина К в дополнение к проведенному тромболитическому и НГ было еще одним смелым решением, выходящим за рамки принятых в то время принципов лечения. Можно считать, что это первый описанный случай использования многокомпонентной АТТ при ИИ. Решение о назначении непрямых антикоагулянтов антагонистов витамина К на длительное время с целью вторичной профилактики оказалось абсолютно оправданным: пациент прожил после успешного тромболитического лечения еще около 7 лет. Только в последнее время предпринимаются осторожные попытки применения оральных антикоагулянтов для предупреждения разных патогенетических подтипов ИИ [28]. Необходимо отметить, что действующие рекомендации оставляют место для антикоагулянтов только в рамках предупреждения кардиоэмболического инсульта [4].

Тромбоцитарные антиагреганты при прогрессирующем течении ИИ — относительно новая тема. Ограниченность

числа наблюдений и отсутствие аналитических материалов не позволяют судить об эффективности и безопасности агрессивной АТТ при пИИ. Двойная АТТ (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) является золотым стандартом лечения больных с нестабильной стенокардией и рекомендована для лечения больных с транзиторными ишемическими атаками и малыми инсультами [2, 5]. А. Berberich с соавт. [29] анализируют результаты двойной АТТ у 458 больных с лакунарными ИИ, среди которых более 20% имели признаки прогрессирующего течения. Агрессивную АТТ проводили 5 дней, что привело к регрессу неврологических симптомов у 79% больных в сравнении с 33%, где проводилось стандартное лечение аспирином. Лечение оказалось безопасным, эпизодов кровотечений не было.

Таким образом, опыт ведения больных с пИИ демонстрирует возможность применения активной антитромботической стратегии. Однако ни один из вариантов такой стратегии не закреплен в действующих клинических рекомендациях.

Заключение

Углубление симптомов церебральной ишемии за пределами терапевтического окна ставит врача перед необходимостью принимать рискованные решения, которые опираются на его опыт и интуицию. Стратегия лечения больных с пИИ остается неясной, несмотря на опыт современной коронарной кардиологии и очевидные достижения послед-

них десятилетий в области сосудистой неврологии. Опыт применения поздней ТЛТ при прогрессирующем ИИ очень мал. Однако преимущества активного ведения больного с пИИ перед пассивным наблюдением за развитием событий на сегодняшний день представляются очевидными.

Все направления АТТ могут рассматриваться в случае неблагоприятного развития острой церебральной ишемии, но ни одно из них не имеет достаточной доказательной базы. Единственный клинический пример успешного позднего тромболитика показывает необходимость дальнейших исследований в этой области. Возможно, в некоторых случаях антикоагулянты могут изменить фатальную направленность патологического процесса. Представляется перспективным исследование возможностей современных низкомолекулярных гепаринов и новых оральных антикоагулянтов с этими целями.

Достаточно надёжным и безопасным представляется направление агрессивной АТТ с нагрузочными дозами аспирина и клопидогрела в течение всего острого периода ИИ. Это положение подкрепляется впечатлением, что большинство пИИ являются развитием лакунарных инфарктов, так называемых «малых» инсультов, где двойная АТТ достаточно хорошо изучена. В любом случае, активное ведение больного с пИИ за пределами клинических рекомендаций требует коллегиального обсуждения и тщательного обоснования с соответствующими записями в истории болезни.

Список литературы

1. Chimowitz M.I. The Feinberg award lecture 2013: treatment of intracranial atherosclerosis: leaning from the past and planning for the future. *Stroke* 2013; 44: 2664–2669. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001290. PMID: 23821232.
2. Amarenco P., Lavalley P.C., Tavares L.M. et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018; 378: 2182–2190. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712. PMID: 29766771.
3. Yang W., Wong K., Chen X. Intracranial atherosclerosis: from microscopy to high-resolution Magnetic Resonance Imaging. *J Stroke* 2017; 19: 249–260. DOI: 10.5853/jos.2016.01956. PMID: 28877564.
4. Kernan W.N., Obliagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024. PMID: 24788967.
5. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158. PMID: 29367334.
6. Campbell B.C.V., Meretoja A., Donnan G.A., Davis S.M. Twenty-year history of the evolution of stroke thrombolysis with intravenous alteplase to reduce long-term disability. *Stroke* 2015; 46: 2341–2346. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007564. PMID: 26152294.
7. Muruet W., Rudd A., Wolfe C.D.A., Douiri A. Long-term survival after intravenous thrombolysis for ischemic stroke. A propensity score-matched cohort with up to 10-year follow-up. *Stroke* 2018; 49: 607–613. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019889. PMID: 29440582.
8. Ali L.K., Saver J.L. The ischemic stroke patient who worsens: new assessment and management approaches. *Rev Neurol Dis* 2007; 4: 85–91. PMID: 17609640.
9. Lesser T., Venth S., Lesser K. Progressive stroke in cases of common carotid occlusion — indication for revascularization. *Zentralbl Chir* 2008; 133: 374–375. DOI: 10.1055/s-2008-1076905. PMID: 18702024.
10. Birschel P., Ellul J., Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 242–252. DOI: 10.1159/000076161. PMID: 14718754.
11. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5. PMID: 25106063.

References

1. Chimowitz M.I. The Feinberg award lecture 2013: treatment of intracranial atherosclerosis: leaning from the past and planning for the future. *Stroke* 2013; 44: 2664–2669. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001290. PMID: 23821232.
2. Amarenco P., Lavalley P.C., Tavares L.M. et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018; 378: 2182–2190. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712. PMID: 29766771.
3. Yang W., Wong K., Chen X. Intracranial atherosclerosis: from microscopy to high-resolution Magnetic Resonance Imaging. *J Stroke* 2017; 19: 249–260. DOI: 10.5853/jos.2016.01956. PMID: 28877564.
4. Kernan W.N., Obliagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024. PMID: 24788967.
5. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158. PMID: 29367334.
6. Campbell B.C.V., Meretoja A., Donnan G.A., Davis S.M. Twenty-year history of the evolution of stroke thrombolysis with intravenous alteplase to reduce long-term disability. *Stroke* 2015; 46: 2341–2346. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007564. PMID: 26152294.
7. Muruet W., Rudd A., Wolfe C.D.A., Douiri A. Long-term survival after intravenous thrombolysis for ischemic stroke. A propensity score-matched cohort with up to 10-year follow-up. *Stroke* 2018; 49: 607–613. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019889. PMID: 29440582.
8. Ali L.K., Saver J.L. The ischemic stroke patient who worsens: new assessment and management approaches. *Rev Neurol Dis* 2007; 4: 85–91. PMID: 17609640.
9. Lesser T., Venth S., Lesser K. Progressive stroke in cases of common carotid occlusion — indication for revascularization. *Zentralbl Chir* 2008; 133: 374–375. DOI: 10.1055/s-2008-1076905. PMID: 18702024.
10. Birschel P., Ellul J., Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 242–252. DOI: 10.1159/000076161. PMID: 14718754.
11. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5. PMID: 25106063.

12. Fiehler J., Cognard C., Gallitelli M. et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke* 2016; 11: 701–716. DOI: 10.1177/1747493016647735. PMID: 27462090.

13. Nakase T., Sasaki M., Ikeda Y., Suzuki A. Progressing small vessel pontine infarction includes different etiologies. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 75–79. DOI: 10.1002/acn3.25. PMID: 25356386.

14. Cho Y.J., Koo J.S., Park J.M. et al. Factors associated with stroke progression in acute cerebral infarction. *Int J Stroke* 2008; 3: 405.

15. Castillo J., Noya M. Mechanisms of progression of cerebral infarction. *Neurologia* 1999; 14: 2–12. PMID: 10379155.

16. Milstone H. A factor in human normal blood which participates in streptococcal fibrinolysis. *J Immunology* 1941; 42: 109–115.

17. Kline D.L. The purification and crystallization of plasminogen (profibrinolysin). *J Biol Chem* 1953; 204: 949–955. PMID: 13117872.

18. Sussman B.J., Fitch T.S. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705–1709. DOI: 10.1001/jama.1958.02990310011002. PMID: 13563167.

19. Meyer J.S., Gilroy J., Barnhart M.I., Johnson J.F. Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. *JAMA* 1964; 189: 373. DOI: 10.1001/jama.1964.03070050039011. PMID: 14163124.

20. Шефер Д.Г., Хорьяков Г.И. Первый опыт применения фибринолизина в условиях скорой помощи. *Всероссийский симпозиум «Предупреждение и лечение мозговых инсультов»* М., 1965: 34–35.

21. Чазов Е.И., Андреев Г.В. Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизинем. *Кардиология* 1962; 4: 59–64.

22. Андреев Г.В. Фибринолиз. М., 1967. 248 с.

23. Mustard J.F., Murphy E.A., Downie H.G., Rowsell H.C. Heparin and thrombus formation: early suppression and late enhancement. *Brit J Haematol* 1963; 9: 548–551. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1963.tb05479.x. PMID: 14076136.

24. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М., 1975. 488 с.

25. Røden-Jüllig A., Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischemic stroke: before and after study. *J Intern Med* 2000; 248: 287–291. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00727.x. PMID: 11086638.

26. Ma H., Campbell H., Parsons M. et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–1803. DOI: 10.1056/NEJMoa1813046. PMID: 31067369.

27. Kate M., Wannamaker R., Kamble H. et al. Penumbral imaging-based thrombolysis with tenecteplase is feasible up to 24 hours after symptom onset. *J Stroke* 2018; 20: 122–130. DOI: 10.5853/jos.2017.00178. PMID: 29402060.

28. Hart R.G., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018; 378: 2191–2201. DOI: 10.1056/NEJMoa1802686. PMID: 29766772.

29. Berberich A., Schneider C., Reiff T. et al. Dual antiplatelet therapy improves functional outcome in patients with progressive lacunar strokes. *Stroke* 2019; 50: 1007–1009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023789. PMID: 30841818.

Информация об авторах

Широков Евгений Алексеевич — д.м.н., проф. каф. терапии неотложных состояний ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал), Москва, Россия
Ломакин Никита Валериевич — к.м.н., рук. отд. кардиореанимации ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия
Бурячковская Людмила Ивановна — д.м.н., в.н.с. Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Москва, Россия

12. Fiehler J., Cognard C., Gallitelli M. et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke* 2016; 11: 701–716. DOI: 10.1177/1747493016647735. PMID: 27462090.

13. Nakase T., Sasaki M., Ikeda Y., Suzuki A. Progressing small vessel pontine infarction includes different etiologies. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 75–79. DOI: 10.1002/acn3.25. PMID: 25356386.

14. Cho Y.J., Koo J.S., Park J.M. et al. Factors associated with stroke progression in acute cerebral infarction. *Int J Stroke* 2008; 3: 405.

15. Castillo J., Noya M. Mechanisms of progression of cerebral infarction. *Neurologia* 1999; 14: 2–12. PMID: 10379155.

16. Milstone H. A factor in human normal blood which participates in streptococcal fibrinolysis. *J Immunology* 1941; 42: 109–115.

17. Kline D.L. The purification and crystallization of plasminogen (profibrinolysin). *J Biol Chem* 1953; 204: 949–955. PMID: 13117872.

18. Sussman B.J., Fitch T.S. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705–1709. DOI: 10.1001/jama.1958.02990310011002. PMID: 13563167.

19. Meyer J.S., Gilroy J., Barnhart M.I., Johnson J.F. Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. *JAMA* 1964; 189: 373. DOI: 10.1001/jama.1964.03070050039011. PMID: 14163124.

20. Schefer D.G., Chorjakov G.I. [The first experience of using fibrinolysin in an ambulance]. *Vsesoyuznyy simpozium "Preduprezhdeniye i lecheniye mozgovykh insultov"* Moscow, 1965: 34–35. (In Russ.)

21. Chazov E.I., Andreyenko G.V. [The first experience of thrombosis therapy with domestic fibrinolysin]. *Kardiologiya* 1962; 4: 59–64. (In Russ.)

22. Andreyenko G.V. [Fibrinolysis]. Moscow, 1967. 248 p. (In Russ.)

23. Mustard J.F., Murphy E.A., Downie H.G., Rowsell H.C. Heparin and thrombus formation: early suppression and late enhancement. *Brit J Haematol* 1963; 9: 548–551. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1963.tb05479.x. PMID: 14076136.

24. Kudryashov B.A. [Biological problems of regulation of the liquid state of blood and its coagulation]. Moscow, 1975. 488 p. (In Russ.)

25. Røden-Jüllig A., Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischemic stroke: before and after study. *J Intern Med* 2000; 248: 287–291. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00727.x. PMID: 11086638.

26. Ma H., Campbell H., Parsons M. et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–1803. DOI: 10.1056/NEJMoa1813046. PMID: 31067369.

27. Kate M., Wannamaker R., Kamble H. et al. Penumbral imaging-based thrombolysis with tenecteplase is feasible up to 24 hours after symptom onset. *J Stroke* 2018; 20: 122–130. DOI: 10.5853/jos.2017.00178. PMID: 29402060.

28. Hart R.G., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018; 378: 2191–2201. DOI: 10.1056/NEJMoa1802686. PMID: 29766772.

29. Berberich A., Schneider C., Reiff T. et al. Dual antiplatelet therapy improves functional outcome in patients with progressive lacunar strokes. *Stroke* 2019; 50: 1007–1009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023789. PMID: 30841818.

Information about the authors

Evgenii A. Shirokov — D. Sci. (Med.), Prof., Department of emergency treatment, S.M. Kirov Military Medical Academy (Moscow branch), Moscow, Russia
Nikita V. Lomakin — PhD (Med.), Head, Department of cardiac resuscitation, Central Clinical Hospital, Presidential Affairs Department, Moscow, Russia
Luydmila I. Buryachkovskaya — D. Sci. (Med.), leading researcher, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Cardiology Center, Moscow, Russia

Экспрессия LYVE-1 в эндотелии вновь образованных сосудов атеросклеротической бляшки каротидного синуса

А.Н. Евдокименко, К.Н. Куличенкова, Т.С. Гулевская

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. С открытием специфических маркеров лимфатического эндотелия, одним из которых является LYVE-1, значительно улучшилось представление о структуре и функции лимфатической системы. Установлено, что при атеросклерозе она регулирует иммунные ответы, обратный транспорт холестерина и воспаление. LYVE-1 играет немаловажную роль в реализации функции лимфатической системы, а также является одним из первых маркеров начала лимфангиогенеза. Морфологические исследования лимфатических сосудов в атеросклеротических бляшках (АСБ) человека немногочисленны, а полученные данные противоречивы.

Цель — охарактеризовать экспрессию рецептора LYVE-1 в эндотелии вновь образованных сосудов АСБ каротидного синуса (КС) и оценить ее взаимосвязь со структурой бляшки.

Материалы и методы. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование 34 АСБ КС, полученных при каротидной эндартерэктомии. Оценивали плотность расположения LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ, сочетанную экспрессию LYVE-1 и CD34, объемную долю атероматоза и кальцификатов, а также степень выраженности пилевидного обызвествления, кровоизлияний, общей макрофагальной реакции (CD68⁺) и инфильтрации АСБ M2-фракцией макрофагов (CD206⁺).

Результаты. LYVE-1⁺-сосуды выявлены в 32 АСБ КС, их количество составило 5,7–1698 (37,4 [15,3; 76]) в 1 см² бляшки. Экспрессия маркера была неоднородна: наблюдалась во всех или только в отдельных эндотелиоцитах вновь образованного сосуда, интенсивность экспрессии варьировала от слабой до выраженной. Отмечены сосуды фенотипа как CD34⁺LYVE-1⁺, так и CD34⁺LYVE-1⁻. Взаимосвязи экспрессии LYVE-1 в эндотелии со структурой или типом бляшки не выявлено, за исключением макрофагальной реакции. Плотность расположения LYVE-1⁺-сосудов в АСБ коррелировала слабо с общей макрофагальной реакцией ($r = 0,37$; $p = 0,03$), более значимо — с количеством противовоспалительных M2-макрофагов ($r = 0,47$; $p = 0,005$), в особенности это касалось сосудов с умеренной и выраженной интенсивностью экспрессии маркера ($r = 0,56$; $p = 0,0006$).

Заключение. Впервые продемонстрирована сочетанная экспрессия LYVE-1 и CD34 в эндотелии сосудов АСБ, а также показана возможная связь экспрессии LYVE-1 в эндотелии вновь образованных сосудов с репаративными процессами в АСБ.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка каротидного синуса; лимфангиогенез; неоваскуляризация; M2-макрофаги; LYVE-1; CD206.

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: evdokimenko@neurology.ru. Евдокименко А.Н.

Для цитирования: Евдокименко А.Н., Куличенкова К.Н., Гулевская Т.С. Экспрессия LYVE-1 в эндотелии вновь образованных сосудов атеросклеротической бляшки каротидного синуса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 43–52.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.6

Поступила 02.03.2020 / Принята в печать 27.04.2020

LYVE-1 expression in the endothelium of newly formed vessels of carotid atherosclerotic plaque

Anna N. Evdokimenko, Ksenia N. Kulichenkova, Tatiana S. Gulevsaya

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. The discovery of specific markers of lymphatic endothelium, including LYVE-1, has led to a much better understanding of the structure and function of the lymphatic system. It has been shown that lymphatic system regulates immune responses, reverse cholesterol transport, and inflammation in atherosclerosis. LYVE-1 plays an important role in activating the function of the lymphatic system and is also one of the first markers of lymphangiogenesis. There are few morphological studies of lymphatic vessels in atherosclerotic plaques, and the obtained data are contradictory.

The **aim** of the study was to characterize the LYVE-1 receptor expression in the endothelium of newly formed vessels in carotid atherosclerotic plaques and to evaluate its relationship with the plaque structure.

Materials and methods. 34 carotid atherosclerotic plaques obtained during carotid endarterectomies were investigated using histological and immunohistochemical techniques. The density of LYVE-1⁺ vessels per 1 cm² of plaque, combined expression of LYVE-1 and CD34, proportion of atheromatosis and calcifications, as well as severity of dust-like calcification, haemorrhage, overall macrophage response (CD68⁺), and plaque infiltration by M2 macrophage (CD206⁺) were evaluated.

Results. LYVE-1⁺ vessels were detected in 32 carotid atherosclerotic plaques, with a range of 5.7–1698 per 1 cm² of the plaque (37.4 [15.3; 76]). Marker expression was heterogeneous: it was observed in all or only some endothelial cells of the newly formed vessel, and the expression intensity varied from weak to strong. Both CD34⁺LYVE-1⁺ and CD34⁺LYVE-1⁻ vessel phenotypes were identified. A relationship between endothelial LYVE-1 expression and the structure or type of plaque was not established, except for the macrophage response. The density of LYVE-1⁺ vessels in atherosclerotic plaques correlated weakly with the overall macrophage response ($r = 0.37$; $p = 0.03$), more significantly with the number of anti-inflammatory M2 macrophages ($r = 0.47$; $p = 0.005$), especially for vessels with moderate and strong marker expression ($r = 0.56$; $p = 0.0006$).

Conclusion. The combined expression of LYVE-1 and CD34 in the endothelium of plaque neovessels was demonstrated for the first time, and a possible association between endothelial LYVE-1 expression in newly formed vessels and the reparative processes in atherosclerotic plaques was shown.

Keywords: carotid atherosclerotic plaque; lymphangiogenesis; neovascularization; M2 macrophages; LYVE-1; CD206.

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: evdokimenko@neurology.ru. Evdokimenko A.N.

For citation: Evdokimenko A.N., Kulichenkova K.N., Gulevskaya T.S. [LYVE-1 expression in the endothelium of newly formed vessels of carotid atherosclerotic plaque]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 43–52. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.6

Received 02.03.2020 / Accepted 27.04.2020

Введение

Атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием, история изучения которого насчитывает более 250 лет. До недавнего времени значение лимфатической системы в развитии и прогрессировании атеросклероза оставалось вне фокуса внимания исследователей, хотя еще в прошлом веке лимфатические сосуды (ЛС) были обнаружены в адвентиции артерий, на основании чего исследователи предположили, что они могут играть роль при атеросклерозе [1, 2].

Взаимосвязь между ЛС и атеросклерозом долгое время оставалась неясной из-за технических сложностей дифференцировки ЛС и кровеносных сосудов. С открытием специфических маркеров лимфатического эндотелия потенциальная функция ЛС стала прогрессивно изучаться. Было установлено, что помимо поддержания водного баланса и тканевого гомеостаза лимфатическая система принимает активное участие в большинстве процессов, которые могут привести к замедлению прогрессирования атеросклероза, стабилизации или даже регрессу атеросклеротических изменений, а именно: в стимуляции удаления холестерина из бляшки в составе липопротеинов высокой плотности (обратный транспорт холестерина) [3], эмиграции пенных клеток из интимы, а также удалении апоптотических клеток и некротических масс из АСБ [2, 4]. В этой связи изучение любых аспектов лимфангиогенеза, организации и функционирования лимфатической системы при атеросклерозе представляет особый интерес в плане поиска возможных мишеней терапевтического воздействия.

Тем не менее морфологические исследования ЛС в АСБ человека немногочисленны, а данные в отношении их присутствия в стенке артерий и значения в прогрессировании атеросклеротических изменений весьма противоречивы. ЛС выявлялись преимущественно в адвентиции артерий, при этом авторы отмечали увеличение их количества по

мере прогрессирования атеросклероза [5, 6]. В ряде исследований ЛС также были зафиксированы в АСБ [3, 7], в одном из которых авторы отмечали их присутствие только в кальцинированных и фиброзных бляшках со слабо выраженной макрофагальной реакцией [7]. В то же время имеются свидетельства отсутствия или единичных ЛС в стенке артерий при атеросклерозе [8].

Одним из специфических маркеров лимфатического эндотелия является LYVE-1 (рецептор гиалуронана лимфатического эндотелия) — интегральный мембранный гликопротеин, впервые описанный в 1999 г. [9], который в норме у взрослых людей отсутствует в кровеносных сосудах, за исключением эндотелия синусоидных капилляров печени и селезенки [10], а также высокого эндотелия посткапиллярных венул лимфатических узлов [11]. Его экспрессия также обнаружена в субпопуляции противовоспалительных M2 макрофагов [10, 12]. LYVE-1 на 41% гомологичен по структуре CD44 — широко распространенному рецептору гиалуронана [9], который экспрессируется в многочисленных типах клеток, включая эндотелий кровеносных сосудов, но отсутствует в эндотелии ЛС и играет ключевую роль в прогрессировании атеросклероза [13]. Функции LYVE-1 до конца не установлены, однако после многих лет исследований стало очевидно, что он не просто связывает гиалуронан и является пассивным маркером лимфатического эндотелия, но также принимает активное участие в иммунных и воспалительных процессах, оказывая во многом противоположное CD44 действие. Было установлено, что он обеспечивает адгезию дендритных клеток и макрофагов к лимфатическому эндотелию и их эмиграцию из тканей, а также связан с регуляцией проницаемости и пролиферации эндотелия [10]. Кроме того, экспрессия LYVE-1 является одним из первых признаков начала лимфангиогенеза [14], хотя до сих пор продолжают споры в отношении источника лимфатического эндотелия и механизмов формирования лимфатической сети, в особенности в постнатальном периоде. Большинство исследований структуры,

функции и экспрессии LYVE-1 проведены на животных и клеточных моделях заболеваний, преимущественно злокачественных опухолей, в то время как данные по экспрессии LYVE-1 в АСБ у людей единичны и в основном касаются коронарных артерий.

Целью исследования явилась характеристика экспрессии рецептора LYVE-1 в эндотелии вновь образованных сосудов АСБ каротидного синуса (КС) и оценка ее взаимосвязи с выраженностью структурных компонентов бляшки.

Материалы и методы

В исследование включены 34 пациента (23 мужчины и 11 женщин; средний возраст $65 \pm 8,6$ года) с атеросклерозом КС $\geq 60\%$ ($84 \pm 9\%$) по данным дооперационного дуплексного сканирования ветвей дуги аорты, которым выполнена операция каротидной эндартерэктомии с последующим патоморфологическим исследованием удаленных АСБ на всем их протяжении. АСБ в зависимости от длины разрезали на 4–9 поперечных блоков толщиной 0,3 см, которые заливали в парафин. С каждого парафинового блока делали серийные срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по методу ван Гизона, а также иммуногистохимически с использованием антител к CD34 (выявление кровеносных сосудов), CD68 (оценка общей макрофагальной реакции), CD206 (выделение противовоспалительной M2-фракции макрофагов) и LYVE-1.

Для визуализации иммунопероксидазной реакции использовали систему детекции «Ultravision Quanto Detection System HRP DAB» («Thermo Fisher Scientific») в соответствии с инструкцией следующим образом. Срезы депарафинировали, дегидратировали в ряду спиртов нисходящей концентрации, промывали в дистиллированной воде, обрабатывали раствором UltraVision Peroxide Block («Thermo Fisher Scientific») для инактивации тканевых пероксидаз, после чего демаскировали антиген в цитратном буфере с pH 6 («Abcam») на водяной бане при 80°C в течение 20 мин. После остывания раствора (около 30 мин) препараты выдерживали в трис-буферном солевом растворе (TBS) с добавлением 0,1% раствора Triton x100 («Sigma-Aldrich») в течение 20 мин, блокировали неспецифическое связывание раствором UltraVision Protein Block («Thermo Fisher Scientific») и инкубировали срезы с раствором антител во влажной камере. Использовали кроличьи поликлональные антитела к LYVE-1 («Abcam», разведение 1:200, инкубация при 4°C в течение ночи) и CD206 («Abcam», разведение 1:400, инкубация при 25°C в течение 90 мин), а также мышинные моноклональные антитела к CD34 («Thermo Fisher Scientific», клон QBEnd/10, разведение 1:200, инкубация при 4°C в течение ночи) и CD68 («Cell Marque», клон Kp-1, разведение 1:200, инкубация при 25°C в течение 30 мин). После инкубации с антителами препараты промывали раствором TBST (трис-буфер с NaCl и Твин 20), помещали в раствор усилителя первичных антител Primary Antibody Amplifier Quanto («Thermo Fisher Scientific») на 10 мин, повторно промывали TBST, выдерживали 10 мин в конъюгированной с полимером пероксидазе хрена HRP polymer Quanto («Thermo Fisher Scientific»), промывали в дистиллированной воде, окрашивали в течение 5 мин 3–3-диаминобензидином (DAB) в составе приготовленной согласно инструкции смеси DAB Quanto Substrate и DAB Quanto Chromogen («Thermo Fisher Scientific»), после чего докрасивали гематоксилином.

Окрашенные срезы переводили в цифровую форму с помощью сканеров гистологических препаратов MEKOC Ц-2 («МЕКОС») и Panoramic MIDI II («3DHISTECH Ltd.») при 400-кратном увеличении изображения и анализировали в программах «Aperio ImageScope 12.3.3.5048» («Leica Biosystems») и «CaseViewer» («3DHISTECH Ltd.»). Оценивали плотность расположения LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ, объемную долю атероматоза (%), объемную долю кальцификатов (%), степень выраженности в АСБ пылевидного обызвествления (включая мелкие кальцификаты), свежих и организованных кровоизлияний, а также макрофагальной реакции.

Степень выраженности пылевидного обызвествления и кровоизлияний оценивали полуколичественно по 5-балльной шкале:

- 0 — компонент отсутствует;
- 1 — компонент присутствует в следовых количествах;
- 2 — компонент занимает до 25% площади среза;
- 3 — 25–50% площади среза;
- 4 — более 50% площади среза.

Макрофагальную реакцию также оценивали полуколичественно по 5-балльной шкале:

- 0 — макрофаги отсутствуют или выявляются отдельные клетки;
- 1 — отдельные небольшие скопления клеток;
- 2 — многочисленные небольшие скопления или отдельные среднего размера скопления, занимающие в совокупности до 15% площади среза;
- 3 — многочисленные среднего размера скопления или отдельные крупные скопления, занимающие в совокупности до 30% площади среза;
- 4 — многочисленные крупные скопления, занимающие более 30% площади среза.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Статистическую обработку проводили в программе «Statistica 13.3» («StatSoft Inc.»). Для выявления различий применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, для выявления зависимости — коэффициент корреляции Спирмена. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде: медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль].

Результаты

В результате гистологического исследования 34 АСБ КС выявлено значительное разнообразие степени выраженности в них структурных компонентов. Атероматоз наблюдался в 32 АСБ и составлял 1–49% объема бляшки (27 [10,5; 38]%). Крупные кальцификаты обнаружены в 30 АСБ и занимали 0,2–21% объема бляшки (5,6 [2,5; 13,6]%). В 31 АСБ отмечены мелкие кальцификаты и очаги пылевидного обызвествления, преимущественно небольшого размера. Степень выраженности макрофагальной реакции также варьировала в широких пределах от единичных макрофагов в толще АСБ до массивных скоплений, занимающих более трети площади среза (преобладали небольшие и среднего размера скопления макрофагов в покрышке и по периферии очагов атероматоза). В 12 АСБ выявлено массивное свежее или организующееся кровоизлияние в область атероматоза, причиной 7 из которых стало изъязвление покрышки бляшки. Признаки организован-

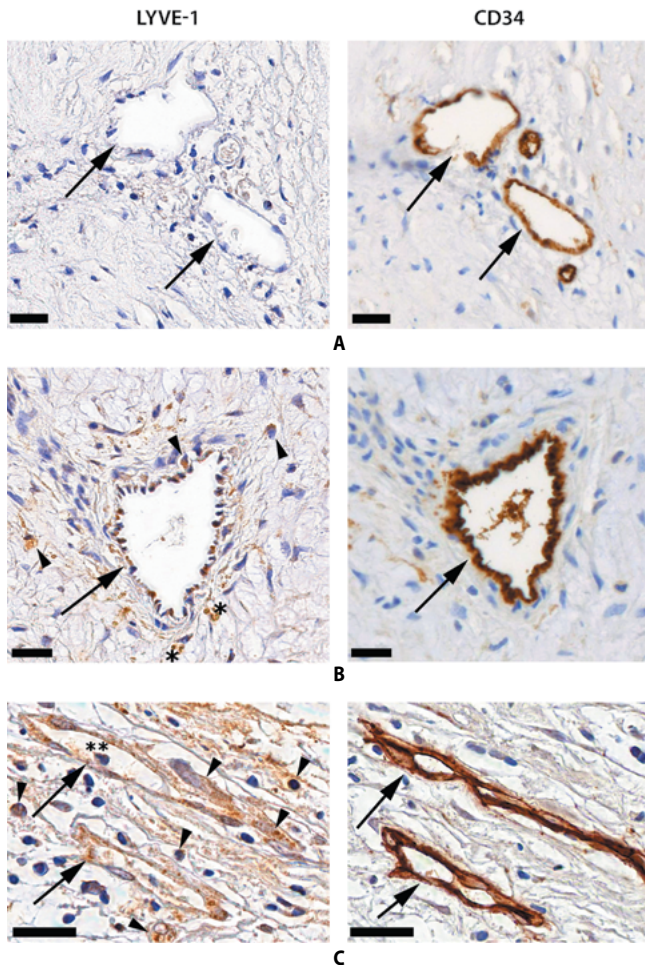


Рис. 1. Экспрессия CD34 и LYVE-1 в эндотелии вновь образованных сосудов АСБ КС.

А — CD34⁺LYVE-1⁺-сосуды (указаны стрелками); В — CD34⁺LYVE-1⁺-сосуд, вокруг которого расположены глыбки гемосидерина (отмечены звездочками) и отдельные макрофаги, также экспрессирующие LYVE-1 (отмечены треугольниками); С — CD34⁺LYVE-1⁺-сосуды (указаны стрелками), расположенные в области скопления макрофагов, также экспрессирующих LYVE-1 (отмечены треугольниками). В просвете одного из сосудов находится макрофаг (отмечен двумя звездочками). Черная линия соответствует 50 мкм

Fig. 1. CD34 and LYVE-1 expression in the endothelium of carotid atherosclerotic plaques-neovessels.

А — CD34⁺LYVE-1⁺ vessels (indicated by arrows); В — CD34⁺LYVE-1⁺ vessel, surrounded by clumps of haemosiderin (marked by asterisks) and individual macrophages, also expressing LYVE-1 (marked by arrowheads); С — CD34⁺LYVE-1⁺ vessels (indicated by arrows), located in an area of macrophage accumulation that also express LYVE-1 (marked by arrowheads). A macrophage (marked by twin asterisks) in one of the vessel lumens. The black line corresponds to 50 µm

ных кровоизлияний (скопления сидерофагов и гемосидерина) отмечены в 21 АСБ. В соответствии с международной классификацией [15], 12 АСБ отнесены к типу VI (осложненные поражения), 14 — к типу V (атероматозные АСБ), 7 — к типу VII (преимущественно кальцинозные АСБ) и 2 — к типу VIII (преимущественно фиброзные АСБ).

Вновь образованные сосуды, экспрессирующие LYVE-1, обнаружены в подавляющем большинстве исследованных АСБ (32 из 34), при этом они демонстрировали фенотип CD34⁺LYVE-1⁺ (рис. 1). В АСБ также обнаруживались CD34⁺LYVE-1⁻-сосуды.

Количество LYVE-1⁺-сосудов варьировало в широких пределах, составляя от 5,7 до 1698 (37,4 [15,3; 76]) в 1 см² бляшки. Характер и интенсивность экспрессии LYVE-1 эндотелиоцитами также была неоднородна: экспрессия была тотальной (все эндотелиоциты вновь образованного сосуда) или частичной (отдельные эндотелиоциты вновь образованного сосуда), интенсивность окраски варьировала от слабой (в том числе следовые количества маркера) до умеренной и интенсивной. Экспрессия LYVE-1 также наблюдалась в отдельных макрофагах.

Значимых различий в плотности расположения LYVE-1⁺-сосудов в АСБ разного типа не обнаружено вне зависимости от характера и интенсивности экспрессии (табл. 1, 2). Также не отмечено значимой взаимосвязи между плотностью расположения LYVE-1⁺-сосудов в АСБ и степенью выраженности в них таких структурных компонентов, как атероматоз, обызвествление и кровоизлияния.

Корреляционный анализ плотности расположения LYVE-1⁺-сосудов и степени выраженности общей макрофагальной реакции в АСБ продемонстрировал, что по мере повышения количества и размера скоплений макрофагов увеличивалось общее количество LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ ($r = 0,37$; $p = 0,03$), причем главным образом сосудов с тотальной слабой экспрессией маркера ($r = 0,4$; $p = 0,02$) (табл. 3). Тотальная экспрессия LYVE-1 в эндотелиоцитах вновь образованных сосудов преобладала в 17 АСБ, тогда как в 15 АСБ чаще встречались сосуды, в которых маркер обнаруживался в отдельных эндотелиоцитах (частичная экспрессия). При этом данные группы АСБ не различались по степени выраженности общей макрофагальной реакции ($p = 0,4$). В то же время в АСБ, в которых преобладали вновь образованные сосуды с тотальной экспрессией LYVE-1 в эндотелиоцитах, было значимо больше противовоспалительной M2-фракции макрофагов (CD206⁺) по сравнению с АСБ, в которых преобладала частичная экспрессия маркера ($p = 0,03$).

LYVE-1⁺-сосуды, как правило, располагались группами различного размера в области скоплений M2-фракции макрофагов, экспрессирующих CD206 и LYVE-1, в особенности сосуды с умеренной и выраженной интенсивностью экспрессии маркера (рис. 2).

Для проверки достоверности данного наблюдения было проведено сопоставление плотности расположения LYVE-1⁺-сосудов в 2 группах бляшек с различным количеством CD206⁺-макрофагов (1 — отдельные клетки/скопления клеток, занимающие до 15% площади среза; 2 — крупные скопления, занимающие более 15% площади среза), который продемонстрировал более высокую плотность расположения LYVE-1⁺-сосудов в АСБ с крупными скоплениями CD206⁺-макрофагов ($p = 0,02$). Дополнительный анализ характера и интенсивности экспрессии LYVE-1 в эндотелии в данных группах АСБ выявил, что формирование больших скоплений CD206⁺-макрофагов сопряжено с повышением общего количества LYVE-1⁺-сосудов с интенсивностью экспрессии выраженной и умеренной степени (вне зависимости от характера экспрессии) ($p = 0,0016$), а также сосудов с тотальной экспрессией LYVE-1 эндотелиоцитами (вне зависимости от интенсивности экспрессии) ($p = 0,005$) (табл. 4).

Проведенный корреляционный анализ также продемонстрировал наличие значимой прямой зависимости между количеством и размером скоплений CD206⁺-клеток в

Таблица 1. Количество АСБ КС разного типа, в которых выявлены вновь образованные LYVE-1⁺-сосуды
Table 1. Number of different types of carotid atherosclerotic plaques in which newly formed LYVE-1⁺ vessels were detected

Показатель Parameter	Тип бляшки Plaque type			
	V (n = 14)	VI (n = 12)	VII (n = 6)	VIII (n = 2)
Присутствие LYVE-1⁺-сосудов в АСБ, всего Presence of LYVE-1 ⁺ vessels in the plaque, total				
выраженная экспрессия strong expression	7	5	2	0
умеренная экспрессия moderate expression	11	11	5	2
слабая экспрессия weak expression	12	12	6	2
Присутствие LYVE-1⁺-сосудов в АСБ, тотальная экспрессия Presence of LYVE-1 ⁺ vessels in the plaque, total expression				
выраженная экспрессия strong expression	6	5	2	0
умеренная экспрессия moderate expression	9	11	5	1
слабая экспрессия weak expression	12	12	5	2
Присутствие LYVE-1⁺-сосудов в АСБ, частичная экспрессия Presence of LYVE-1 ⁺ vessels in the plaque, partial expression				
выраженная экспрессия strong expression	2	1	2	0
умеренная экспрессия moderate expression	9	11	3	2
слабая экспрессия weak expression	12	12	6	2

Таблица 2. Количество LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ КС разного типа (Me [Q1; Q3])
Table 2. Number of LYVE-1⁺ vessels per 1 cm² of carotid atherosclerotic plaque of various types (Me [Q1; Q3])

Показатель Parameter	Тип бляшки Plaque type			
	V (n = 14)	VI (n = 12)	VII (n = 6)	VIII (n = 2)
Общее количество LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ Total number of LYVE-1 ⁺ vessels per 1 cm ² of plaque				
выраженная экспрессия strong expression	0,5 [0; 9,8]	0 [0; 2,8]	0 [0; 8,4]	0
умеренная экспрессия moderate expression	5 [1,2; 38,1]	9,1 [2,4; 19,3]	9 [3,1; 48,4]	1–8,2
слабая экспрессия weak expression	28,4 [7,1; 38,2]	29,7 [13,3; 38,7]	20,8 [7,8; 79,9]	49,2–50,7
Количество LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ, тотальная экспрессия Number of LYVE-1 ⁺ vessels per 1 cm ² of plaque, total expression				
выраженная экспрессия strong expression	0 [0; 8,6]	0 [0; 2,4]	0 [0; 6,3]	0
умеренная экспрессия moderate expression	4 [0; 27,9]	4,9 [1,4; 15,1]	3,5 [2; 46,3]	0–1,6
слабая экспрессия weak expression	8,2 [2,1; 23,3]	6,1 [3,8; 15,2]	9,2 [1,4; 33,7]	6,6–8,6
Количество LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ, частичная экспрессия Number of LYVE-1 ⁺ vessels per 1 cm ² of plaque, partial expression				
выраженная экспрессия strong expression	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 2,1]	0
умеренная экспрессия moderate expression	1,3 [0; 2,8]	1,7 [0,9; 5,1]	1,1 [0; 12,1]	1–6,6
слабая экспрессия weak expression	12,2 [2,4; 25,5]	16,5 [10,6; 28,7]	14,5 [4,3; 25,2]	42,1–42,7

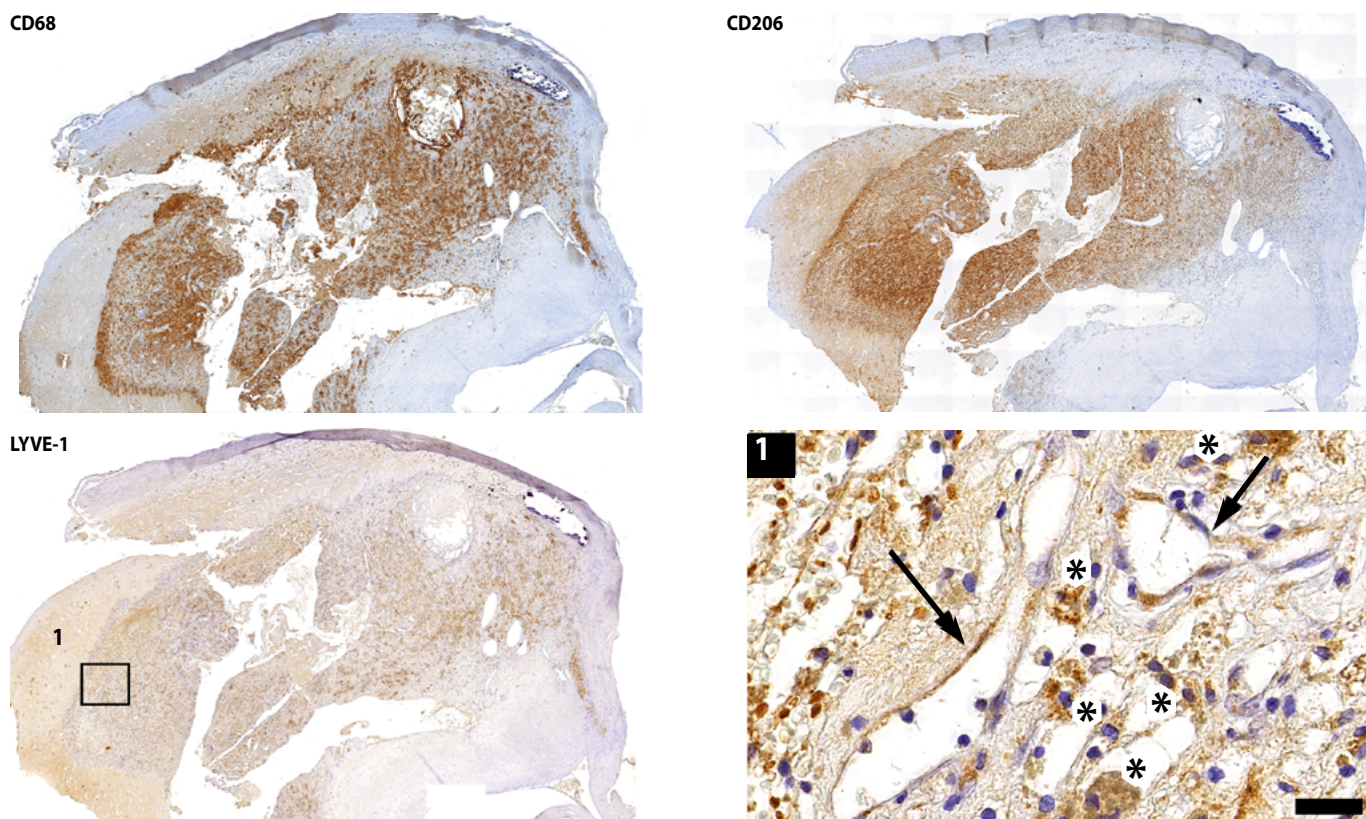


Рис. 2. Вновь образованные LYVE-1⁺-сосуды в АСБ КС, расположенные в области крупного скопления M2-фракции макрофагов (CD68⁺, CD206⁺, LYVE-1⁺). 1 – LYVE-1⁺-сосуды (указаны стрелками) располагаются в области скопления макрофагов, также экспрессирующих LYVE-1 (указаны звездочками). Линия соответствует 20 мкм

Fig. 2. LYVE-1⁺ newly formed vessels in a carotid atherosclerotic plaque located in an area of significant M2 macrophages accumulation (CD68⁺, CD206⁺, LYVE-1⁺). 1 – LYVE-1⁺ vessels (indicated by arrows) are located in a cluster of macrophages that also express LYVE-1 (indicated by asterisks). The line corresponds to 20 μm

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа степени выраженности общей макрофагальной реакции и плотности расположения LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ (n = 34)

Table 3. Results of a correlation analysis between the degree of overall macrophage response and the density of LYVE-1⁺ vessels per 1 cm² of plaque (n = 34)

Показатель Parameter	Степень выраженности общей макрофагальной реакции Degree of overall macrophage response	
	r	p
Общее количество LYVE-1 ⁺ -сосудов в 1 см ² АСБ Total number of LYVE-1 ⁺ vessels per 1 cm ² of plaque	0,37	0,03
Общее количество LYVE-1 ⁺ -сосудов в 1 см ² АСБ, тотальная экспрессия маркера в эндотелиоцитах Total number of LYVE-1 ⁺ vessels per 1 cm ² of plaque, total expression	0,42	0,01
выраженная экспрессия strong expression	0,3	0,08
умеренная экспрессия moderate expression	0,34	0,047
слабая экспрессия weak expression	0,4	0,02
Общее количество LYVE-1 ⁺ -сосудов в 1 см ² АСБ, экспрессия маркера в отдельных эндотелиоцитах Total number of LYVE-1 ⁺ vessels per 1 cm ² of plaque, partial expression (individual endothelial cells)	0,31	0,07
выраженная экспрессия strong expression	0,14	0,44
умеренная экспрессия moderate expression	0,31	0,07
слабая экспрессия weak expression	0,26	0,14

Таблица 4. Плотность расположения LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ в 2 группах бляшек с различным количеством CD206⁺-макрофагов (Me [Q1; Q3])
 Table 4. The density of LYVE-1⁺ vessels per 1 cm² of plaque in 2 groups of plaques with different amounts of CD206⁺ macrophages (Me [Q1; Q3])

Показатель Parameter	Небольшие скопления CD206 ⁺ -макрофагов (n = 16) Small clusters of CD206 ⁺ macrophages (n = 16)	Крупные скопления CD206 ⁺ -макрофагов (n = 18) Large clusters of CD206 ⁺ macrophages (n = 18)	p
Общее количество LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ Total number of LYVE-1 ⁺ vessels per 1 cm ² of plaque			
умеренная и выраженная экспрессия moderate and strong expression	2,9 [0,5; 10,8]	27,2 [3,8; 64,8]	0,0016
выраженная экспрессия significant expression	0 [0; 0,3]	4,6 [0; 14]	0,03
умеренная экспрессия moderate expression	2,9 [0,5; 10,2]	18,5 [3,5; 48,4]	0,006
слабая экспрессия weak expression	25,1 [6,7; 43,6]	31,7 [13,8; 50,4]	0,2
Количество LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ, тотальная экспрессия Number of LYVE-1 ⁺ vessels per 1 cm ² of plaque, total expression			
выраженная экспрессия strong expression	0 [0; 0]	4,2 [0; 14]	0,02
умеренная экспрессия moderate expression	1,8 [0; 4]	17,1 [1,7; 42,9]	0,002
слабая экспрессия weak expression	4,9 [1,4; 11,9]	13,3 [4,3; 33,7]	0,03
Количество LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ, частичная экспрессия Number of LYVE-1 ⁺ vessels per 1 cm ² of plaque, partial expression			
выраженная экспрессия strong expression	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,77
умеренная экспрессия moderate expression	1,1 [0; 2,7]	1,7 [0,8; 7,1]	0,16
слабая экспрессия weak expression	14,1 [4,5; 30]	17,4 [5,6; 28]	0,72

АСБ и общим количеством LYVE-1⁺-сосудов в 1 см² АСБ ($r = 0,47$; $p = 0,005$), а также количеством сосудов с умеренной и/или выраженной экспрессией LYVE-1 в 1 см² АСБ ($r = 0,56$; $p = 0,0006$). Зависимость между плотностью расположения в АСБ сосудов со слабой экспрессией LYVE-1 и количеством CD206⁺-клеток не достигала статистической значимости ($r = 0,3$; $p = 0,08$).

Обсуждение

В проведенном исследовании впервые продемонстрирована экспрессия маркера лимфатического эндотелия LYVE-1 в эндотелиальных клетках вновь образованных сосудов АСБ КС, экспрессирующих CD34 — панэндотелиальный маркер кровеносных микрососудов [16]. В литературе представлены единичные исследования экспрессии LYVE-1 как маркера ЛС в АСБ, в 2 из которых проводилось исследование бляшек КС. В одном из них авторы анализировали наличие ЛС в адвентиции и их взаимосвязь с прогрессированием атеросклероза [5], при этом данные по наличию или отсутствию ЛС в самой АСБ отсутствовали. Во втором исследовании указывалось лишь на наличие ЛС в АСБ [3], при этом данные по коэкспрессии LYVE-1 и CD34, а также по взаимосвязи количества ЛС со структурой АСБ не представлены.

Следует отметить ряд ограничений, имевшихся в проведенном нами исследовании, которые повлияли на возможности интерпретации полученных результатов. В исследовании применялись серийные (последовательные) гистологиче-

ские срезы. Данное обстоятельство позволяет говорить о сочетанной экспрессии двух маркеров в пределах эндотелия одного сосуда, т.к. сопоставлялись соседние участки вновь образованных сосудов, расположенные на расстоянии 5–20 мкм друг от друга. Тем не менее при таком подходе невозможно достоверно оценить, идет ли речь о коэкспрессии маркеров или сочетании в пределах одного эндотелиального пласта фенотипических различных эндотелиоцитов, т.е. о гетерогенности эндотелиального пласта. Кроме того, нельзя говорить о наличии или отсутствии ЛС в АСБ, несмотря на наличие сосудов с тотальной выраженной экспрессией LYVE-1, поскольку анализ экспрессии других маркеров лимфатического эндотелия не проводился, и эндотелиоциты в основном также экспрессировали CD34. При этом данные по коэкспрессии маркеров ограничены, и однозначного объяснения этого явления пока нет.

CD34 преимущественно рассматривается как маркер гемопоэтических стволовых клеток и гемопоэтических клеток-предшественников, однако в последние годы установлено, что он также является общим маркером клеток-предшественников множества типов клеток, включая клетки-предшественники сосудистого эндотелия [17, 18]. CD34 в норме экспрессируется с некоторой гетерогенностью эндотелиальными клетками кровеносных сосудов в большинстве сосудистых бассейнов и широко применяется в качестве панэндотелиального маркера микрососудистого русла, поскольку отсутствует в эндотелии ЛС и большинства крупных кровеносных сосудов [19]. Поэтому сочетан-

ная экспрессия CD34 и LYVE-1 является, скорее, исключением, чем правилом, у взрослых людей. Хотя структура рецептора хорошо охарактеризована, о его функциях относительно мало что известно. На данный момент установлено, что CD34 участвует в межклеточной адгезии, посредством которой может регулировать пролиферацию и дифференцировку клеток [17, 18]. В этой связи сочетанная экспрессия CD34 и LYVE-1 может быть связана с активацией лимфангиогенеза в АСБ.

С появлением специфических маркеров лимфатического эндотелия понимание механизмов лимфангиогенеза значительно улучшилось, хотя на текущий момент сильно уступает накопленным данным по ангиогенезу. Большинство проведенных исследований в основном касаются формирования лимфатической системы во время эмбрионального развития, тогда как механизмы формирования и источники новых ЛС в постнатальном периоде остаются во многом слабо изученными и основанными в большей степени на экстраполяции результатов исследований эмбрионального развития. На текущий момент считается, что формирование новых ЛС в постнатальном периоде может происходить путем лимфангиогенеза (формирование новых ЛС из предсуществующих лимфатических или кровеносных сосудов путем ремоделирования и пролиферации клеток), а также лимфоваскулогенеза (формирование *de novo* посредством стволовых клеток-предшественников лимфатического эндотелия), при этом лимфангиогенез считается основным путем формирования новых ЛС как в эмбриональном, так и в постнатальном периодах [14]. Общеизвестным основным источником лимфатического эндотелия и ЛС в эмбриональном периоде является эндотелий вен [14]. Возможность формирования новых ЛС в постнатальном периоде из эндотелия кровеносных сосудов также не исключается. В подтверждение этому в исследованиях *in vitro* продемонстрирована возможность трансдифференцировки эндотелия кровеносных сосудов в лимфатические эндотелиальные клетки (ЛЭК), а также восстановление исходного фенотипа после прекращения воздействия стимула [20].

В последние годы появляется все больше доказательств того, что коэкспрессия CD34 и LYVE-1 в эндотелии может быть связана с образованием новых ЛС или активацией лимфангиогенной программы в эндотелиоцитах кровеносных сосудов. Так, экспрессия CD34 некоторыми популяциями ЛЭК впервые была продемонстрирована в ультраструктурных иммуноморфологических исследованиях, и авторы выдвинули гипотезу, что CD34 в данном случае может играть роль в миграции и образовании трубчатых структур ЛЭК [21]. Также получены многочисленные свидетельства экспрессии CD34 в ЛЭК различных опухолей на фоне активного лимфангиогенеза [19, 22].

Другим возможным источником лимфатического эндотелия при лимфангиогенезе может быть привлечение и встраивание в стенку микрососуда клеток-предшественников, которые способны дифференцироваться в ЛЭК [23, 24], экспрессирующие как сосудистые, так и лимфатические специфические маркеры [25]. По данным литературы, коэкспрессию LYVE-1 и CD34 также можно рассматривать как маркер гемопоэтических стволовых клеток кровеносных сосудов и как маркер промежуточной стадии дифференцировки стволовых клеток в ЛЭК [24, 25].

Третьим возможным источником LYVE-1⁺-клеток в эндотелии вновь образованных сосудов могут быть макро-

фаги, как правило, в большом количестве присутствующие в АСБ. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что моноциты и макрофаги способны при определенных условиях трансдифференцироваться в эндотелиоциты и встраиваться в стенку формирующегося сосуда [26–28], в том числе макрофаги, экспрессирующие LYVE-1 [28]. В проведенном исследовании LYVE-1⁺-сосуды, как правило, были окружены макрофагами, также экспрессирующими LYVE-1 (противовоспалительная M2-фракция макрофагов [10, 12]), что свидетельствует о возможности реализации такого механизма появления LYVE-1⁺-эндотелиоцитов в сосудах АСБ.

Таким образом, источник LYVE-1⁺-эндотелиоцитов, причина активации экспрессии и функциональное значение рецептора во вновь образованных сосудах АСБ КС остаются не вполне понятными. Появление «гибридных» сосудов в АСБ, имеющих смешанный ангио/лимфангиогенный фенотип, может свидетельствовать об активации лимфангиогенной программы в эндотелиоцитах и начале лимфангиогенеза, источником которого являются вновь образованные сосуды, но в то же время может представлять собой характерный признак сосудистого русла АСБ в областях активного репаративного процесса, где LYVE-1, который может располагаться на аблюминальной поверхности эндотелиоцитов, может опосредовать попадание воспалительных клеток в просвет сосуда и удаление их из ткани, связывать провоспалительные интерлейкины и факторы роста, а также регулировать воспалительную реакцию.

Как известно, подавляющее большинство вновь образованных сосудов в АСБ имеют профиль, очень сходный с таковым ЛС: они состоят из одного слоя эндотелиоцитов, как правило, не имеют базальной мембраны или она является прерывистой, межэндотелиальные контакты не плотные, между эндотелиоцитами зачастую имеются щели, отсутствует слой перicyтов [29, 30]. Все эти признаки характерны и для лимфатических капилляров [2]. Тем не менее во многих исследованиях для идентификации кровеносных сосудов в АСБ использовали антитела к CD31 — рецептору, который также может присутствовать и в ЛЭК [31], при этом оценки экспрессии специфических маркеров ЛЭК не проводилось.

Учитывая функцию ЛС, логично было бы ожидать большего количества лимфатических или LYVE-1⁺-сосудов в более стабильных АСБ, однако нами не обнаружено различий в плотности расположения LYVE-1⁺-сосудов в бляшках различных типов, а также в зависимости от выраженности в них различных структурных компонентов, за исключением макрофагальной реакции. Это может быть связано с небольшим объемом выборки (34 бляшки, 2–14 бляшек в каждой группе), а также с подавлением экспрессии LYVE-1 или редукцией лимфатической сети после реализации своей функции, что было продемонстрировано на мышинной модели повреждения роговицы [32]. Редукция лимфатической сети АСБ также может объясниться ранее полученными столь неоднозначными результатами исследований ЛС в АСБ.

Выявленная нами слабая корреляция между общей макрофагальной реакцией и плотностью расположения в бляшке LYVE-1⁺-сосудов может быть связана с гетерогенной популяцией макрофагов в АСБ и различным соотношением в них про- и противовоспалительных фракций. С учетом предполагаемого активного участия ЛС в репаративных

процессах при атеросклерозе вполне закономерно ожидать наличие взаимосвязи экспрессии LYVE-1 в эндотелии вновь образованных сосудов АСБ с выраженностью в ней инфильтрации именно противовоспалительной фракцией макрофагов, так называемыми «репаративными» макрофагами, что подтвердилось в проведенном исследовании. Нами была обнаружена прямая зависимость между плотностью расположения в АСБ LYVE-1⁺-сосудов, в особенности сосудов с выраженной и умеренной интенсивностью экспрессии маркера, и количеством и размером скоплений противовоспалительной M2-фракции макрофагов (CD206⁺), которые, согласно литературным данным [33, 34], способствуют репарации ткани и замедляют прогрессирование атеросклероза. Влияние различных фракций макрофагов на неоваскуляризацию исследовано главным образом в аспекте онкологических заболеваний, где продемонстрировано, что противовоспалительные M2-макрофаги усиливают лимфангиогенез различными путями, в том числе посредством продукции соответствующих факторов роста и ремоделирования матрикса [35]. Кроме того, на модели повреждения роговицы показано, что инфильтрация ткани макрофагами, в особенности

M2-фракцией, является обязательным условием активации лимфангиогенеза, поддержания эффективного лимфангиогенного ответа и функционирования ЛС [32].

Заключение

Впервые в эндотелии вновь образованных сосудов АСБ КС продемонстрирована сочетанная экспрессия маркера лимфатического эндотелия LYVE-1 и панэндотелиального маркера кровеносных микрососудов CD34. Плотность расположения LYVE-1⁺-сосудов в бляшках не зависела от объемной доли атероматоза, степени выраженности обызвествления или кровоизлияний и не различалась в разных типах бляшек. Тем не менее отмеченная преимущественная локализация сосудов с умеренной и выраженной экспрессией LYVE-1 в областях скопления противовоспалительной M2-фракции макрофагов (CD206⁺), а также прямая зависимость между плотностью расположения LYVE-1⁺-сосудов и количеством CD206⁺-клеток в бляшках может указывать на связь экспрессии LYVE-1 в эндотелии вновь образованных сосудов с репаративными процессами в бляшке, что требует дополнительного изучения.

Список литературы

- Lemole G.M.Sr. The role of lymphstasis in atherogenesis revisited. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 2029. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.093. PMID: 27106458.
- Zheng Z., Ren K., Peng X. et al. Lymphatic vessels: a potential approach to the treatment of atherosclerosis? *Lymphat Res Biol* 2018; 16: 498–506. DOI: 10.1089/lrb.2018.0015. PMID: 30272526.
- Kutkut I., Meens M.J., Mckee T.A. et al. Lymphatic vessels: an emerging actor in atherosclerotic plaque development. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 100–108. DOI: 10.1111/eci.12372. PMID: 25388153.
- Csányi G., Singla B. Arterial lymphatics in atherosclerosis: old questions, new insights, and remaining challenges. *J Clin Med* 2019; 8: 495. DOI: 10.3390/jcm8040495. PMID: 30979062.
- Drozd K., Janczak D., Dziegiel P. et al. Adventitial lymphatics of internal carotid artery in healthy and atherosclerotic vessels. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 433–436. DOI: 10.2478/v10042-008-0083-7. PMID: 19141394.
- Drozd K., Janczak D., Dziegiel P. et al. Adventitial lymphatics and atherosclerosis. *Lymphology* 2012; 45: 26–33. PMID: 22768470.
- Kholová I., Dragneva G., Čermáková P. et al. Lymphatic vasculature is increased in heart valves, ischaemic and inflamed hearts and in cholesterol-rich and calcified atherosclerotic lesions. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 487–497. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02431.x. PMID: 21128936.
- Eliska O., Eliskova M., Miller A.J. The absence of lymphatics in normal and atherosclerotic coronary arteries in man: a morphologic study. *Lymphology* 2006; 39: 76–83. PMID: 16910098.
- Banerji S., Ni J., Wang S.X. et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 1999; 144: 789–801. DOI: 10.1083/jcb.144.4.789. PMID: 10037799.
- Jackson D.G. Hyaluronan in the lymphatics: the key role of the hyaluronan receptor LYVE-1 in leucocyte trafficking. *Matrix Biol* 2019; 78–79: 219–235. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.02.001. PMID: 29425695.
- Wróbel T., Dziegiel P., Mazur G. et al. LYVE-1 expression on high endothelial venules (HEVs) of lymph nodes. *Lymphology* 2005; 38: 107–110. PMID: 16353487.
- Schledzewski K., Falkowski M., Moldenhauer G. et al. Lymphatic endothelium-specific hyaluronan receptor LYVE-1 is expressed by stabilin-1+, F4/80+, CD11b⁺ macrophages in malignant tumours and wound healing tissue in vivo and in bone marrow cultures in vitro: Implications for the assessment of lymphangiogen. *J Pathol* 2006; 209: 67–77. DOI: 10.1002/path.1942. PMID: 16482496.
- Krolikoski M., Monslow J., Puré E. The CD44-HA axis and inflammation in atherosclerosis: a temporal perspective. *Matrix Biol* 2019; 78–79: 201–218. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.05.007. PMID: 29792915.
- Escobedo N., Oliver G. Lymphangiogenesis: origin, specification, and cell fate determination. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2016; 32: 677–691. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-111315-124944. PMID: 27298093.
- Stary H.C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1177–1178. DOI: 10.1161/01.ATV.20.5.1177. PMID: 10807728.
- Baumhueter S., Dybdal N., Kyle C., Lasky L.A. Global vascular expression of murine CD34, a sialomucin-like endothelial ligand for L-selectin. *Blood* 1994;

References

- Lemole G.M.Sr. The role of lymphstasis in atherogenesis revisited. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 2029. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.093. PMID: 27106458.
- Zheng Z., Ren K., Peng X. et al. Lymphatic vessels: a potential approach to the treatment of atherosclerosis? *Lymphat Res Biol* 2018; 16: 498–506. DOI: 10.1089/lrb.2018.0015. PMID: 30272526.
- Kutkut I., Meens M.J., Mckee T.A. et al. Lymphatic vessels: an emerging actor in atherosclerotic plaque development. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 100–108. DOI: 10.1111/eci.12372. PMID: 25388153.
- Csányi G., Singla B. Arterial lymphatics in atherosclerosis: old questions, new insights, and remaining challenges. *J Clin Med* 2019; 8: 495. DOI: 10.3390/jcm8040495. PMID: 30979062.
- Drozd K., Janczak D., Dziegiel P. et al. Adventitial lymphatics of internal carotid artery in healthy and atherosclerotic vessels. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 433–436. DOI: 10.2478/v10042-008-0083-7. PMID: 19141394.
- Drozd K., Janczak D., Dziegiel P. et al. Adventitial lymphatics and atherosclerosis. *Lymphology* 2012; 45: 26–33. PMID: 22768470.
- Kholová I., Dragneva G., Čermáková P. et al. Lymphatic vasculature is increased in heart valves, ischaemic and inflamed hearts and in cholesterol-rich and calcified atherosclerotic lesions. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 487–497. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02431.x. PMID: 21128936.
- Eliska O., Eliskova M., Miller A.J. The absence of lymphatics in normal and atherosclerotic coronary arteries in man: a morphologic study. *Lymphology* 2006; 39: 76–83. PMID: 16910098.
- Banerji S., Ni J., Wang S.X. et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 1999; 144: 789–801. DOI: 10.1083/jcb.144.4.789. PMID: 10037799.
- Jackson D.G. Hyaluronan in the lymphatics: the key role of the hyaluronan receptor LYVE-1 in leucocyte trafficking. *Matrix Biol* 2019; 78–79: 219–235. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.02.001. PMID: 29425695.
- Wróbel T., Dziegiel P., Mazur G. et al. LYVE-1 expression on high endothelial venules (HEVs) of lymph nodes. *Lymphology* 2005; 38: 107–110. PMID: 16353487.
- Schledzewski K., Falkowski M., Moldenhauer G. et al. Lymphatic endothelium-specific hyaluronan receptor LYVE-1 is expressed by stabilin-1+, F4/80+, CD11b⁺ macrophages in malignant tumours and wound healing tissue in vivo and in bone marrow cultures in vitro: Implications for the assessment of lymphangiogen. *J Pathol* 2006; 209: 67–77. DOI: 10.1002/path.1942. PMID: 16482496.
- Krolikoski M., Monslow J., Puré E. The CD44-HA axis and inflammation in atherosclerosis: a temporal perspective. *Matrix Biol* 2019; 78–79: 201–218. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.05.007. PMID: 29792915.
- Escobedo N., Oliver G. Lymphangiogenesis: origin, specification, and cell fate determination. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2016; 32: 677–691. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-111315-124944. PMID: 27298093.
- Stary H.C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1177–1178. DOI: 10.1161/01.ATV.20.5.1177. PMID: 10807728.
- Baumhueter S., Dybdal N., Kyle C., Lasky L.A. Global vascular expression of murine CD34, a sialomucin-like endothelial ligand for L-selectin. *Blood* 1994;

84: 2554–2565. DOI: 10.1182/blood.v84.8.2554.bloodjournal8482554. PMID: 7522633.

17. Shi Q., VandeBerg J.L. Experimental approaches to derive CD34+ progenitors from human and nonhuman primate embryonic stem cells. *Am J Stem Cells* 2015; 4: 32–37. PMID: 25973329.

18. Sidney L.E., Branch M.J., Dunphy S.E. et al. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. *Stem Cells* 2014; 32: 1380–1389. DOI: 10.1002/stem.1661. PMID: 24497003.

19. Fiedler U., Christian S., Koidl S. et al. The sialomucin CD34 is a marker of lymphatic endothelial cells in human tumors. *Am J Pathol* 2006; 168: 1045–1053. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050554. PMID: 16507917.

20. Hong Y.-K., Harvey N., Noh Y.-H. et al. Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn* 2002; 225: 351–357. DOI: 10.1002/dvdy.10163. PMID: 12412020.

21. Sauter B., Foedinger D., Sterniczky B. et al. Immunoelectron microscopic characterization of human dermal lymphatic microvascular endothelial cells. Differential expression of CD31, CD34, and type IV collagen with lymphatic endothelial cells vs blood capillary endothelial cells in normal human skin, lymphangioma, and hemangioma in situ. *J Histochem Cytochem* 1998; 46: 165–176. DOI: 10.1177/002215549804600205. PMID: 9446823.

22. Meng F.-W., Liu F.-S., Liu W.-H. et al. Formation of new lymphatic vessels in glioma: an immunohistochemical analysis. *Neuropathology* 2020; 40: 215–223. DOI: 10.1111/neup.12625. PMID: 31960509.

23. Zhang H.-F., Wang Y.-L., Tan Y.-Z. et al. Enhancement of cardiac lymphangiogenesis by transplantation of CD34+VEGFR-3+ endothelial progenitor cells and sustained release of VEGF-C. *Basic Res Cardiol* 2019; 114: 43. DOI: 10.1007/s00395-019-0752-z. PMID: 31587086.

24. Meng F.-W., Gao Z.-L., Li L. et al. Reconstruction of lymphatic vessels in the mouse tail after cupping therapy. *Folia Morphol (Warsz)* 2020; 79: 98–104. DOI: 10.5603/FM.a2019.0044. PMID: 30993665.

25. Salven P., Mustjoki S., Alitalo R. et al. VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells. *Blood* 2003; 101: 168–172. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0755. PMID: 12393704.

26. Schmeisser A., Garlich C.D., Zhang H. et al. Monocytes coexpress endothelial and macrophagocytic lineage markers and form cord-like structures in Matrigel under angiogenic conditions. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 671–680. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00270-4. PMID: 11166280.

27. Cursiefen C., Chen L., Borges L.P. et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004; 113: 1040–1050. DOI: 10.1172/JCI20465. PMID: 15057311.

28. Attout T., Hoerauf A., Dénécé G. et al. Lymphatic vascularisation and involvement of Lyve-1+ macrophages in the human Onchocerca nodule. *PLoS One* 2009; 4: e8234. DOI: 10.1371/journal.pone.0008234. PMID: 20011036.

29. Dunmore B.J., McCarthy M.J., Naylor A.R., Brindle N.P.J. Carotid plaque instability and ischemic symptoms are linked to immaturity of microvessels within plaques. *J Vasc Surg* 2007; 45: 155–159. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.08.072. PMID: 17210401.

30. Sluimer J.C., Kolodgie F.D., Bijnens A.P.J.J. et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions. Relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1517–1527. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.056. PMID: 19389562.

31. Torzicky M., Viznerova P., Richter S. et al. Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM-1/CD31) and CD99 are critical in lymphatic transmigration of human dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1149–1157. DOI: 10.1038/jid.2011.420. PMID: 22189791.

32. Kiesewetter A., Cursiefen C., Eming S.A., Hos D. Phase-specific functions of macrophages determine injury-mediated corneal hem- and lymphangiogenesis. *Sci Rep* 2019; 9: 308. DOI: 10.1038/s41598-018-36526-6. PMID: 30670724.

33. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки* 2016; 11(1): 9–17.

34. de Gaetano M., Crean D., Barry M., Belton O. M1- and M2-Type macrophage responses are predictive of adverse outcomes in human atherosclerosis. *Front Immunol* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00275. PMID: 27486460.

35. Bieniasz-Krzywiec P., Martín-Pérez R., Ehling M. et al. Podoplanin-expressing macrophages promote lymphangiogenesis and lymphoinvasion in breast cancer. *Cell Metab* 2019; 30: 917–936.e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.07.015. PMID: 31447322.

Информация об авторах

Евдокименко Анна Николаевна — к.м.н., с.н.с. лаб. нейроморфологии отдела исследования мозга, учёный секретарь ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Куличенкова Ксения Николаевна — м.н.с. лаб. клинической и функциональной нейробиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Гулевская Татьяна Сергеевна — д.м.н., проф., г.н.с. лаб. нейроморфологии отдела исследования мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

84: 2554–2565. DOI: 10.1182/blood.v84.8.2554.bloodjournal8482554. PMID: 7522633.

17. Shi Q., VandeBerg J.L. Experimental approaches to derive CD34+ progenitors from human and nonhuman primate embryonic stem cells. *Am J Stem Cells* 2015; 4: 32–37. PMID: 25973329.

18. Sidney L.E., Branch M.J., Dunphy S.E. et al. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. *Stem Cells* 2014; 32: 1380–1389. DOI: 10.1002/stem.1661. PMID: 24497003.

19. Fiedler U., Christian S., Koidl S. et al. The sialomucin CD34 is a marker of lymphatic endothelial cells in human tumors. *Am J Pathol* 2006; 168: 1045–1053. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050554. PMID: 16507917.

20. Hong Y.-K., Harvey N., Noh Y.-H. et al. Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn* 2002; 225: 351–357. DOI: 10.1002/dvdy.10163. PMID: 12412020.

21. Sauter B., Foedinger D., Sterniczky B. et al. Immunoelectron microscopic characterization of human dermal lymphatic microvascular endothelial cells. Differential expression of CD31, CD34, and type IV collagen with lymphatic endothelial cells vs blood capillary endothelial cells in normal human skin, lymphangioma, and hemangioma in situ. *J Histochem Cytochem* 1998; 46: 165–176. DOI: 10.1177/002215549804600205. PMID: 9446823.

22. Meng F.-W., Liu F.-S., Liu W.-H. et al. Formation of new lymphatic vessels in glioma: an immunohistochemical analysis. *Neuropathology* 2020; 40: 215–223. DOI: 10.1111/neup.12625. PMID: 31960509.

23. Zhang H.-F., Wang Y.-L., Tan Y.-Z. et al. Enhancement of cardiac lymphangiogenesis by transplantation of CD34+VEGFR-3+ endothelial progenitor cells and sustained release of VEGF-C. *Basic Res Cardiol* 2019; 114: 43. DOI: 10.1007/s00395-019-0752-z. PMID: 31587086.

24. Meng F.-W., Gao Z.-L., Li L. et al. Reconstruction of lymphatic vessels in the mouse tail after cupping therapy. *Folia Morphol (Warsz)* 2020; 79: 98–104. DOI: 10.5603/FM.a2019.0044. PMID: 30993665.

25. Salven P., Mustjoki S., Alitalo R. et al. VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells. *Blood* 2003; 101: 168–172. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0755. PMID: 12393704.

26. Schmeisser A., Garlich C.D., Zhang H. et al. Monocytes coexpress endothelial and macrophagocytic lineage markers and form cord-like structures in Matrigel under angiogenic conditions. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 671–680. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00270-4. PMID: 11166280.

27. Cursiefen C., Chen L., Borges L.P. et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004; 113: 1040–1050. DOI: 10.1172/JCI20465. PMID: 15057311.

28. Attout T., Hoerauf A., Dénécé G. et al. Lymphatic vascularisation and involvement of Lyve-1+ macrophages in the human Onchocerca nodule. *PLoS One* 2009; 4: e8234. DOI: 10.1371/journal.pone.0008234. PMID: 20011036.

29. Dunmore B.J., McCarthy M.J., Naylor A.R., Brindle N.P.J. Carotid plaque instability and ischemic symptoms are linked to immaturity of microvessels within plaques. *J Vasc Surg* 2007; 45: 155–159. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.08.072. PMID: 17210401.

30. Sluimer J.C., Kolodgie F.D., Bijnens A.P.J.J. et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions. Relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1517–1527. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.056. PMID: 19389562.

31. Torzicky M., Viznerova P., Richter S. et al. Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM-1/CD31) and CD99 are critical in lymphatic transmigration of human dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1149–1157. DOI: 10.1038/jid.2011.420. PMID: 22189791.

32. Kiesewetter A., Cursiefen C., Eming S.A., Hos D. Phase-specific functions of macrophages determine injury-mediated corneal hem- and lymphangiogenesis. *Sci Rep* 2019; 9: 308. DOI: 10.1038/s41598-018-36526-6. PMID: 30670724.

33. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Мильякова М.Н. [Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials]. *Geny i клетки* 2016; 11(1): 9–17. (In Russ.)

34. de Gaetano M., Crean D., Barry M., Belton O. M1- and M2-Type macrophage responses are predictive of adverse outcomes in human atherosclerosis. *Front Immunol* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00275. PMID: 27486460.

35. Bieniasz-Krzywiec P., Martín-Pérez R., Ehling M. et al. Podoplanin-expressing macrophages promote lymphangiogenesis and lymphoinvasion in breast cancer. *Cell Metab* 2019; 30: 917–936.e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.07.015. PMID: 31447322.

Information about the authors

Anna N. Evdokimenko — PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of neuromorphology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Ksenia N. Kulichenkova — junior researcher, Laboratory of neuromorphology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Tatiana S. Gulevskaya — D. Sci. (Med.), Professor, chief researcher, Laboratory of neuromorphology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Расширение горизонтов антиагрегантной терапии. Пилотное исследование антиагрегационных свойств нового средства тропанового ряда

Р.С. Мирзоян¹, А.А. Шабалина², Т.С. Ганьшина¹, И.Н. Курдюмов¹, А.И. Турилова¹, Л.М. Косточка¹,
А.В. Козлов², В.А. Аннушкин², А.А. Корнилова², М.М. Танашян²

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

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. В статье обсуждаются вопросы поиска новых высокоэффективных фармакологических средств для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний.

Цель — изучить влияние производного ацилгидразона тропана на индивидуальную агрегационную чувствительность тромбоцитов в исследованиях *in vitro*.

Результаты. Представлены результаты пилотного исследования влияния нового производного ацилгидразона тропана — ацилгидразон (2,3,4-триметокси-N'-(8-метил-8-азабицикло [3.2.1.] октан-3-илиден) бензогидразид гидрохлорида — на агрегационные свойства тромбоцитов *in vitro* у здоровых добровольцев и у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией.

Заключение. Исследуемое соединение в двух концентрациях, эквивалентных дозам 10 и 100 мг/кг внутривенно *in vivo*, обладает выраженной способностью подавлять агрегационные свойства тромбоцитов и превосходит по данному виду активности препарат сравнения — ацетилсалициловую кислоту, используемую в клинической практике в качестве антиагреганта.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; производное ацилгидразона тропана; агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота.

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: 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8. ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». E-mail: cerebropharm@mail.ru. Мирзоян Р.С.

Для цитирования: Мирзоян Р.С., Шабалина А.А., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Косточка Л.М., Козлов А.В., Аннушкин В.А., Корнилова А.А., Танашян М.М. Расширение горизонтов антиагрегантной терапии. Пилотное исследование антиагрегационных свойств нового средства тропанового ряда. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 53–59.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.7

Поступила 11.03.2020 / Принята в печать 27.04.2020

Expanding the horizons of antiplatelet therapy. A pilot study of the antiplatelet properties of a new tropane alkaloid

Ruben S. Mirzoyan¹, Alla A. Shabalina², Tamara S. Gan'shina¹, Il'ya N. Kurdyumov¹, Antonina I. Turilova¹,
Leonid M. Kostochka¹, Anton V. Kozlov², Vladislav A. Annushkin², Anastasia A. Kornilova², Marine M. Tanashyan²

¹Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. The article discusses the search for new and highly effective drugs for the prevention and treatment of cerebrovascular disease. The aim was to examine the effect of the acyl hydrazone tropane derivative on individual platelet aggregation (PA) sensitivity in *in vitro* studies.

Results. We present the results of a pilot study on the effect of a new acyl hydrazone tropane derivative — acyl hydrazone (2,3,4-trimethoxy-N'-(8-methyl-8-azabicyclo [3.2.1.] octane-3-ylidene) benzohydrazide hydrochloride on PA properties *in vitro* in healthy volunteers and in patients with chronic cerebrovascular disease.

Conclusion. The studied compound has a pronounced ability to suppress PA when administered intravenously *in vivo* in two concentrations, equivalent to doses of 10 and 100 mg/kg, and its effect is superior to the comparator acetylsalicylic acid, which is used in clinical practice as an antiplatelet drug.

Keywords: cerebrovascular disease; tropane acyl hydrazone derivative; platelet aggregation; acetylsalicylic acid.

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: 125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya str., 8. Research Zakusov Institute of Pharmacology. E-mail: cerebropharm@mail.ru. Mirzoian R.S.

For citation: Mirzoian R.S., Shabalina A.A., Gan'shina T.S., Kurdyumov I.N., Turilova A.I., Kostochka L.M., Kozlov A.V., Annushkin V.A., Kornilova A.A., Tanashyan M.M. [Expanding the horizons of antiplatelet therapy. A pilot study of the antiplatelet properties of a new tropane alkaloid]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 53–59. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.7

Received 11.03.2020 / Accepted 27.04.2020

Введение

В настоящее время антитромботическая, и в первую очередь антиагрегантная терапия является основой лечения и профилактики прогрессирования сердечно-сосудистых и cerebrovasкулярных заболеваний и их тромботических осложнений [1]. Однако проблема резистентности к антиагрегантным препаратам, прежде всего к одному из самых широко распространенных — ацетилсалициловой кислоте (АСК), является фундаментальной и создает предпосылки для поиска новых средств, обладающими антиагрегантными свойствами [2].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» было синтезировано и изучено новое средство с cerebrovasкулярной антисеротониновой активностью для лечения мигрени — производное ацилгидразона тропана ацилгидразон (2,3,4-триметокси-N'-(8-метил-8-азабicyclo [3.2.1.] октан-3-илиден) бензогидразид гидрохлорида) (ЛК-933) [3]. Показано, что ЛК-933 в дозе 10 мг/кг внутривенно значительно угнетает реакции локального мозгового кровотока, снижает церебральный ангиоспазм и артериальное давление, вызванные агонистом 5HT_{2B/2C}-рецепторов — метаклорфенилпиперазином, т.е. обладает антисеротониновой cerebrovasкулярной активностью. По выраженности эффекта он не уступает известному препарату тропоксину, но менее токсичен и превосходит его по продолжительности антисеротонинового действия. Вместе с тем ЛК-933, в отличие от тропоксина, проявляет отчетливую анксиолитическую активность в тесте приподнятого крестообразного лабиринта у мышей [3–6].

Принимая во внимание участвовавшие случаи описания резистентности к известным антиагрегантным препаратам, с одной стороны, и коморбидность мигрени и cerebrovasкулярных расстройств — с другой, представляется важным изучить антиагрегационную активность ЛК-933.

Целью данного исследования явилось изучение влияния производного ацилгидразона тропана ЛК-933 на индивидуальную агрегационную чувствительность тромбоцитов в исследованиях *in vitro* у здоровых добровольцев и у пациентов с хронической cerebrovasкулярной патологией.

Материалы и методы

С целью исследования влияния соединения ЛК-933 на агрегационные свойства тромбоцитов *in vitro* в условиях

нормально функционирующего тромбоцитарного звена системы гемостаза и в условиях его нарушения при хронической ишемии мозга были использованы образцы крови принципиально разных групп лиц: 36 молодых здоровых добровольцев (средний возраст 34,5 ± 8,0 года) и 75 пациентов (средний возраст 61,4 ± 7,0 года) с проявлениями хронической cerebrovasкулярной патологии (ХЦВП), находившихся на лечении в Научном центре неврологии.

Проводился общесоматический и неврологический осмотр всех пациентов. Для уточнения диагноза и характера повреждения мозга пациентам с ХЦВП назначали магнитно-резонансное исследование головного мозга на томографе «Siemens 1,5 Т». О состоянии магистральных артерий головы и интракраниальных артерий для исключения гемодинамически значимого стеноза судили по данным дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием на приборе «ToshibaViamo». У всех пациентов с ХЦВП выявлена артериальная гипертония: I степени — у 11 (15%), II степени — у 39 (52%), III степени — у 25 (33%).

Также критерием включения в одобренное локальным этическим комитетом исследование являлось отсутствие приема препаратов с антиагрегантным механизмом действия в течение как минимум последних 2 нед. У всех пациентов было получено информированное согласие.

Образцы крови для исследования были получены при кубитальной венопункции в утренние часы, натощак, с использованием вакуумных пробирок с 3,8% цитратом натрия. Исследование биоматериала проводили в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой Научного центра неврологии.

Обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) получали центрифугированием цитратной крови в течение 10 мин при 800 об/мин, бедную тромбоцитами плазму (БТП) — центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин. Время регистрации агрегации тромбоцитов (АТ) составляло 10 мин. Результаты АТ (в %) показывают степень светопропускания плазмы после добавления к ней индуктора агрегации. БТП принимается за 100%, ОТП — за 0%.

АТ определяли по стандартной схеме на лазерном агрегометре «Биола» турбодиметрическим методом [8, 9]. Для исследования базового уровня АТ в измерительную кювету с образцом добавляли индуктор — адреналин или АДФ

в конечных концентрациях 2,5 мкг/мл (Адр-АТ) и 10^{-6} М (АДФ-АТ) [8, 10]. Измерение проводили при 37°C и перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 900 об/мин.

Для оценки эффективности влияния ЛК-933 на АТ в кювету с образцом ОТП добавляли соединение и инкубировали 10 мин при 37°C, после чего добавляли индуктор (АДФ или адреналин) и проводили измерение АТ при тех же условиях. Как эффективное ингибирование АТ под действием препарата в исследованиях *in vitro* принимали снижение АТ относительно базового уровня (под действием индуктора без добавления соединения) на 50% и более. Снижение АТ относительно базового уровня менее чем на 50% или ее увеличение (инвертная реакция) принимали за отсутствие или недостаточность эффекта соединения, что свидетельствовало о наличии лабораторной фармакорезистентности [2].

Активность соединения изучена в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК), которая широко применяется в качестве антиагреганта [12–14].

Добавляемое количество соединений *in vitro* к исследуемому образцу ОТП рассчитано, исходя из применяемых дозировок *in vivo*: 100 мг/кг для ЛК-933 и 75 мг/кг для АСК.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 8.0» («StatSoft Inc.»). Данные представлены как среднее (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Количественные показатели сравнивали при помощи *t*-критерия Стьюдента и/или одномерного дисперсионного анализа. В случае ненормального распределения показателей использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни.

Результаты

Изучение антиагрегационного действия ЛК-933 *in vitro*

Анализ средних значений базовых уровней АДФ-АТ и Адр-АТ показал статистически значимые различия в виде увеличения уровня АТ в группе пациентов с ХЦВП (табл. 1), что свидетельствует об активации первичного звена гемостаза у пациентов с хронической ишемией мозга. Этот факт позволяет оценить эффективность ЛК-933 *in vitro* в образцах крови как при нормальном функционировании первичного звена системы гемостаза и сосудистой стенки (группа

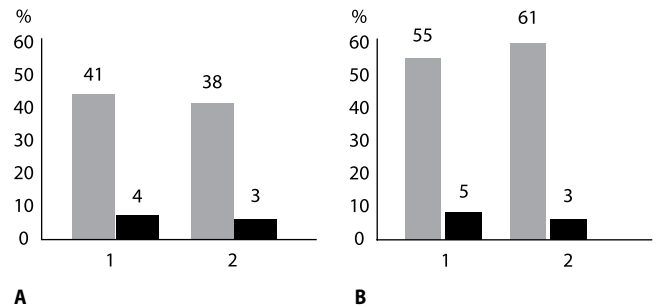


Рис. 1. Эффект гиперингибирования АТ *in vitro* под влиянием ЛК-933 в дозе, эквивалентной 100 мг/кг *in vivo*. А — здоровые добровольцы ($n = 36$); В — пациенты с ХЦВП ($n = 75$). 1 — АДФ-АТ; 2 — Адр-АТ. Светлые столбики — фоновый уровень АТ; темные — АТ под влиянием ЛК-933 (100 мг/кг)

Fig. 1. The hyperinhibition effect of PA *in vitro* due to LK-933 with a dose equivalent to 100 mg/kg *in vivo*. А — healthy volunteers ($n = 36$); В — patients with chronic CVD ($n = 75$). 1 — ADP-induced PA; 2 — adrenaline-induced PA. Light columns — baseline level of PA; dark columns — PA with LK-933 (100 mg/kg)

здоровых добровольцев), так и при нарушении их функционирования в условиях хронической ишемии мозга.

При оценке влияния ЛК-933 *in vitro* было выявлено, что в дозе, соответствующей 100 мг/кг *in vivo*, в обеих группах во всех случаях происходит гиперингибирование, а в некоторых случаях — и полное угнетение как АДФ-АТ, так и Адр-АТ (рис. 1, 2). Этот эффект не может считаться положительным, т.к. значительная гипоАТ и тем более полное ее угнетение может приводить к развитию кропотери и значительным геморрагическим осложнениям.

С целью достижения наиболее адекватного влияния на АТ дозу ЛК-933 уменьшили в 10 раз и сделали эквивалентной 10 мг/кг *in vivo*. Результаты представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что ЛК-933 в концентрации, эквивалентной дозе *in vivo* 10 мг/кг, вызывает значительное, но адекватное угнетение АТ под влиянием как АДФ, так и адреналина, причем в группе здоровых лиц и в группе пациентов с ХЦВП. При детальном анализе влияния ЛК-933 на индивидуальную чувствительность тромбоцитов *in vitro* выявлено, что лишь у 2 (6%) человек из группы здоровых добровольцев и у 9 (12%) пациентов из группы с ХЦВП снижение АТ произошло менее чем на 10%. Это свидетельствует о достаточно низкой частоте встречаемости лабораторной фармакорезистентности к ЛК-933, но этот факт требует дальнейшего изучения в более широкой выборке.

Таблица 1. Базовые показатели АТ в образцах крови обеих групп обследованных ($M \pm SD$)

Table 1. Baseline platelet activation parameters in the blood samples from both subject groups ($M \pm SD$)

Показатель Parameter	Норма Normal ($n = 36$)	ХЦВП Chronic cerebrovascular disease ($n = 75$)	<i>p</i>
АДФ-АТ, % ADP-induced PA, %	40,7 ± 7,28	55,6 ± 9,92	0,021
Адр-АТ, % Adrenaline-induced PA, %	38,3 ± 6,22	61,8 ± 11,09	0,013

Примечание. *p* — статистически значимые различия уровня АТ между группами здоровых добровольцев и пациентов с ХЦВП.

Note. *p* — statistically significant differences in the platelet aggregation level between groups of healthy volunteers and patients with chronic CVD.

Таблица 2. Влияние ЛК-933 *in vitro* в дозе, эквивалентной 10 мг/кг *in vivo* на АДФ-АТ и Адр-АТ (%; $M \pm SD$)

Table 2. Effect of LK-933 *in vitro* at a dose equivalent to 10 mg/kg *in vivo* on ADP-induced and adrenaline-induced platelet aggregation (%; $M \pm SD$)

Показатель Parameter	Норма Normal (n = 36)	ХЦВП Chronic cerebrovascular disease (n = 75)
АДФ-АТ, базовый уровень ADP-induced PA, baseline	40,70 ± 7,28	55,60 ± 9,92
АДФ-АТ + ЛК-933, 10 мг/кг ADP-induced PA + LK-933, 10 mg/kg	17,30 ± 3,51	25,60 ± 5,49
% ингибирования АДФ-АТ % inhibition of ADP-induced PA	56,00 ± 4,92	53,00 ± 7,59
Адр-АТ, базовый уровень Adrenaline-induced PA, baseline	38,30 ± 6,22	61,80 ± 11,09
Адр-АТ + ЛК-933, 10 мг/кг Adrenaline-induced PA + LK-933, 10 mg/kg	20,60 ± 3,96	30,30 ± 5,83
% ингибирования Адр-АТ % inhibition of adrenaline-induced PA	51,00 ± 5,88	50,00 ± 7,45

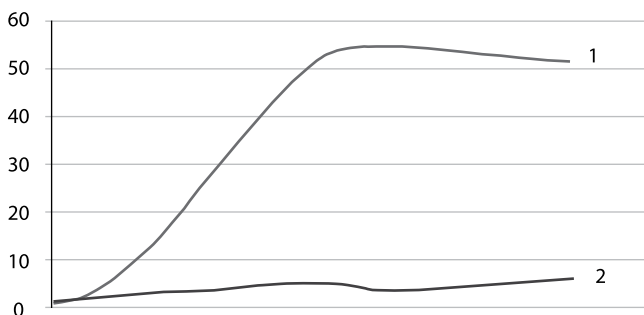


Рис. 2. Пример агрегатограммы гиперингибирования АДФ-АТ под влиянием ЛК-933 *in vitro* в дозе, эквивалентной 100 мг/кг (1), по сравнению с фоновой АДФ-АТ (2)

Fig. 2. Example of an aggregation profile during hyperinhibition of ADP-induced PA by LK-933 *in vitro* at a dose equivalent to 100 mg/kg (1) compared with baseline ADP-induced PA (2)

Полученные результаты указывают не только на дозозависимый эффект ЛК-933 на агрегационные свойства тромбоцитов, но и на отсутствие в большинстве случаев лабораторной фармакорезистентности к ЛК-933.

Сравнительный анализ эффективности антиагрегантного влияния ЛК-933 и АСК в исследовании *in vitro*

Оценка влияния АСК *in vitro* на АТ у здоровых добровольцев показала, что при использовании обоих индукторов в целом по группе происходит эффективное ее ингибирование на $36 \pm 5,31\%$ (в случае АДФ-АТ) и $42 \pm 4,75\%$ (в случае Адр-АТ), но по сравнению с ЛК-933 менее значительное. Однако при детальном рассмотрении влияния АСК на индивидуальную чувствительность тромбоцитов даже среди здоровых добровольцев выявляется 6 (12%) человек с инвертным ответом. При этом, если рассчитать средний процент ингибирования АТ под влиянием АСК без учета значений группы с инвертным ответом, он получится значительно выше — $58,00 \pm 7,38\%$ для АДФ-АТ и $49,00 \pm 6,33\%$ для Адр-АТ, что является показателем хорошей эффективности действия АСК в условиях *in vitro*.

У пациентов с ХЦВП в отношении влияния АСК прослеживалась схожая тенденция, только с более значительным

количеством пациентов с инвертной реакцией — 24 (32%). Соответственно, при расчете среднего процента ингибирования АТ по сравнению со средними базовыми значениями ее эффективного снижения под влиянием АСК в среднем в группе из 75 человек не достигается. Ингибирование происходит в среднем на 28% с индуктором АДФ и на 22% — с индуктором адреналином. Все это свидетельствует о том, что среди пациентов с ХЦВП выявляется большая частота встречаемости лабораторной аспиринорезистентности по сравнению с резистентностью к ЛК-933, что выгодно отличает последний. В наибольшей степени это касается пациентов с ХЦВП, для которых характерны нарушения гемостаза и функции эндотелия в условиях хронической ишемии мозга.

Сравнение эффективности антиагрегационных свойств ЛК-933 и АСК в исследованиях *in vitro* представлены в табл. 3.

Статистически значимые различия между АСК и ЛК-933 по эффективности ингибирования АТ получены в группе

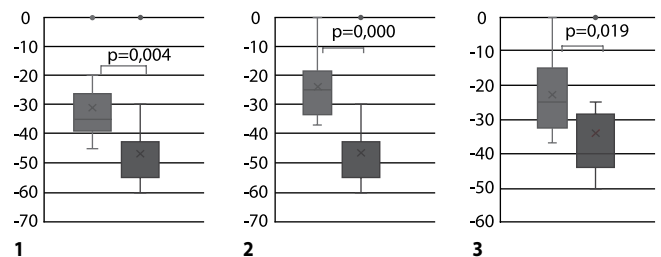


Рис. 3. Статистически значимые различия эффекта ингибирования АТ под влиянием АСК и ЛК-933 в исследованиях *in vitro*.

А — здоровые добровольцы (n = 36), % снижения АДФ-АТ; В, С — пациенты с ХЦВП (n = 75): В — % снижения АДФ-АТ, С — % снижения Адр-АТ. Светлые столбики — АТ под влиянием АСК; темные — АТ под влиянием ЛК-933 (100 мг/кг)

Fig. 3. Statistically significant differences in PA inhibition due to ASA and LK-933 in *in vitro* studies.

А — healthy volunteers (n = 36), % reduction in ADP-induced PA. В, С — patients with chronic CVD (n = 75): В — % decrease in ADP-induced PA, С — % decrease in adrenaline-induced PA. Light columns — PA as affected by ASA; dark columns — as affected by LK-933 (100 mg/kg)

Таблица 3. Сравнение эффективности антиагрегационных свойств ЛК-933 (в дозировке, эквивалентной 10 мг/кг *in vivo*) и АСК (%)Table 3. Comparing the effectiveness of antiplatelet properties of LK-933 (at a dosage equivalent to 10 mg/kg *in vivo*) and ASA (%)

Группа Group	% снижения АДФ-АТ % reduction in ADP-induced PA		% снижения Адр-АТ % reduction in adrenaline-induced PA	
	среднее mean	95% доверительный интервал 95% confidence interval	среднее mean	95% доверительный интервал 95% confidence interval
Норма Normal (n = 36)				
АСК ASA	36,26	26,95–41,57	42,47	38,72–41,22
ЛК-933 LK-933	56,11*	50,11–60,03	53,34	44,46–58,22
ХЦВП Chronic cerebrovascular disease (n = 75)				
АСК ASA	28,45	21,15–34,81	22,35	18,47–26,23
ЛК-933 LK-933	51,26*	43,67–58,85	50,28*	45,83–54,73

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с АСК.Note. * $p < 0.05$ compared with acetylsalicylic acid (ASA).

здоровых добровольцев только по АДФ-АТ, а в группе пациентов с хронической ишемией мозга — по АТ с обоими индукторами (рис. 3)

Обсуждение

Имеющиеся хорошие показатели доказательной базы эффективности антиагрегантной терапии при ХЦВП нередко ухудшаются клиническими результатами резистентности к этой группе препаратов. Поиск новых средств подобного действия очень актуален, и ведется он в том числе при исследовании свойств уже известных или близких по механизму влияния препаратов.

Разработанный в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова ЛК-933 обладает антисеротониновой цереброваскулярной активностью. По выраженности эффекта он не уступает тропоксину, но менее токсичен и превосходит его по продолжительности антисеротонинового действия. Вместе с тем ЛК-933, в отличие от тропоксина, проявляет отчетливую анксиолитическую активность в тесте приподнятого крестообразного лабиринта у мышей [15–17]. Аналогичные результаты, свидетельствующие о способности производного ацилгидразона тропана ингибировать спазмы сосудов мозга, получены в опытах с использованием серотонина в дозе 20 мкг/кг при внутривенном введении [16–18].

Учитывая описываемые в литературе единые патогенетические этапы возникновения мигрени и цереброваскулярной симптоматики, благоприятный профиль воздействия некоторых средств с антиагрегационным действием на клинические проявления мигрени, представлялось важным изучить влияние этого потенциального средства для лечения мигрени на АТ.

Проведенное исследование показало, что ЛК-933 проявляет эффективное антитромбоцитарное действие в образцах крови как здоровых пациентов, так и пациентов с ХЦВП.

Эффект ингибирования АТ при инкубировании пробы с ЛК-933 выявлен с разными индукторами агрегации — как с АДФ, так и с адреналином. Как известно, под влиянием проагрегантов происходит активация тромбоцитов, в результате чего развивается экзцитоз множества соединительных, стимулирующих агрегационный процесс. Так, из плотных тромбоцитарных гранул высвобождается и серотонин, который затем, связываясь с 5-НТ₂-рецепторами, приводит к активации фосфолипазы С, генерации диацилглицерина и инозит-1,4,5-трифосфата и синтезу тромбоксана А₂. Это вызывает изменение формы тромбоцитов, реакцию высвобождения и обратимую агрегацию. По-видимому, производное ацилгидразона тропана блокирует взаимодействие серотонина с 5-НТ₂-рецепторами и снижает способность тромбоцитов к агрегации. Подобным действием обладают антагонисты серотонина тропоксин и пизотифен [19–23]. Полученные данные подтверждают наличие антисеротониновых свойств соединения, выявленных в опытах *in vivo*.

Из результатов проведенного исследования следует, что ЛК-933 обладает выраженным антитромбоцитарным действием, не уступающим по силе АСК. Более того, частота встречаемости резистентности тромбоцитов к ЛК-933 в данной выборке пациентов значительно ниже, чем у АСК. Вместе с тем требуются дополнительные исследования на более широкой выборке больных для подтверждения этих данных.

Заключение

Таким образом, ЛК-933, обладая антисеротониновой цереброваскулярной активностью, в исследованиях *in vitro* показал эффективность как ингибитор АТ в дозировке, эквивалентной 10 мг/кг *in vivo*, как при нормальном функционировании первичного звена системы гемостаза и сосудистой стенки (у здоровых добровольцев), так и при нарушении их функционирования в условиях ХЦВП. Низкая частота встречаемости индивидуальной лабораторной фармакорезистентности тромбоцитов к ЛК-933 по сравнению

с АСК также является положительным фактом для применения ЛК-933 в дозировке 10 мг/кг в качестве антиагреганта.

Впервые выявленный антиагрегационный эффект *in vitro* производного ацилгидразона тропана позволяет предположить перспективность проведения дальнейших исследований в этом направлении, а полученные результаты могут служить предварительной стадией для оценки возможности последующих исследований *in vivo*.

Список литературы

1. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: руководство для врачей. / Под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимовой. М., 2018. 360 с. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.
2. Танашян М.М., Домашенко М.А., Раскуражев А.А. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(1): 41–46.
3. Мирзоян Р.С., Наплёкова П.Л., Ганьшина Т.С. и др. Новое противомигренозное средство с антисеротониновой, цереброваскулярной и анксиолитической активностью. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2017; 80(4): 8–12.
4. Gryglas A., Smigiel R. Migraine and stroke: What's the link? What to do? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 22. DOI: 10.1007/s11910-017-0729-y. PMID: 28283957.
5. Kruit M.C. van Buchem M.A., Launer L.J. et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30: 129–136. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01904.x. PMID: 19515125.
6. Zhang S., Zhang W., Zhou G. Extended risk factors for stroke prevention. *J Natl Med Assoc* 2019; 111: 447–456. DOI: 10.1016/j.jnma.2019.02.004. PMID: 30878142.
7. Li L., Schulz U.G., Kuker W., Rothwell P.M. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke: population-based study. *Neurology* 2015; 85: 1444–1451. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002059. PMID: 26423431.
8. Васильев С.А., Мелкумян А.Л., Берковский А.Л. и др. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функции тромбоцитов. М., 2013. 76 с.
9. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962; 194: 927–929. DOI: 10.1038/194927b0. PMID: 13871375.
10. Mawet J., Kurth T., Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia* 2015; 35: 165–181. DOI: 10.1177/0333102414550106. PMID: 25228681.
11. Tietjen G.E., Herial N.A., White L. et al. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009; 40: 2977–2982. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547901. PMID: 19608996.
12. Dressman J.B., Nair A., Abrahamsson B. et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: acetylsalicylic acid. *J Pharm Sci* 2012; 101: 2653–2667. DOI: 10.1002/jps.23212. PMID: 22674043.
13. Танашян М.М., Шабалина А.А., Лагода О.В. и др. Мультимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга. *Терапевтический архив* 2018; 90(12): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000010.
14. Инсульт: пошаговая инструкция / Под ред. М.А. Пирадова, М.Ю. Максимовой, М.М. Танашян. М., 2019. 272 с. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449103>
15. Васильева Т.М., Петрухина Г.Н., Мифтахова Н.Т. и др. Действие противомигренозного препарата антагониста серотониновых рецепторов тропоксина на агрегацию тромбоцитов. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2005; 68(3): 30–33.
16. Bousser M.-G., Amarenco P., Chamorro A. et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011; 377: 2013–2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60600-4. PMID: 21616527.
17. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(3): 34–40. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5.
18. Красников А.В., Абаймов Д.А., Носкова Т.Ю. и др. Применение лекарственного мониторинга топирамата для индивидуализации превентивной антимигренозной терапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2018; 81(7): 20–24. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-20-24.
19. Rau J.C., Dodick D.W. Other preventive anti-migraine treatments: ACE inhibitors, ARBs, calcium channel blockers, serotonin antagonists, and NMDA receptor antagonists. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21: 17. DOI: 10.1007/s11940-019-0559-0. PMID: 30880363.

Подобное соединение как потенциальный кандидат в лекарственные средства с сочетанным антиагрегационным и антисеротониновым цереброваскулярным эффектом при проведении дальнейших исследований, возможно, может быть полезным как в комплексе лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, которые сочетаются или осложняются приступами мигрени, так и в терапии больных с мигренью для улучшения кровоснабжения мозга при повышенной активности тромбоцитов.

References

1. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) [Stroke: modern diagnostic and treatment technologies: a guide for doctors]. Moscow, 2018. 360 p. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909. (In Russ.)
2. Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Raskurazhev A.A. [Aspirin resistance: clinical and molecular genetic assessment methods]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2016; 10(1): 41–46. (In Russ.)
3. Mirzoyan R.S., Naplekova P.L., Ganshina T.S. et al. [New anti-migraine agent with antiserotonin, cerebrovascular and anxiolytic activity]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2017; 80(4): 8–12. (In Russ.)
4. Gryglas A., Smigiel R. Migraine and stroke: What's the link? What to do? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 22. DOI: 10.1007/s11910-017-0729-y. PMID: 28283957.
5. Kruit M.C. van Buchem M.A., Launer L.J. et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30: 129–136. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01904.x. PMID: 19515125.
6. Zhang S., Zhang W., Zhou G. Extended risk factors for stroke prevention. *J Natl Med Assoc* 2019; 111: 447–456. DOI: 10.1016/j.jnma.2019.02.004. PMID: 30878142.
7. Li L., Schulz U.G., Kuker W., Rothwell P.M. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke: population-based study. *Neurology* 2015; 85: 1444–1451. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002059. PMID: 26423431.
8. Vasiliev S.A., Melkumyan A.L., Berkovsky A.L. et al. [Clinical and laboratory diagnostics of platelet dysfunction]. Moscow, 2013. 76 p. (In Russ.)
9. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962; 194: 927–929. DOI: 10.1038/194927b0. PMID: 13871375.
10. Mawet J., Kurth T., Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia* 2015; 35: 165–181. DOI: 10.1177/0333102414550106. PMID: 25228681.
11. Tietjen G.E., Herial N.A., White L. et al. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009; 40: 2977–2982. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547901. PMID: 19608996.
12. Dressman J.B., Nair A., Abrahamsson B. et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: acetylsalicylic acid. *J Pharm Sci* 2012; 101: 2653–2667. DOI: 10.1002/jps.23212. PMID: 22674043.
13. Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Lagoda O.V. et al. [Multimodal approach to the correction of neurological manifestations of chronic cerebral ischemia]. *Tерапевтический архив* 2018; 90(12): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000010. (In Russ.)
14. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. (eds.) [Stroke: step-by-step instructions]. Moscow, 2019. 272 p. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449103> (In Russ.)
15. Vasilieva T.M., Petrukhnina G.N., Miftakhova N.T. et al. [The action of the anti-migraine drug antagonist of serotonin receptors tropoxin on platelet aggregation]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2005; 68(3): 30–33. (In Russ.)
16. Bousser M.-G., Amarenco P., Chamorro A. et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011; 377: 2013–2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60600-4. PMID: 21616527.
17. Mirzoyan R.S., Ganshina T.S., Kim G.A. et al. [Translational potential of experimental pharmacology of cerebrovascular disorders]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2019; 13(3): 34–40. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5. (In Russ.)
18. Krasnikov A.V., Abaimov D.A., Noskova T.Yu. et al. [The use of drug monitoring of topiramate for the individualization of preventive anti-migraine therapy]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2018; 81(7): 20–24. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-20-24. (In Russ.)
19. Rau J.C., Dodick D.W. Other preventive anti-migraine treatments: ACE inhibitors, ARBs, calcium channel blockers, serotonin antagonists, and NMDA receptor antagonists. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21: 17. DOI: 10.1007/s11940-019-0559-0. PMID: 30880363.

20. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117(1): 28–42. DOI: 10.17116/jnevro20171171228-42.
21. Fozard J.R., Kalkman H.O. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and the initiation of migraine: new perspectives. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994; 350: 225–229. DOI: 10.1007/BF00175026. PMID: 7824037.
22. Романычева Н.А., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. Индивидуальная чувствительность к цереброваскулярному антисеротониновому действию пропранолола и толфенамовой кислоты. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 1995; 58(2): 25–26.
23. Ганьшина Т.С. Нейромедиаторный механизм действия тропоксина в сравнении с противомигреневыми препаратами. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2003; 66(3): 17–20.

20. Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R. et al. [Diagnostics and treatment of migraine: recommendations of Russian experts]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2017; 117(1): 28–42. DOI: 10.17116/jnevro20171171228-42. (In Russ.)
21. Fozard J.R., Kalkman H.O. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and the initiation of migraine: new perspectives. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994; 350: 225–229. DOI: 10.1007/BF00175026. PMID: 7824037.
22. Romanycheva A.N., Ganshina T.S., Mirzoyan R.S. [Individual sensitivity to the cerebrovascular antiserotonin action of propranolol and tolfenamic acid]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 1995; 58(2): 25–26. (In Russ.)
23. Ganshina T.S. [Neurotransmitter mechanism of action of tropoxin in comparison with anti-migraine drugs]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2003; 66(3): 17–20. (In Russ.)

Информация об авторах

Мирзоян Рубен Симонович — д.м.н., проф., зав. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7542-8904.

Шабалина Алла Анатольевна — к.м.н., в.н.с., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672.

Ганьшина Тамара Сергеевна — д.б.н., проф., в.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0004-0442-1761.

Курдюмов Илья Николаевич — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;

Турилова Антонина Ивановна — д.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия.

Косточка Леонид Михайлович — д.х.н., в.н.с. отд. химии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия.

Козлов Антон Вячеславович — м.н.с. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Аннушкин Владислав Александрович — аспирант 1-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Корнилова Анастасия Александровна — аспирант 1-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Танашиян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора ФГБНУ НЦН по научной работе, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119.

Information about the authors

Ruben S. Mirzoyan — D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7542-8904.

Alla A. Shabalina — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics with clinical laboratory diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7682-6672.

Tamara S. Gan'shina — D. Sci. (Biol.), Prof., leading researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia.

Ilya N. Kurdyumov — PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia.

Antonina I. Turilova — D. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia.

Leonid M. Kostochka — PhD (Chem.), leading researcher, Chemical department, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia.

Anton V. Kozlov — researcher, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics with clinical laboratory diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Vladislav A. Annushkin — resident physician, Angioneurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Anastasia A. Kornilova — graduate student, Angioneurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

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. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119.

Немедикаментозная профилактика и коррекция когнитивных нарушений

А.А. Раскуражев, П.И. Кузнецова, М.М. Танащян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

В обзоре проанализированы результаты зарубежных исследований, посвященных влиянию настольных игр на профилактику когнитивных нарушений среди населения старшего возраста. Известно, что систематические занятия с использованием настольных игр существенно расширяют обучающие и интеллектуальные способности детей. Однако данные о влиянии подобных интервенций у пациентов старшего возраста (в том числе находящихся в группе риска по развитию деменции) малочисленны и не всегда однозначны. В исследовании Bronx Aging Study с уменьшением риска когнитивных расстройств были ассоциированы чтение, настольные игры, игра на музыкальных инструментах и танцы. В исследовании MoVIES велась оценка когнитивного статуса 942 участников 65 лет и старше, причем более низкий риск деменции выявлялся у тех лиц, которые посвящали «развлекательной деятельности» более 1 часа в день. Во французском исследовании когорты PAQUID показано, что у тех, кто регулярно участвовал в настольных играх, риск развития деменции был на 15% ниже, чем у не увлекающихся этим занятием. В обзоре представлена попытка систематизации известных данных о механизмах влияния занятий настольными играми на изменения когнитивной функции (в том числе на основании данных функциональной МРТ), рассмотрены механизмы памяти, которые являются необходимыми компонентами когнитивного здоровья. Описаны структуры, имеющие непосредственное отношение к формированию долговременной памяти, особенно декларативной ее части, включающей гиппокамп, парагиппокампальную извилину, энторинальную область. В статью включены исследования, затрагивающие не только географическое, экономическое, социальное положение, возраст, пол, уровень интеллектуальной нагрузки, но и разные оценки влияния настольных игр на работу головного мозга. Оценка по различным методикам и данные функциональной МРТ демонстрируют потенциальную эффективность занятий настольными играми в профилактике как «возрастного», так и патологического интеллектуального старения.

Ключевые слова: когнитивный резерв; деменция; когнитивное здоровье; функциональная МРТ; болезнь Альцгеймера; дегенеративные заболевания; настольные игры; обзор.

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: rasckey@live.com. Раскуражев А.А.

Для цитирования: Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Танащян М.М. Немедикаментозная профилактика и коррекция когнитивных нарушений. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 60–65.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.8

Поступила 18.03.2020 / Принята в печать 27.04.2020

Non-pharmacological prevention and correction of cognitive disorders

Anton A. Raskurazhev, Polina I. Kuznetsova, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

This review deals with research on the effect of board games on the prevention of cognitive disorders in the older population. It is known that activities using board games significantly enhance educational and intellectual abilities in children. However, data on the effect of such interventions in older patients (including those at risk for developing dementia) are few and equivocal. In the Bronx Aging Study, reading, board games, playing musical instruments, and dancing were associated with a reduced risk of cognitive disorders. The MoVIES study assessed the cognitive status of 942 participants aged 65 years and older, and a lower risk of dementia was found in those who devoted more than 1 hour per day to 'recreational activities'. The French study of the PAQUID cohort showed that those who regularly played board games had a 15% lower risk of developing dementia than those who did not.

This review attempts to systematize the known data (including functional MRI data) on how playing board games influences changes in cognitive function. The article covers memory mechanisms that are necessary components of cognitive health. Structures that are directly involved in long-term memory formation, especially explicit memory, including the hippocampus, parahippocampal gyrus, and entorhinal cortex, are described.

The article includes studies covering not only geographical, economic and social status, age, gender, and level of cognitive load, but also the different assessments measuring the effect board games have on the brain. Different assessment methods and functional MRI data have demonstrated the potential effectiveness of using board games in the prevention of both age-related and pathological intellectual ageing.

Keywords: *cognitive reserve; dementia; cognitive health; functional MRI; Alzheimer's disease; degenerative diseases; board games; review.*

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: rasckey@live.com. Raskurazhev A.A.

For citation: Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M. [Non-pharmacological prevention and correction of cognitive disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 60–65. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.8

Received 18.03.2020 / Accepted 27.04.2020

Введение

Достижения мировой науки (в особенности в области медицины) способствовали изменению условий жизни — появились возможности борьбы с инфекционными, онкологическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями, снизилась смертность населения в результате бытовых травм, уменьшилась потребность в физическом труде. Люди на планете стали жить дольше, чем когда-либо за всю историю существования человечества, и это привело к значимым демографическим сдвигам и смещению баланса между возрастными категориями.

Население Земли постепенно стареет, соотношение людей старше 65 лет стремительно увеличивается, вместе с тем население младше 15 лет уменьшается. В 2018 г. впервые в истории человечества количество людей старше 65 лет превысило детское население (младше 5 лет). Численность населения старше 65 лет с 2019 до 2050 г. удвоится, тогда как число детей останется на прежнем уровне. Предполагается, что к 2050 г. пожилых людей будет вдвое больше детей (до 5 лет).

В настоящий момент 9% населения Земли — люди 65 лет и старше, к 2030 г. их доля будет 12%, к 2050 г. этот показатель увеличится до 16% и, по прогнозам, к 2100 г. составит 23%. Европа и Северная Америка традиционно считаются самыми «возрастными» странами (18% населения старше 65 лет), за ними следуют Австралия и Новая Зеландия (16%). К 2050 г. в этих странах каждый четвертый житель будет в возрасте 65 лет и старше (таблица).

На сегодняшний день в мире (согласно ВОЗ) более 50 млн пациентов, страдающих деменцией¹. Со старением популяции распространенность когнитивной дисфункции, вероятнее всего, увеличится, что приведет к росту абсолютного числа пациентов, страдающих различными формами деменций. Самые распространенные формы деменций: болезнь Альцгеймера (БА), сосудистые когнитивные заболевания, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви, деменции при различных нейродегенеративных заболеваниях, посттравматическая деменция. Самым распространенным видом на сегодняшний день остается БА [2].

По данным ВОЗ, смертность от неврологических заболеваний в структуре общей смертности достигает 12%, из них 6% составляет БА, и, по прогнозам, этот уровень вырастет до 7,5% к 2030 г. [3]. Снижение когнитивной активности влияет не только на социальные аспекты общества, но и на

экономику в целом. Учитывая ежегодное увеличение количества людей старшего возраста и, соответственно, распространение различных когнитивных расстройств, очевидна необходимость поиска новых модальностей профилактики и лечения интеллектуальных и мнестических расстройств.

В объяснении полиморфизма когнитивных расстройств (в особенности, касающегося возрастзависимых или нейродегенеративных изменений) большую роль уделяют когнитивному резерву (КР) [4] — способности мозга оптимизировать или максимизировать собственную деятельность путем дифференцированного вовлечения мозговых сетей, отражающих использование альтернативных когнитивных стратегий [5]. Более высокий уровень КР позволяет дольше поддерживать «нормальное» функционирование при наличии патологии. В настоящее время постулируется, что «развлекательная деятельность» может являться одним из возможных протективных факторов в отношении деменции и когнитивной дисфункции в пожилом возрасте — за счет повышения КР [6]. Одним из наиболее стимулирующих и мотивирующих видов подобной деятельности являются настольные игры (НИ). Ранее было продемонстрировано, что игровые занятия позволяют улучшить когнитивные функции у здоровых лиц [7, 8], в частности, рабочую память, исполнительные функции, семантическую память и логическое рассуждение [9]. Стоит упомянуть и относительную доступность НИ для возрастной когорты пациентов, поскольку значимая активность, с которой сопряжены физические упражнения/игры, не всегда в полной мере полезна пожилым людям.

Имеется и ряд работ, в которых проводилась проспективная оценка риска развития деменции в зависимости от (в том числе) увлечения НИ. Так, в Bronx Aging Study [10] были включены 469 пациентов старше 75 лет, наблюдение за которыми проводилось в течение 5 лет (медиана 5,1). У 124 пациентов в течение этого времени развилась деменция (у 61 — БА, у 30 — сосудистая деменция, у 25 — смешанная деменция, у 8 — другие типы), причем с уменьшением риска когнитивных расстройств были ассоциированы такие активности, как чтение, НИ, игра на музыкальных инструментах и танцы. В исследовании MoVIES [11] велась оценка когнитивного статуса 942 участников 65 лет и старше в среднем в течение 6 лет. У 111 пациентов за это время развились изменения, характерные для деменции. Более низкий риск деменции выявлялся у тех лиц, которые посвящали «развлекательной деятельности» более 1 ч в день, причем оптимальными оказались такие занятия, как разгадывание кроссвордов и рукоделие.

Особый интерес (как в плане числа участников, так и в отношении длительности периода наблюдения) представля-

¹ World Health Organization. Dementia. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

Прогностические данные ООН о доле лиц старше 65 лет среди населения Земли (%)
UN predictions on the percentage of people in the world's population aged over 65 years (%)

Регион Region	Год / Year			
	2019	2030	2050	2100
Весь мир Whole world	9,1	11,7	15,9	22,6
Южная Африка South Africa	3,0	3,3	4,8	13,0
Северная Африка и Западная Азия North Africa and West Asia	5,7	7,6	12,7	22,4
Центральная и Южная Азия Central and South Asia	6,0	8,0	13,1	25,7
Восточная и Юго-Восточная Азия East and South-East Asia	11,2	15,8	23,7	30,4
Латинская Америка и Карибский регион Latin America and the Caribbean	8,7	12,0	19,0	31,3
Австралия/Новая Зеландия Australia/New Zealand	15,9	19,5	22,9	28,6
Океания* Oceania*	4,2	5,3	7,7	15,4
Европа и Северная Америка Europe and North America	18,0	22,1	26,1	29,3

Примечание. *Исключая Австралию и Новую Зеландию. Источник: [1], адаптированный перевод.
Note. *Excluding Australia and New Zealand. Source: [1], adapted translation.

ет когорты PAQUID — 3777 жителей 65 лет и старше двух административных округов Франции. Проводилась оценка взаимосвязи между занятием НИ (карточные игры, лото, шахматы, шашки и др.) и риском развития деменции [12]. В течение 20 лет наблюдения было зарегистрировано 830 случаев деменции (27,8%), однако кумулятивный риск ее развития был значительно ниже у тех участников, которые занимались НИ, — причем статистическая значимость сохранялась и при стратификации по возрасту, полу, исходному уровню образования, инсульту в анамнезе и сахарному диабету. В целом было показано, что у тех, кто регулярно участвовал в НИ, риск развития деменции на 15% ниже, чем у не увлекающихся этим занятием.

Представляют также интерес исследования, целью которых было выявить наличие немедленного эффекта от определенного типа НИ.

Так, исследование [13] было посвящено оценке влияния игры Ска² на интеллектуальные способности. Обследуемую группу составили 40 человек старше 64 лет, в их задачи входило изучить правила игры в Ска, участвовать в практических занятиях, соревнованиях между командами на скорость, усовершенствовать навыки игры. В группу контроля входили испытуемые, сопоставимые по полу и возрасту, в задачи которых входило рассказывать о себе, обсуждать возрастные изменения, пищевые пристрастия, а также просматривать телепередачи, поливать цветы, убирать дома, прослушивать радио. Оценку проводили по

² Аналог китайской го — стратегической игры, возникшей, по разным данным, от 2 до 5 тысяч лет назад, одной из самых распространенных интеллектуальных игр в мире. Входит в World Mind Sports Games, аналог спортивных Олимпийских игр, проводится 1 раз в 4 года с 2008 г. Помимо го, в базовые дисциплины входят шахматы, бридж, шашки, сянци.

шкалам Verbal Pair Association (Устные парные ассоциации) 1 и 2 части, Visual Reproduction Test (тест на визуальное воспроизведение), Trial Making Test (нейропсихологический тест, исследующий зрительное внимание и умение человека переключаться между несколькими задачами), а также Wisconsin Card Sorting Test (Висконсинский тест сортировки карточек) — нейропсихологический тест на переключение между разными задачами. Исследование длилось 16 нед, в течение которых испытуемые занимались (в группе контроля) или играли в НИ (в группе исследования) 3 раза в неделю по 50 мин.

После проведения контрольного тестирования в группе исследования были продемонстрированы достоверно более высокие результаты по сравнению с первоначальным тестированием и по сравнению с группой контроля, в которой испытуемые занимались обычной повседневной деятельностью [13].

В исследовании [14] были включены 110 пациентов старше 80 лет с различными вариантами деменций. В основной группе пациенты играли в НИ Маджонг (вариант с 136 тайлами), в группе контроля пациенты занимались ручным трудом (собирали фигуры из мелкого бисера). Исследование проводили в течение 3 мес, занятия были 3 раза в неделю по 1 ч. Результат оценивали с помощью шкалы MMSE (Mini Mental State Examination). После проведенного курса занятий в группе исследования балл по оценке MMSE был достоверно выше по сравнению с первоначальными данными и в сравнении с группой контроля. Также исследователи отмечают, что, по клиническим данным, степень когнитивных расстройств в группе контроля усугубилась за время 9-месячного наблюдения, в то время как в группе исследования этот уровень остался прежним.

Представления об организации нейрональных сетей и когнитивных функций за последние годы существенно расширились благодаря исследованиям с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Так, в нейровизуализационных исследованиях были идентифицированы области активации коры головного мозга, ассоциированные с НИ (дорсолатеральная префронтальная кора, премоторная кора, теменная и височно-затылочная области) [15–17]. Более того, исследователями были определены нейрональные корреляты специфических когнитивных задач, связанных с НИ: уточнены участки головного мозга, ответственные за распознавание паттерна на игровой доске (височно-затылочная область, фузиформная извилина, коллатеральная борозда [18]), поиск наиболее эффективного следующего шага (хвостатое ядро [19]), интуитивное, стратегическое принятие решений (поясная кора [20]). В проведенном среди профессиональных игроков в го исследовании (Корея) была продемонстрирована большая активация в верхней теменной области, а также более высокий уровень коннективности между лобной и теменной областями коры [21].

Обсуждение

Известно, что чем больше человек способен выполнять различных функций, чем большим количеством навыков (езда на велосипеде, квиллинг, рисование, игра на музыкальных инструментах, различные виды спорта, художественная резка по дереву и т.д.) обладает, тем больше возможностей для реализации феномена нейропластичности [22]. Разнообразие вариантов взаимодействия с окружающей средой расширяет возможности для формирования дополнительных связей в головном мозге. Одним из доступных видов овладения новыми паттернами такого взаимодействия являются НИ. Обучение новой НИ представляет собой ознакомление, усвоение, запоминание и затем использование определенного алгоритма действий, характерное для данного вида игры. По результатам представленных в настоящей статье проспективных исследований занятия НИ потенциально снижают риск развития деменции, однако точные причины данного феномена остаются не до конца ясными. Убедительно показаны изменения на фМРТ в определенных областях головного мозга, отражающих расширение когнитивной активности, у профессиональных игроков (в го, шахматы).

Когнитивное здоровье неразрывно связано с понятием памяти. Медиальная височная область — структура, имеющая непосредственное отношение к формированию долговременной памяти, особенно декларативной ее части, включает в себя несколько областей: гиппокамп, парагиппокампальную извилину, энториальную область [23].

Долговременная память состоит из имплицитной (или процедурной), которая фиксирует наши навыки (умение танцевать, плавать), и эксплицитной (или декларативной), подразделяющейся на семантическую (наше знание об окружающем мире и т.д.) и эпизодическую — наши воспоминания, формирующие представление о себе, происходящем в мире, событиях. Повреждение медиальной височной области приводит к ретроградной амнезии — потере недавних воспоминаний, тем не менее более далекие воспоминания остаются сохраненными. Такая ситуация лишней раз подчеркивает ограниченную во времени роль гиппокампа в хранении памяти [24]. Этот принцип формирует наше понимание механизмов памяти: гиппокамп служит как временное хранилище новой информации, которая затем распространяется по кортикальной сети [25]. Неко-

торые исследователи полагают, что наш опыт кодируется параллельно в гиппокампальных и корковых сетях. Затем последующая активация гиппокампа (воспроизведение пройденного) приводит к постепенному усилению кортико-кортикальных связей, что в конечном итоге позволяет новым воспоминаниям становиться независимыми от гиппокампа, интегрируясь с уже существующими воспоминаниями, хранящимися в неокортексе. Другие же, напротив, предполагают более постоянную роль гиппокампа в некоторых формах декларативной памяти. Это означает, что воспоминания закодированы в гиппокампально-корковых сетях, и, чтобы извлечь воспоминания, связанные с контекстом (место, компания, время года) и пространственными деталями, всегда требуется гиппокамп. Здесь кроется секрет многих ассоциативных мнемонических методик (запоминание деталей эпизода, таких как запахи, цвета, ощущения, эмоции), которые зачастую более успешно помогают сохранять памятные моменты.

Нейровизуализационные исследования показали, что префронтальная кора играет ключевую роль в обработке удаленных воспоминаний [26, 27]. Представляется, что одним из возможных механизмов коррекции мнестических расстройств позднего возраста является увеличение КР за счет вовлечения в процесс игры новых, ранее не задействованных когнитивных доменов, стимулируя и расширяя таким образом кортико-кортикальные связи.

Вместе с тем остается много нерешенных вопросов в области объективизации и стандартизации оценки эффекта от использования обсуждаемых методик. Одним из перспективных методов, несомненно, является фМРТ головного мозга с применением парадигм. В Научном центре неврологии разработана собственная когнитивная парадигма, использованная в исследованиях потенциально нейропротективной терапии [28]. Эта методика включает 3 элемента: узнавание лица, узнавание лиц по полу, решение арифметических примеров. В рамках исследования пациентам предлагается идентифицировать по полу предъявляемые лица (24 карточки); узнать из 24 карточек 12, которые ранее были ему предъявлены; определить правильность решения арифметических примеров.

Заключение

В данный обзор включены исследования из Азии, Европы, Северной Америки, затрагивающие не только географическое, экономическое, социальное положение, возраст, пол, уровень интеллектуальной нагрузки, но и разные оценки влияния НИ на работу головного мозга. Применение различных методик (от стандартного теста MMSE до шкал, используемых для оценки гибкости мышления) и данных фМРТ демонстрирует потенциальную эффективность данного вида деятельности в профилактике как «возрастного», так и патологического интеллектуального старения [29, 30].

Все эти исследования объединяет одно — регулярное использование НИ снижает риск возникновения деменции, позволяет дольше сохранять когнитивное здоровье, улучшает коммуникативные и социальные навыки, поддерживает уровень активности в бытовой сфере и улучшает способность к самообслуживанию при БА, а также уменьшает риск возникновения депрессии как среди пациентов с умеренной интеллектуально-мнестической дисфункцией, так и среди пациентов с проявлениями дегенеративной патологии [31].

Список литературы

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights. ST/ESA/SER.A/423. URL: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf
2. Richards M., Brayne C. What do we mean by Alzheimer's disease? *BMJ* 2010; 341: c4670. DOI: 10.1136/bmj.c4670. PMID: 20940218.
3. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. Geneva, 2006.
4. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1006–1012. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6. PMID: 23079557.
5. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 448–460. DOI: 10.1017/S1355617702813248. PMID: 11939702.
6. Akbaraly T.N., Portet F., Fustinioti S. et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology* 2009; 73: 854–861. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b7849b. PMID: 19752452.
7. Stern Y., Blumen H.M., Rich L.W. et al. Space Fortress game training and executive control in older adults: a pilot intervention. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2011; 18: 653–677. DOI: 10.1080/13825585.2011.613450. PMID: 21988726.
8. Clarkson-Smith L., Hartley A.A. The game of bridge as an exercise in working memory and reasoning. *J Gerontol* 1990; 45: 233–238. DOI: 10.1093/geronj/45.6.p233. PMID: 2229947.
9. Nouchi R., Taki Y., Takeuchi H. et al. Brain training game improves executive functions and processing speed in the elderly: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2012; 7: e29676. DOI: 10.1371/journal.pone.0029676. PMID: 22253758.
10. Verghese J., Lipton R.B., Katz M.J. et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 2508–2516. DOI: 10.1056/NEJMoa022252. PMID: 12815136.
11. Hughes T.F., Chang C.-C.H., Bilt J.V., Ganguli M. Engagement in reading and hobbies and risk of incident dementia: the MoVIES project. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010; 25: 432–438. DOI: 10.1177/1533317510368399. PMID: 20660517.
12. Dartigues J.F., Foubert-Samier A., Le Goff M. et al. Playing board games, cognitive decline and dementia: a French population-based cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e002998. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002998. PMID: 23988362.
13. Panphunpho S., Thavichachart N., Kritpet T. Positive effects of Ska game practice on cognitive function among older adults. *Journal Med Assoc Thai* 2013; 96: 358–364. PMID: 23539942.
14. Cheng S.-T., Chow P.K., Song Y.-Q. et al. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 63–74. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.01.060. PMID: 23582750.
15. Atherton M., Zhuang J., Bart W.M. et al. A functional MRI study of high-level cognition. I. The game of chess. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 16: 26–31. DOI: 10.1016/S0926-6410(02)00207-0. PMID: 12589885.
16. Chen X., Zhang D., Zhang X. et al. A functional MRI study of high-level cognition: II. The game of GO. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 16: 32–37. DOI: 10.1016/S0926-6410(02)00206-9. PMID: 12589886.
17. Itoh K., Kitamura H., Fujii Y., Nakada T. Neural substrates for visual pattern recognition learning in Igo. *Brain Res* 2008; 1227: 162–173. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.06.080. PMID: 18621033.
18. Bilalić M., McLeod P., Gobet F. Specialization effect and its influence on memory and problem solving in expert chess players. *Cogn Sci* 2009; 33: 1117–1143. DOI: 10.1111/j.1551-6709.2009.01030.x. PMID: 21585497.
19. Wan X., Takano D., Asamizuya T. et al. Developing intuition: neural correlates of cognitive-skill learning in caudate nucleus. *J Neurosci* 2012; 32: 17492–17501. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2312-12.2012. PMID: 23197739.
20. Wan X., Cheng K., Tanaka K. Neural encoding of opposing strategy values in anterior and posterior cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2015; 18: 752–759. DOI: 10.1038/nn.3999. PMID: 25894290.
21. Jung W.H., Lee T.Y., Yoon Y.B. et al. Beyond domain-specific expertise: neural signatures of face and spatial working memory in baduk (go game) experts. *Front Hum Neurosci* 2018; 12: 319. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00319. PMID: 30131686.
22. Balbag M.A., Pedersen N.L., Gatz M. Playing a musical instrument as a protective factor against dementia and cognitive impairment: a population-based twin study. *Int J Alzheimers Dis* 2014; 2014: 836748. DOI: 1155/2014/836748. PMID: 25544932.
23. Eichenbaum H. Hippocampus; cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron* 2004; 44: 109–120. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.028. PMID: 15450164.
24. Gaskin S., Tremblay A., Mumby D.G. Retrograde and anterograde object recognition in rats with hippocampal lesions. *Hippocampus* 2003; 13: 962–969. DOI: 10.1002/hipo.10154. PMID: 14750658.
25. Winocur G., Moscovitch M., Fogel S. et al. Preserved spatial memory following hippocampal lesions: effects of extensive experience in a complex environment. *Nat Neurosci* 2005; 8: 273–275. DOI: 10.1038/nn1401. PMID: 15723062.
26. Laurent-Demir C., Jaffard R. Temporally graded retrograde amnesia for spatial information resulting from afterdischarges induced by electrical stimulation of the dorsal hippocampus in mice. *Psychobiology* 1997; 25: 133–140.

References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights. ST/ESA/SER.A/423. URL: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf
2. Richards M., Brayne C. What do we mean by Alzheimer's disease? *BMJ* 2010; 341: c4670. DOI: 10.1136/bmj.c4670. PMID: 20940218.
3. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. Geneva, 2006.
4. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1006–1012. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6. PMID: 23079557.
5. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 448–460. DOI: 10.1017/S1355617702813248. PMID: 11939702.
6. Akbaraly T.N., Portet F., Fustinioti S. et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology* 2009; 73: 854–861. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b7849b. PMID: 19752452.
7. Stern Y., Blumen H.M., Rich L.W. et al. Space Fortress game training and executive control in older adults: a pilot intervention. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2011; 18: 653–677. DOI: 10.1080/13825585.2011.613450. PMID: 21988726.
8. Clarkson-Smith L., Hartley A.A. The game of bridge as an exercise in working memory and reasoning. *J Gerontol* 1990; 45: 233–238. DOI: 10.1093/geronj/45.6.p233. PMID: 2229947.
9. Nouchi R., Taki Y., Takeuchi H. et al. Brain training game improves executive functions and processing speed in the elderly: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2012; 7: e29676. DOI: 10.1371/journal.pone.0029676. PMID: 22253758.
10. Verghese J., Lipton R.B., Katz M.J. et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 2508–2516. DOI: 10.1056/NEJMoa022252. PMID: 12815136.
11. Hughes T.F., Chang C.-C.H., Bilt J.V., Ganguli M. Engagement in reading and hobbies and risk of incident dementia: the MoVIES project. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010; 25: 432–438. DOI: 10.1177/1533317510368399. PMID: 20660517.
12. Dartigues J.F., Foubert-Samier A., Le Goff M. et al. Playing board games, cognitive decline and dementia: a French population-based cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e002998. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002998. PMID: 23988362.
13. Panphunpho S., Thavichachart N., Kritpet T. Positive effects of Ska game practice on cognitive function among older adults. *Journal Med Assoc Thai* 2013; 96: 358–364. PMID: 23539942.
14. Cheng S.-T., Chow P.K., Song Y.-Q. et al. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 63–74. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.01.060. PMID: 23582750.
15. Atherton M., Zhuang J., Bart W.M. et al. A functional MRI study of high-level cognition. I. The game of chess. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 16: 26–31. DOI: 10.1016/S0926-6410(02)00207-0. PMID: 12589885.
16. Chen X., Zhang D., Zhang X. et al. A functional MRI study of high-level cognition: II. The game of GO. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 16: 32–37. DOI: 10.1016/S0926-6410(02)00206-9. PMID: 12589886.
17. Itoh K., Kitamura H., Fujii Y., Nakada T. Neural substrates for visual pattern recognition learning in Igo. *Brain Res* 2008; 1227: 162–173. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.06.080. PMID: 18621033.
18. Bilalić M., McLeod P., Gobet F. Specialization effect and its influence on memory and problem solving in expert chess players. *Cogn Sci* 2009; 33: 1117–1143. DOI: 10.1111/j.1551-6709.2009.01030.x. PMID: 21585497.
19. Wan X., Takano D., Asamizuya T. et al. Developing intuition: neural correlates of cognitive-skill learning in caudate nucleus. *J Neurosci* 2012; 32: 17492–17501. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2312-12.2012. PMID: 23197739.
20. Wan X., Cheng K., Tanaka K. Neural encoding of opposing strategy values in anterior and posterior cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2015; 18: 752–759. DOI: 10.1038/nn.3999. PMID: 25894290.
21. Jung W.H., Lee T.Y., Yoon Y.B. et al. Beyond domain-specific expertise: neural signatures of face and spatial working memory in baduk (go game) experts. *Front Hum Neurosci* 2018; 12: 319. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00319. PMID: 30131686.
22. Balbag M.A., Pedersen N.L., Gatz M. Playing a musical instrument as a protective factor against dementia and cognitive impairment: a population-based twin study. *Int J Alzheimers Dis* 2014; 2014: 836748. DOI: 1155/2014/836748. PMID: 25544932.
23. Eichenbaum H. Hippocampus; cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron* 2004; 44: 109–120. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.028. PMID: 15450164.
24. Gaskin S., Tremblay A., Mumby D.G. Retrograde and anterograde object recognition in rats with hippocampal lesions. *Hippocampus* 2003; 13: 962–969. DOI: 10.1002/hipo.10154. PMID: 14750658.
25. Winocur G., Moscovitch M., Fogel S. et al. Preserved spatial memory following hippocampal lesions: effects of extensive experience in a complex environment. *Nat Neurosci* 2005; 8: 273–275. DOI: 10.1038/nn1401. PMID: 15723062.
26. Laurent-Demir C., Jaffard R. Temporally graded retrograde amnesia for spatial information resulting from afterdischarges induced by electrical stimulation of the dorsal hippocampus in mice. *Psychobiology* 1997; 25: 133–140.

27. Fanselow M.S. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res* 2000; 110: 73–81. DOI: 10.1016/S0166-4328(99)00186-2. PMID: 10802305.
28. Танашиян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А. и др. Эффективность нейротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2011; (3): 181–187.
29. Cohen G.D., Perlstein S., Chapline J. et al. The impact of professionally conducted cultural programs on the physical health, mental health, and social functioning of older adults-2-year results. *J Aging Humanit Arts* 2007; 1: 5–22.
30. Franklin D. Play games. There's no better way to stay sharp as the years go by. *Health* 1997; November/ December: 77–82.
31. Cohen G.D., Firth K.M., Biddle S. et al. The first therapeutic game specifically designed and evaluated for Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23: 540–551. DOI: 10.1177/1533317508323570. PMID: 19001349.

Информация об авторах

Раскуражев Антон Алексеевич — к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения, зам. рук. Отдела организации и управления медицинской помощью ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0522-767X.

Кузнецова Полина Игоревна — к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4626-6520.

Танашиян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора ФГБНУ НЦН по научной работе, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119.

27. Fanselow M.S. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res* 2000; 110: 73–81. DOI: 10.1016/S0166-4328(99)00186-2. PMID: 10802305.
28. Tanashyan M.M., Barkhatov D.Yu., Glotova N.A. et al. [The effectiveness neuroprotection in patients with chronic cerebrovascular diseases]. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii* 2011; (3): 181–187. (In Russ.)
29. Cohen G.D., Perlstein S., Chapline J. et al. The impact of professionally conducted cultural programs on the physical health, mental health, and social functioning of older adults-2-year results. *J Aging Humanit Arts* 2007; 1: 5–22.
30. Franklin D. Play games. There's no better way to stay sharp as the years go by. *Health* 1997; November/ December: 77–82.
31. Cohen G.D., Firth K.M., Biddle S. et al. The first therapeutic game specifically designed and evaluated for Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23: 540–551. DOI: 10.1177/1533317508323570. PMID: 19001349.

Information about the authors

Anton A. Raskurazhev — PhD (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurology department, Deputy head, Department of organization and management of medical care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0522-767X.

Polina I. Kuznetsova — PhD (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4626-6520.

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. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119

Электрокортикография у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой

М.В. Синкин^{1,2}, А.Э. Талыпов¹, О.О. Кордонская^{1,3}, И.Г. Комольцев^{4,5}, А.А. Солодов^{1,2}, А.А. Гринь^{1,2}, В.В. Крылов^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

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

³ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва», Москва, Россия

Введение. Частота неблагоприятных исходов у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) превышает 25%. Осложняющие течение тяжелой ЧМТ эпилептические приступы и вазоспазм в отсутствие патогенетического лечения вызывают необратимое повреждение ткани мозга. Для их диагностики традиционно используют электроэнцефалографию (ЭЭГ) в режиме прикроватного мониторинга, однако её недостатком является низкое пространственное разрешение при записи с поверхности скальпа и большое количество артефактов, затрудняющих анализ данных.

Материалы и методы. Мы провели мониторинг электрокортикографии (ЭкоГ) с помощью субдуральных электродов, имплантированных во время операции по поводу ЧМТ в область травматического повреждения коры у 11 пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ. Одновременно всем пострадавшим проводили регистрацию скальповой ЭЭГ субдермальными игольчатыми электродами.

Результаты. При анализе скальповой записи нарушения частоты и асимметричность колебаний были выявлены у всех больных, а спорадическая эпилептиформная активность и ритмичные и периодические паттерны — у 18% и 64% пострадавших соответственно. Анализ инвазивной ЭЭГ выявил спорадическую эпилептиформную активность у 27% пациентов, а ритмичные и периодические паттерны — у 91%, при этом у 3 пострадавших эпилептиформная активность регистрировалась исключительно по отведениям, расположенным субдурально. Суммарная доля пострадавших, у которых мы зарегистрировали клиничко-электрографические признаки судорожного и бессудорожного эпилептического статуса с помощью ЭЭГ и ЭкоГ, составила 55%. У 1 пациента с угнетением степени бодрствования до комы мы зарегистрировали косвенные электрографические признаки медленно распространяющейся деполяризации коры мозга, вслед за которой возник электрографический паттерн эпилептического статуса по ЭкоГ.

Выводы. Регистрация ЭкоГ во время проведения интенсивной терапии пострадавших с тяжелой ЧМТ повышает диагностические возможности метода, позволяя не только чаще и точнее регистрировать электрографические эпилептические приступы, но и выявлять косвенные признаки медленно распространяющейся деполяризации коры мозга с помощью стандартных усилителей ЭЭГ. Имплантация электродов во время операции по поводу ЧМТ безопасна и значимо не меняет тактику оперативного вмешательства.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; электроэнцефалография; ЭЭГ-мониторинг; электрокортикография; электрографические эпилептические приступы.

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: 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: mvsinkin@gmail.com. Синкин М.В.

Для цитирования: Синкин М.В., Талыпов А.Э., Кордонская О.О., Комольцев И.Г., Солодов А.А., Гринь А.А., Крылов В.В. Электрокортикография у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 66–76.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.9

Поступила 25.11.2019 / Принята в печать 27.04.2020

Electrocortigraphy in patients with severe traumatic brain injury

Mikhail V. Sinkin^{1,2}, Alexander E. Talypov¹, Olga O. Kordonskaya^{1,3}, Ilya G. Komoltsev^{4,5}, Alexander A. Solodov^{1,2}, Andrey A. Grin^{1,2}, Vladimir V. Krylov^{1,2}

¹*Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia;*

²*Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;*

³*Federal Center of Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia;*

⁴*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia;*

⁵*Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia*

Introduction. The frequency of adverse outcomes in patients with severe traumatic brain injury (TBI) exceeds 25%. Epileptic seizures and vasospasm, in the absence of pathogenetic treatment, cause irreversible brain damage and thus complicate the course of severe TBI. Bedside electroencephalography (EEG) is traditionally used to diagnose these conditions. However, its low spatial resolution when recording from the scalp and a large number of artefacts that make it challenging to analyse the data.

Materials and methods. Electrocorticography (ECoG) monitoring was performed using subdural electrodes implanted in the traumatic brain lesion during TBI surgery in 11 patients during the acute period of severe TBI. All patients were concurrently monitored using scalp EEG with subdermal needle electrodes.

Results. Analysis of scalp recordings showed frequency disturbances and oscillation asymmetry in all patients, while sporadic epileptiform activity and rhythmic and periodic patterns were detected in 18% and 64% of subjects, respectively. Analysis of invasive EEG showed sporadic epileptiform activity in 27% of patients, while rhythmic and periodic patterns were present in 91%. Moreover, epileptiform activity was registered only by the subdural leads in 3 patients. The total percentage of subjects in whom we registered clinical and electrographic signs of convulsive and non-convulsive status epilepticus using EEG and ECoG was 55%. We found indirect EEG signs of slow-spreading cortical depolarization in one patient whose level of consciousness was coma, followed by an electrographic pattern of status epilepticus on ECoG.

Conclusion. ECoG recording, while patients with severe TBI are in the intensive care unit, increases the diagnostic capabilities of this method, allowing electrographic seizures to be recorded more often and more accurately, but also to detect indirect signs of slow-spreading cortical depolarization using standard EEG amplifiers. Electrode implantation during TBI surgery is safe and does not significantly change the surgical approach.

Keywords: traumatic brain injury; electroencephalography; EEG monitoring; electrocorticography; electrographic seizures.

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: 129090, Russia, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3-1. Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care. E-mail: mvsinkin@gmail.com. Sinkin M.V.

For citation: Sinkin M.V., Talypov A.E., Kordonskaya O.O., Komoltsev I.G., Solodov A.A., Grin A.A., Krylov V.V. [Electrocorticography in patients with severe traumatic brain injury]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 66–76. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.9

Received 25.11.2019 / Accepted 27.04.2020

Введение

Черепно-мозговую травму (ЧМТ), которая является одним из наиболее распространенных видов повреждений, называют скрытой эпидемией XXI в. [1]. В общей структуре травматизма на долю ЧМТ приходится около 40%. Частота ЧМТ в России составляет 1,6–7,2 случая на 1000 населения, т.е. более 600 тыс. человек в год [2]. Среди 140 тыс. пациентов, ежегодно госпитализируемых в нейрохирургические отделения, пострадавшие с ЧМТ составляют 57%. Общая летальность при ЧМТ равна 1,5–3,5%, при тяжелых её формах — 15–25%, а при крайне тяжелых достигает 60%. Высокая частота инвалидизации (100–150 человек на 100 тыс. населения) делает ЧМТ социально и экономически значимой проблемой [3]. В Москве ежегодно госпитализируют около 15 тыс. пациентов с ЧМТ, хирургические вмешательства по поводу тяжелой ЧМТ проводят более чем у 2500 пострадавших. В России ежегодно проводят более 22 тыс. операций по поводу ЧМТ [4].

Одним из осложнений ЧМТ является развитие эпилептических приступов, в некоторых случаях переходящих в эпистатус, который вызывает нейрональное повреждение и ухудшает прогноз исходов лечения ЧМТ [5]. Среди всех пациентов с ЧМТ частота возникновения эпистатуса с соответствующими клиническими проявлениями составляет 22% [6]. Однако анализ длительного мониторингирования электроэнцефалографии (ЭЭГ) показал, что частота бессудорожных эпилептических приступов среди всех пострадавших с тя-

желой и среднетяжелой ЧМТ составляет 52%, а в 9–37% случаев он остается нераспознанным из-за отсутствия необходимой инструментальной диагностики [7–10]. В исследовании, проведенном на базе отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, было установлено, что бессудорожный эпистатус (БСЭС) развивается у 28% пострадавших в течение первых 7 сут после ЧМТ [11].

Особенностями регистрируемой с поверхности скальпа ЭЭГ, ограничивающими информативность этого метода, является её низкое пространственное разрешение и снижение амплитуды колебаний биоэлектрической активности мозга до 70% вследствие наличия мягких тканей и костей черепа между корой мозга и записывающими электродами [12]. Этого недостатка лишены инвазивные методы регистрации ЭЭГ. Методику записи ЭЭГ непосредственно с поверхности церебральной коры называют электрокортикографией (ЭкоГ). С ее помощью возможно точно оценивать функциональное состояние мозга, выявлять эпилептиформные графоэлементы и их устойчивые сочетания, не видимые по скальповым отведениям, уточнять локализацию патологической активности. Это объясняет широкое использование ЭкоГ в подготовке к хирургическому лечению фармакорезистентной эпилепсии. При неотложных состояниях, в том числе при ЧМТ и сосудистых заболеваниях мозга, ЭкоГ позволяет регистрировать медленно распространяющуюся деполаризацию коры (МРДК), которая может предшествовать развитию её вторичной ишемии [13].

Другим способом инвазивной регистрации биоэлектрической активности мозга является имплантация в полость черепа глубинных электродов, выполненных в виде тонкого цилиндра под контролем стереотаксической системы — стереоЭЭГ [14]. А. Waziri и соавт. исследовали функциональное состояние головного мозга пациентов с нетравматическим субарахноидальным и внутримозговым кровоизлиянием, ЧМТ и инфарктом мозга с помощью глубинного электрода, который устанавливали через один порт с датчиком внутричерепного давления (ВЧД) и выявили патологические изменения у 86% пострадавших [15].

Инвазивные методики ЭЭГ требуют проведения нейрохирургического вмешательства для установки электродов или формирования отдельного отверстия в черепе, поэтому проведение хирургического вмешательства у пострадавших с ЧМТ дает возможность проведения инвазивной ЭЭГ для оценки функционального состояния мозга без дополнительного вмешательства.

Мы впервые провели исследование функционального состояния коры головного мозга непосредственно в зоне травматического повреждения мозга с помощью субдуральных электродов — полосок, которые имплантировали пострадавшим с ЧМТ во время операции по поводу травматических внутричерепных гематом.

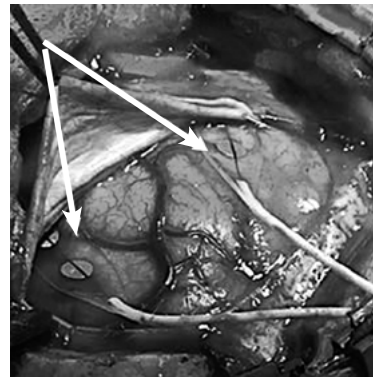
Задачами нашего исследования было выявление частоты посттравматических эпилептических приступов и БСЭС, оценка встречаемости эпилептиформной активности и периодических паттернов в остром периоде ЧМТ по данным скальповой ЭЭГ и инвазивной ЭКоГ, а также сравнение эффективности этих двух методов в выявлении посттравматической патологической электрографической активности.

Материалы и методы

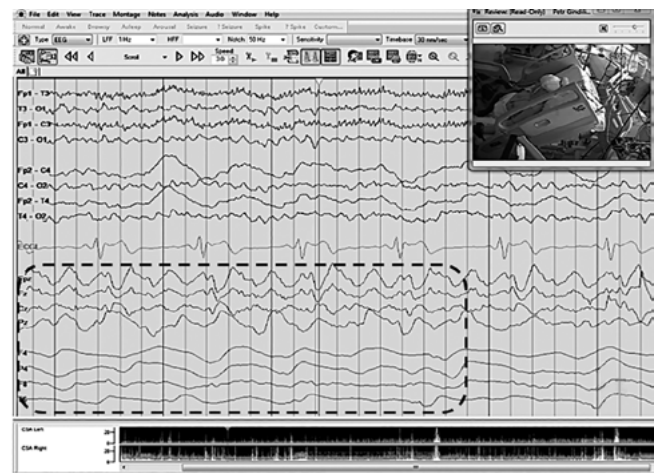
После получения одобрения локального этического комитета (протокол № 2-18 от 25.06.2018 г.) мы провели регистрацию ЭКоГ у 11 пострадавших мужчин (средний возраст 34 года), оперированных по поводу ЧМТ в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в 2017–2019 гг. У 5 пострадавших были эпидуральные гематомы в сочетании с очагами ушиба мозга, у 3 — острые субдуральные гематомы, у 3 — очаги ушиба разномозжечья. Объем эпидуральных гематом составлял 35–200 см³, субдуральных гематом — 30–100 см³, очагов ушиба мозга — 15–40 см³. Степень бодрствования пациентов перед регистрацией ЭЭГ составляла 12–6 баллов по шкале комы Глазго. Согласно российской классификации [3], у 10 (90%) человек диагностирована тяжелая ЧМТ. Декомпрессивная трепанация черепа была выполнена у 8 пострадавших, костно-пластическая трепанация черепа — у 3. Мониторинг ВЧД провели у 5 пациентов.

Исходы травмы оценивали по шкале исходов Глазго. Неблагоприятный исход (смерть пострадавшего или развития вегетативного состояния) был у 4 (36%) пациентов. У 2 пострадавших был хороший исход лечения, у 5 — удовлетворительный (4 балла).

Для регистрации ЭКоГ использовали платиновые электроды-полоски с 4 или 6 контактами (Ad-Tech Medical Instruments Corporation IS04R-SP10X-000, TS06R-AP10X-0W6), которые обычно применяют для длительного-



A



B

Рис. 1. Установка электродов-полосок для регистрации ЭКоГ в субдуральное пространство (А) и вид экрана энцефалографа с одновременным отображением скальповых и инвазивных (обведены пунктирным прямоугольником) отведений (В)

Fig. 1. Placement of electrode strips for ECoG in the subdural space (A) and the encephalograph screen with simultaneous display of the scalp and invasive leads (marked by a dotted rectangle) (B)

инвазивного мониторинга ЭКоГ во время подготовки к хирургическому лечению фармакорезистентной эпилепсии. Сразу после эвакуации гематомы их устанавливали конвекситально на неповрежденный участок коры вдоль извилин, а при сопутствующем ушибе мозга — фронтальнее его очага. У 2 пострадавших было установлено по 2 электрода-полоски, один из которых размещали на основании височной доли мозга.

После имплантации электродов твердую мозговую оболочку ушивали, оставляя участок для их безопасного удаления. Контактную группу для соединения с усилителем сигнала выводили через контрапертуру, фиксируя её к поверхности кожи (рис. 1). Удаление электрода проводили через то же контрапертурное отверстие во время перевязки раны. Установка электродов в субдуральное пространство не требовала изменения хода оперативного лечения и расширения зоны резекции кости.

Мониторинг ЭЭГ и ЭКоГ начинали после перевода пациента в отделение нейрореанимации после окончания одного периода полувыведения препаратов, использованных для наркоза во время нейрохирургической операции. Для записи биоэлектрической активности мозга использовали

Локализация (термин 1) / Location (term 1):

- Генерализованные / Generalized
 - ~ с лобным доминированием / frontally predominant
 - ~ с затылочным доминированием / occipitally predominant
 - ~ с центральным доминированием / centrally predominant
- Латерализованные / Lateralized
 - ~ односторонние / unilateral
 - ~ билатерально асимметричные / bilateral asymmetric
- Билатерально независимые / Bilateral independent
 - ~ односторонние / unilateral
 - ~ билатерально асимметричные / bilateral asymmetric
- Мультифокальные / Multifocal
 - ~ односторонние / unilateral
 - ~ билатерально асимметричные / bilateral asymmetric

Морфология (термин 2) / Morphology (term 2):

- Периодические разряды / Periodic discharges
 - ~ + быстрая активность / fast activity
 - ~ + ритмичная активность / rhythmic activity
 - ~ + быстрая ритмичная активность / fast rhythmic activity
- Ритмичная δ -активность / Rhythmic delta activity
 - ~ + быстрая активность / fast activity
 - ~ + заостренная / sharp
 - ~ + быстрая и заостренная активность / fast and sharp activity
- Спайк-волна / Spike-and-wave

Основные модификаторы / Main modifiers:

- Встречаемость паттерна в записи / Pattern prevalence on the recording
- Длительность регистрации паттерна / Pattern duration on the recording
- Частота графоэлементов в паттерне / Frequency of the graphic elements in the pattern
- Фазы разряда (для периодических разрядов и спайк-волны) / Discharge phases (periodic discharges and spike-and-waves)
- Острота формы (для периодических разрядов и спайк-волны) / Sharpness (periodic discharges and spike-and-waves)
- Амплитуда (для периодических разрядов) / Amplitude (for periodic discharges)
- Полярность (для периодических разрядов и спайк-волны) / Polarity (for periodic discharges and spike-and-waves)
- Связь с внешней стимуляцией / Whether it is stimulus-induced
- Эволюция/флюктуация/статичность / Evolving/fluctuating/static

Малые модификаторы / Minor modifiers:

- «Квази» / Quasi-
- Развитие паттерна / Pattern development
- Трехфазная морфология (для периодических разрядов и ритмичной δ -активности) / Triphasic morphology (for periodic discharges and rhythmic delta activity)
- Лобно-затылочный градиент / Fronto-occipital gradient

Рис. 2. Схема описания РПП ЭЭГ, рекомендованная Американским обществом клинической нейрофизиологии

Fig. 2. Process of describing rhythmic and periodic EEG patterns as recommended by the American Clinical Neurophysiology Society

усилители «Xitek Brain Monitor» («Natus Medical Incorporated») и «Nuevo» («Compumedics Limited») со стандартным программным обеспечением. Оба прибора были оснащены видеокамерой для синхронной регистрации спонтанных движений пациента и их дифференцировки от артефактов, вызванных манипуляциями медицинского персонала. Одновременно с регистрацией биоэлектрической активности от электрода, имплантированного на кору мозга, осуществляли запись с поверхности скальпа с помощью классических чашечковых или игольчатых электродов. Во всех случаях мониторинг ЭЭГ продолжали не менее 1 сут. Средняя продолжительность составила 2278 мин. Суммарная длительность всех записей составила 25 060 мин.

Оценку как скальповой, так и инвазивной ЭЭГ проводили согласно классификации Н. Lüders и соавт. [16], а при выявлении ритмичных и периодических паттернов (РПП) применяли терминологию Американского общества клинической нейрофизиологии, схематично представленную на рис. 2 [17, 18]. Для диагностики БСЭС применяли Зальцбургские критерии, объединяющие его клинические и электрографические признаки [19]. При анализе данных учитывали глубину седации, которую оценивали по шкале возбуждения–седации Ричмонда (RASS — Richmond Agitation-Sedation Scale)

Для сравнения групп умерших и выживших пациентов, а также групп пациентов с наличием или отсутствием признаков БСЭС использовали непараметрический тест Манна–Уитни; для бинарных признаков использовали двусторонний точный тест Фишера.

Генерализованные тонико-клонические приступы в течение периода госпитализации были отмечены у 2 пациентов, однако непосредственно во время регистрации ЭЭГ и ЭКГ их зарегистрировать не удалось.

Результаты**Изменение фоновой активности на ЭЭГ в остром периоде ЧМТ**

Нарушения биоэлектрической активности мозга были отмечены у всех пострадавших с ЧМТ, включенных в исследование (табл. 1). У большинства пациентов (55%) они были латерализованные и совпадали со стороной повреждения мозга. У остальных больных сторону нарушений биоэлектрической активности мозга было невозможно оценить из-за грубых общемозговых изменений. Умеренное или выраженное асимметричное замедление частоты фонового ритма являлось основным патологическим признаком на скальповой ЭЭГ. У 8 (72%) больных за время мониторинга основной затылочный ритм не был зарегистрирован, а доминирующая частота фоновой активности находилась в α - θ - и θ - δ -диапазоне у 36% и 54% пострадавших соответственно. В большинстве наблюдений (8 пациентов) за время регистрации скальповой ЭЭГ сохранялась вариативность биоэлектрической активности, при этом реактивность на внешнюю стимуляцию была отмечена лишь у 5 (46%) пациентов, а у 2 больных такое воздействие привело к появлению РПП.

Оценка амплитуды фона, непрерывность его регистрации и наличие паттернов 2-й фазы NREM-сна (non rapid eye movement — сон без быстрых движений глаз) считают информативными в прогнозировании исхода комы, развившейся вследствие как первичного, так и вторичного

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Шкала комы Глазго при поступлении Glasgow Coma Scale on admission	Шкала исходов Глазго при выписке Glasgow Outcome Scale at discharge	Клиника судорожного синдрома Convulsive Disorder Clinic	РПП в инвазивной записи Rhythmic and periodic patterns on the invasive recording	Эпилептиформная активность на скальповой записи Epileptiform activity on the scalp recording	РПП на скальповой записи Rhythmic and periodic patterns on the scalp recording
1	20	15	2	Нет No	ПР, РДА, МРДК PD, RDA, SSD	Нет No	Л РДА L RDA
2	18	15	5	Нет No	ПР, РДА PD, RDA	Нет No	Нет No
3	29	13	5	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
4	50	7	4	Нет No	ПР PD	Нет No	Л ПР L PD
5	24	7	3	Да Yes	РДА, ЭП RDA, ES	Нет No	Л РДА L RDA
6	40	13	1	Нет No	ПР, РДА PD, RDA	ОВ SW	Л РДА L RDA
7	25	11	4	Нет No	ПР PD	Нет No	Г РДА G RDA
8	40	7	1	Нет No	РДА, ЭП RDA, ES	СВ S-W	Нет No
9	40	14	3	Да Yes	РДА, ЭП RDA, ES	Нет No	Г РДА G RDA
10	34	7	5	Нет No	РДА RDA	Нет No	Л РДА L RDA
11	35	6	1	Нет No	РДА RDA	Нет No	Нет No

Примечание. ПР — периодические разряды; РДА — ритмичная δ -активность; ЭП — электрографический паттерн приступа; СВ — спайк-волна; ОВ — острая волна; Л — латерализованная; Г — генерализованная.

Note. PD — periodic discharges; RDA — rhythmic delta activity; SSD — slowly spreading depolarization; ES — electrographic seizure; S-W — spike-and-wave; SW — sharp wave; L — lateralized; G — generalized.

повреждения мозга [20]. Лишь у 3 человек в течение всей записи был зарегистрирован вольтаж скальповой ЭЭГ ниже 20 мкВ, однако ни у одного из них он не опускался ниже отметки 10 мкВ. У 3 (27%) пациентов отмечено нарушение непрерывности фона ЭЭГ. У большинства (73%) пострадавших такие паттерны 2-й фазы NREM-сна, как К-комплексы и сонные веретена, отсутствовали, и лишь в 1 случае оба этих признака были зарегистрированы.

Эпилептиформная активность и РПП на скальповой ЭЭГ и ЭКоГ в остром периоде ЧМТ

Спорадическую эпилептиформную активность (СЭА) на скальповой записи в виде изолированно возникших генерализованных острых волн и комплексов острая волна–медленная волна мы зарегистрировали лишь у 2 (18%) пациентов, при этом она не сопровождалась электрографическими проявлениями по внутричерепным отведениям. Учитывая значительно более высокую информативность ЭКоГ по сравнению со скальповой ЭЭГ, мы расценили выявленные изменения как артефакт, хотя и с морфологией, совпадающей с эпилептиформной.

В то же время по данным инвазивного мониторингирования СЭА была выявлена у 3 пациентов. Среди них лишь у одного мы наблюдали синхронные изменения по скальповой записи с нарастанием индекса СЭА и переходом единичных разрядов в периодичный, а затем и ритмичный паттерн, что было расценено как электрографические проявления БСЭС. Особенностью последнего случая явилось полное исчезновение СЭА и РПП от скальповых электродов после начала непрерывной инфузии пропофола в рекомендованной производителем терапевтической дозе (0,2 мг/кг/мин), при этом электрографически эпилептиформная активность по субдуральному электроду продолжалась, хотя и с меньшей амплитудой (рис. 3).

РПП, отражающие динамику иктально-интериктального континуума, мы наблюдали у подавляющего большинства пострадавших (91%), при этом у 3 (30%) из них РПП были зарегистрированы исключительно по инвазивным отведениям. Анализ РПП, выявленных при скальповой ЭЭГ, показал, что при тяжелой ЧМТ преобладают латерализованные формы ритмичной δ -активности (РДА) — их обнаружили у 86% пострадавших. Также было зафиксировано

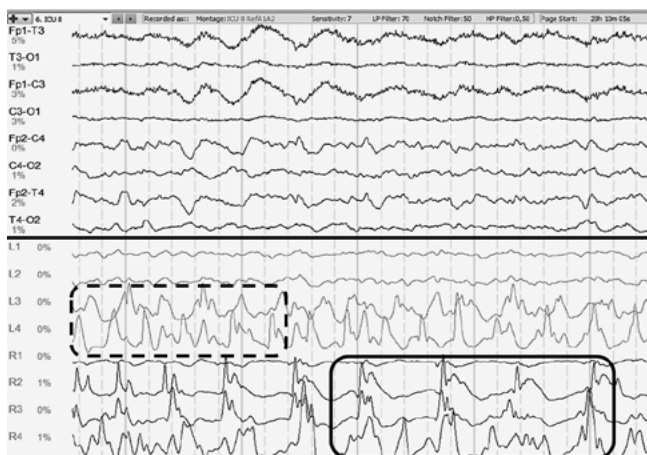


Рис. 3. Скальповая и инвазивная ЭЭГ у пострадавшего с ЧМТ во время медикаментозной седации пропофолом.

Уровень седации по шкале RASS-3. Скальповая ЭЭГ — сокращенный биполярный монтаж (8 отведений), ЭкоГ — 2 электрода-полоски по 4 контакта. Инвазивные отведения расположены в нижней части экрана, ограничены сплошной чертой. Ритмичная δ -активность (обведена пунктиром) по электроду, установленному на лобную долю мозга, и периодические разряды (сплошной прямоугольником) по височному электроду

Fig. 3. Scalp and invasive EEG in a patient with TBI with administration of propofol sedation.

Degree of sedation on the RASS-3 scale. Scalp EEG — reduced bipolar mounting (8 leads), ECoG — 2 electrode strips of 4 contacts. Invasive leads are located at the bottom of the screen, separated by a solid line. Rhythmic delta activity (marked with a dotted line) on an electrode positioned on the frontal lobe, and periodic discharges (solid rectangle) on the temporal electrode

по одному наблюдению латерализованных периодических разрядов и генерализованной РДА. Модификатор «+» (рис. 2), свидетельствующий о высоком риске эпилептического генеза паттерна [17, 20], мы зарегистрировали у 3 пациентов. Впоследствии посттравматическая эпилепсия развилась у одного из них.

Поскольку отдельной классификации паттернов ЭкоГ, проводимой у пациентов, находящихся в критическом состоянии, не существует, мы применяли методологию ACNS за исключением указания локализации патологических графоэлементов. Анализ их морфологии показал, что во всех случаях они были представлены периодическими разрядами различной частоты, которые возникали последовательно на контактах электрода-полоски с различным временным смещением (рис. 4), свидетельствуя о распространении эпилептиформной активности вдоль извилин коры мозга с непостоянной скоростью.

У 3 пострадавших по данным ЭкоГ, кроме ПР, была зарегистрирована РДА, что, вероятно, свидетельствует о расположении эпилептогенного очага на относительно большом расстоянии от регистрирующего электрода или об одновременном существовании нескольких эпилептогенных зон.

Электрографический паттерн приступа, когда частота его графоэлементов начинала превышать 3 Гц одновременно и по скальповым, и по инвазивным электродам, мы зарегистрировали у 2 (18%) пострадавших. Изучение видеозаписи показало, что в обоих случаях синхронно с нарастанием частоты разрядов возникали стереотипные ритмичные движения лицевой мускулатуры без распространения на

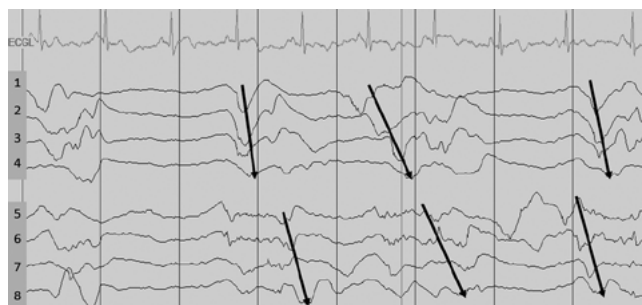


Рис. 4. ЭкоГ, выполненная двумя субдуральными электродами-полосками.

Последовательный временной сдвиг периодических разрядов, распространяющихся вдоль электродов, отмечен стрелками

Fig. 4. ECoG using two subdural electrode strips.

The consecutive time shift of periodic discharges propagating along the electrodes is marked by arrows

другие части тела. Длительность таких эпизодов составляла 3–4 мин, и ни в одном из них они не были распознаны медицинским персоналом, поэтому противоэпилептическое лечение не проводили. Впоследствии у обоих пациентов развилась посттравматическая эпилепсия.

Применение Зальцбургских критериев БСЭС позволило предположить его еще у 4 пациентов, включенных в исследование. При этом у одного из них эволюционирующая по частоте РДА была зарегистрирована лишь по инвазивным отведениям. Таким образом, при анализе скальповой ЭЭГ суммарная доля пострадавших в исследованной группе, у которых мы зарегистрировали клиничко-инструментальные признаки БСЭС по данным скальповых и инвазивных записей, составила 55%.

МРДК головного мозга

Во время анализа длительной записи ЭкоГ у одного из пациентов мы выявили участок медленного постепенного снижения амплитуды фоновой активности, возникшей последовательно по контактам электрода-полоски, установленного вдоль извилины коры мозга. Такой электрографический признак, наблюдаемый при регистрации ЭкоГ усилителем переменного тока, может соответствовать МРДК, истинная регистрация которой возможна лишь усилителем постоянного тока [22].

Клиническое наблюдение. Пациент Д., 20 лет, поступил в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с ЧМТ, возникшей в результате дорожно-транспортного происшествия (пострадавший — пешеход). По данным компьютерной томографии, выполненной в приемном отделении, у него были диагностированы острые эпи- и субдуральная гематомы и проведена декомпрессионная трепанация черепа для их удаления. Во время операции в субдуральное пространство были установлены 2 электрода-полоски с 4 платиновыми контактами каждая, которые были расположены вдоль мозговых извилин, и датчик ВЧД. После перевода в отделение нейрореанимации начат продленный ЭЭГ-видеомониторинг, длительность которого составила 6960 мин. В течение всей записи проводили медикаментозную седацию пропофолом, уровень которой по шкале RASS составлял 2. За время наблюдения в клинической картине не было отмечено ритмичных стереотипных движений, которые могли быть расценены как проявления эпилептического приступа, однако на скальповой ЭЭГ были зарегистри-

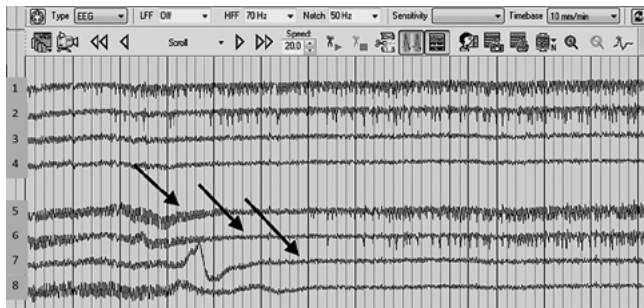


Рис. 5. ЭКоГ, выполненная двумя субдуральными электродами-полосками, временная развертка 10 мм/мин. Медленное последовательное снижение амплитуды биоэлектрической активности по контактам 5-6-7-8 вдоль извилины мозга (отмечено стрелками), отражающее медленное распространение деполаризации коры

Fig. 5. ECoG using two subdural electrode strips, time base of 10 mm/min. A slow sequential decrease in the amplitude of bioelectric activity at contacts 5-6-7-8 along the brain gyrus (marked with arrows), reflecting the slow spread of cortical depolarization

рован флюктуирующий паттерн латерализованной РДА с частотой колебаний, приблизительно равной 2 Гц. Анализ данных, полученных от инвазивных электродов, показал, что в момент появления РДА по субдуральным отведениям возникали высокоамплитудные периодические разряды заостренной формы. По электроду, проведенному на основание височной доли, за 28 мин до появления паттерна РДА по скальповым отведениям и эпилептиформных разрядов по инвазивным отведениям, по последним было отмечено медленное затухание амплитуды биоэлектрической активности, распространяющееся от контакта № 1 к контакту № 4 (рис. 5). Эти медленные колебания амплитуды длились 16 мин, после чего сменились периодически разрядами с нарастающей прогрессивно амплитудой и частотой.

На 4-е сутки, после нормализации уровня ВЧД, датчик для его измерения и электроды для регистрации ЭКоГ были извлечены, а интенсивное лечение продолжено. На 58-е сутки пациент был переведен для проведения нейрореабилитации в состоянии синдрома безответного бодрствования.

Выявление ранних электрографических признаков вторичной ишемии

У 1 пострадавшего с острой субдуральной гематомой и ушибом левой теменной доли мозга на 2-е сутки регистрации ЭКоГ мы отметили значительное нарастание индекса медленноволновой активности и увеличение амплитуды δ -волн, исключительно по отведениям от субдурального электрода, при этом проведенная оценка ЭЭГ от скальповых электродов не показала нарастания полушарной асимметрии или увеличения спектральной мощности медленных волн. Одновременно мы зарегистрировали увеличение линейной скорости кровотока при транскраниальном дуплексном сканировании, которая в левой средней мозговой артерии превысила 230 см/с, что свидетельствовало о развитии вазоспазма. На 3-и сутки было отмечено угнетение уровня бодрствования до глубокой комы, а экстренная компьютерная томография показала появление крупных гиподенсивных очагов, свидетельствующих об ишемии ткани мозга (рис. 6). На 12-е сутки пациент скончался, на аутопсии была обнаружена ишемия левого полушария моз-

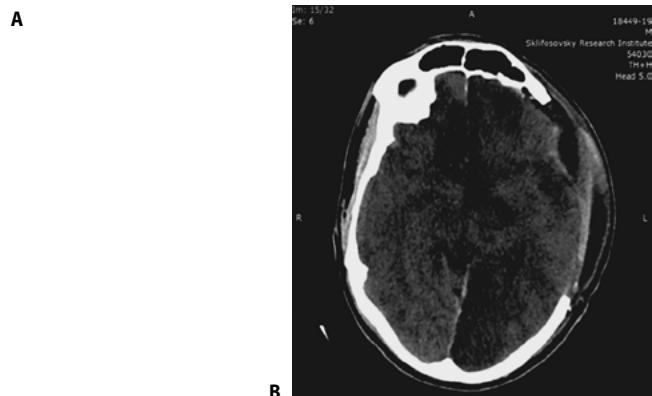
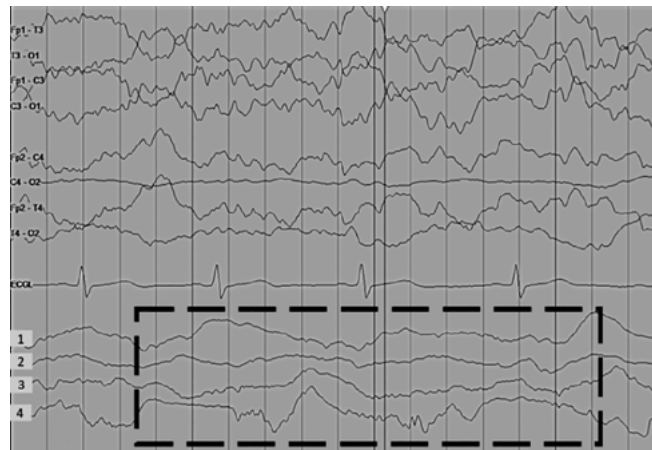


Рис. 6. Пострадавший с тяжелой ЧМТ. А — ЭКоГ до развития клинической и нейровизуализационной картины вторичной полушарной ишемии мозга. Пунктиром обозначена полиморфная медленноволновая активность; В — компьютерная томограмма, аксиальный срез. Зона пониженной плотности занимает все левое полушарие головного мозга

Fig. 6. Subject with a severe head injury. A — ECoG before the development of clinical and a neuroimaging picture of secondary hemispheric cerebral ischemia. The dotted line shows polymorphic slow-wave activity. B — computed tomography, axial section. The zone of reduced density occupies the entire left brain hemisphere

га, в котором ранее был локализован его ушиб и острая субдуральная гематома. Таким образом, регистрация появления и нарастания процентного содержания в спектре ЭКоГ медленных волн может являться биомаркером вторичной ишемии ткани мозга, возникающей вследствие развития вазоспазма.

Сравнение данных, полученных при помощи скальповой ЭЭГ и ЭКоГ

Основные результаты сравнения информативности скальповой ЭЭГ и сочетания скальповой ЭЭГ с инвазивной ЭКоГ в выявлении посттравматической патологической активности представлены в табл. 2. Важно отметить, что выявляемость всех типов патологической активности, включая БСЭС, была выше при дополнительном использовании инвазивной записи. Кроме того, ЭКоГ полезнее при оценке эффективности лечения БСЭС — по нашим наблюдениям, у 1 пациента инфузия пропорола привела к исчезновению эпилептиформной активности на скальповых электродах, но при этом активность сохранялась на ЭКоГ.

Таблица 2. Сравнение выявляемости патологической активности на скальповой ЭЭГ и инвазивной ЭCoГ ($n = 11$)Table 2. Comparison of pathological activity detection of scalp EEG and invasive ECoG ($n = 11$)

Тип нарушений электрической активности Type of electrical activity dysfunction	Скальповая ЭЭГ Scalp EEG		Скальповая ЭЭГ + инвазивная ЭCoГ Scalp EEG + invasive ECoG	
	n	%	n	%
РПП Rhythmic and periodic patterns	7	64	10	91
Эпилептиформная активность Epileptiform activity	2	18	5	45
БСЭС (достоверный и вероятный) Non-convulsive status epilepticus (reliable and probable)	5	45	6	55
МРДК Slow spread of cortical depolarization	0	0	1	9

Обсуждение

Несмотря на значительный прогресс в развитии методов нейровизуализации, ЭЭГ остается единственным способом, позволяющим оценивать функциональное состояние головного мозга в режиме реального времени. Другими его достоинствами является относительная дешевизна расходных материалов и широкая распространенность аппаратуры. Развитие систем электронного хранения больших объемов данных и цифровизация ЭЭГ позволили ввести в рутинную практику его длительное мониторирование у больных, в том числе находящихся в критическом состоянии. За последние десятилетия накоплен значительный опыт в применении ЭЭГ, и определены электрографические биомаркеры, специфичные для судорожного и бессудорожного эпилептического приступа, ишемии и необратимого повреждения головного мозга [23, 24].

Методика регистрации ЭЭГ имеет один существенный недостаток. Создающие биоэлектрическую активность колебания постсинаптического потенциала на синапсах дендритов пирамидных нейронов, проходя через оболочки мозга, кости черепа и кожу скальпа, значительно снижают свою интенсивность и рассеиваются по поверхности головы. Анализ одновременной записи ЭЭГ с помощью поверхностных и внутричерепных электродов показал, что в генерации эпилептиформных разрядов, которые можно зарегистрировать со скальпа, должно быть вовлечено минимум 10 см² коры головного мозга [25]. Эффект объемного проведения уменьшает амплитуду сигнала на 70% по сравнению с его уровнем, зарегистрированным на коре мозга [26].

Единственным способом избежать указанные ограничения является регистрация сигнала непосредственно с поверхности коры мозга, что возможно с помощью электродов, установленных субдурально (ЭCoГ) либо проведенных в его паренхиму под контролем стереотаксической установки. Оба способа позволяют оценивать функциональное состояние мозга с высоким пространственным разрешением, ограниченным лишь площадью регистрирующих контактов, а амплитуда сигнала на 70% выше, чем при скальповых записях. Эти методы традиционно используют для локализации эпилептогенной зоны во время подготовки к хирургическому лечению фармакорезистентной эпилепсии, но инвазивность установки ограничивает их применение в случаях, когда клиническая необходимость в трепанации черепа отсутствует [27]. Мы использовали возможность

установки субдуральных электродов для регистрации ЭCoГ во время нейрохирургического лечения тяжелой ЧМТ, поскольку эта процедура безопасна и не увеличивает объем оперативного вмешательства [28].

Возникающие при тяжелой и среднетяжелой ЧМТ выраженные изменения функционального состояния головного мозга закономерно отражаются на электрографической картине даже в случае регистрации ЭЭГ с поверхности скальпа. Как и во множестве проведенных ранее исследований, мы обнаружили схожие общемозговые и полушарные нарушения биоэлектрической активности у всех пострадавших исследуемой группы, однако их неспецифичность в отношении каких-либо патологических процессов не дает значимой информации и не влияет на лечебную тактику. Наибольший клинический интерес у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии представляет продленное ЭЭГ-мониторирование для диагностики эпилептических приступов и эпистатуса, особенно в тех случаях, когда их семиология не проявляется клоническими судорогами, поскольку без немедленного лечения БСЭС ухудшает прогноз и течение основного заболевания, приводит к повышению ВЧД и вызывает атрофию коры гиппокампа [29, 30]. Большинство исследований посвящено оценке судорожных приступов при ЧМТ вне зависимости от ее тяжести — их частота находится в диапазоне 4–14% [31]. В нашей работе тонико-клонические приступы, не вызывавшие сомнения в клинической диагностике, выявлены у 18% пострадавших, но частота БСЭС составила 60%. Это превышает данные, полученные P.M. Vespa и соавт. [9], но столь высокие показатели объясняются особой тяжестью пациентов в исследованной группе, поскольку мы включали в нее исключительно пострадавших с ЧМТ, которым была показана трепанация черепа вследствие внутричерепного кровоизлияния, что говорит не только о более высокой степени тяжести травмы, но и о повышенном риске развития инфекционных осложнений, увеличивающем риск развития эпистатуса [32].

Особый интерес представляют результаты, полученные нами при анализе инвазивных записей. Например, выявленная нами на скальповой записи у ряда пострадавших СЭА, вероятно, была артефактного генеза, поскольку в этот момент мы не отмечали изменений по субдуральным отведениям. Это указывает на низкую специфичность таких находок при регистрации ЭЭГ электродами, расположенными на коже черепа, и частично объясняет низкие показатели межэкспертного согласия при анализе био-

электрической активности мозга у пациентов ОРИТ [33]. Такие ложноположительные результаты могут приводить и к избыточному назначению противосудорожных препаратов, в том числе обладающих седативным эффектом, что, в свою очередь, может увеличивать количество инфекционных осложнений вследствие продолжительной искусственной вентиляции лёгких [34].

Биомаркеры, ассоциированные с нейрональным повреждением, — РПП и электрографический паттерн эпилептического приступа — были обнаружены практически во всей когорте обследованных нами пациентов, а у 2 из них в этот момент не было отмечено соответствующих изменений по скальповым отведениям и каких-либо внешних клинических проявлений, за исключением угнетения степени бодрствования.

Наши наблюдения соотносятся с исследованием А. Waziri и соавт., которые с помощью стереоЭЭГ оценивали биоэлектрическую активность мозга у пациентов с ЧМТ, субарахноидальным кровоизлиянием или нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием [15]. Авторы использовали 8-контактный глубинный электрод, имплантированный через многоканальный порт, для установки датчика ВЧД и микродиализного катетера, который независимо от локализации травмы всегда располагали в правой лобной области. Изменения, выявленные при ЭЭГ, соответствовали динамике ВЧД и уровню лактата в ткани мозга, однако регистрация ЭЭГ в относительном отдалении от травматического очага могла влиять на информативность получаемых данных. На наш взгляд, установка субдурального электрода-полоски пострадавшим с ЧМТ во время операции по поводу травматических внутричерепных гематом обладает меньшей инвазивностью, при этом информативность исследования будет выше из-за возможности регистрации патологических изменений непосредственно в области, окружающей зону травматического повреждения мозговой коры.

Выявление электрографических эпилептических приступов по данным ЭкоГ у всех пострадавших с тяжелой ЧМТ, у которых после проведения нейрохирургического лечения сохраняется угнетение уровня бодрствования, поднимает вопрос о необходимости более широкого профилактического применения противосудорожных препаратов у этой группы

Список литературы

1. Traumatic brain injury: time to end the silence. *Lancet Neurol* 2010; 9: 331. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70069-7. PMID: 20298955.
2. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Летальность у пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой. *Нейрохирургия* 2010; 1: 31–39.
3. Талыпов А.Э. Хирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмы: дис. ... докт. мед. наук. М., 2015. 413 с.
4. Непомнящий В.П., Лихтерман Л.Б., Ярцев В.В., Акшулаков С.К. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и ее последствий. В кн.: А.Н. Коновалов, Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов (ред.) *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме*. М., 1998. Т. 1: 129–151.
5. Крылов В.В., Коновалов А.Н., Дашьян В.Г. и др. Состояние нейрохирургической службы Российской Федерации. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2017; 81(1): 5–12. DOI: 10.17116/neiro20178075-12. PMID: 28291209.
6. Vespa P.M., McArthur D.L., Xu Y. et al. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. *Neurology* 2010; 75: 792–798. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f07334. PMID: 20805525.
7. Neligan A., Shorvon S.D. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol* 2010; 67: 931–940. DOI: 10.1001/archneurol.2010.169. PMID: 20697043.
8. Alroughani R., Javidan M., Qasem A., Alotaibi N. Non-convulsive status epilepticus; the rate of occurrence in a general hospital. *Seizure* 2009; 18: 38–42. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.06.013. PMID: 18755608.

пациентов. При этом наши наблюдения показали, что использование медикаментозной седации в недостаточной дозировке может приводить к клиническому исчезновению эпилептических приступов, которые переходят в бессудорожные формы. Более того, в нашем случае скальповая ЭЭГ оказалась недостаточно информативной в диагностике такого БСЭС, в отличие от ЭкоГ.

Нам удалось подтвердить, что в ряде случаев ЭкоГ позволяет зарегистрировать косвенные признаки МРДК с помощью усилителя обычного электроэнцефалографа [35]. Необходимость точного расположения электрода-полоски на извилине коры мозга, вдоль которой происходит распространение «волн» деполяризации, и высокая вероятность её смещения, возможно, объясняет причину, по которой нам удалось её выявить лишь у 1 пациента с тяжелой ЧМТ. МРДК является базовым биомаркером, отражающим нарушение биоэлектрической активности коры вследствие прекращения процессов мембранного ионообмена [36]. Связь МРДК и эпилептических приступов, в том числе возникающих без клинических проявлений, была установлена ранее в серии экспериментальных исследований на животных и в смешанных группах пациентов, перенесших субарахноидальное кровоизлияние, инсульт и ЧМТ [37, 38]. Наша работа подтвердила эти наблюдения у пациентов с ЧМТ и показала, что наличие МРДК можно предположить при регистрации ЭкоГ и с помощью обычных усилителей, используемых для регистрации ЭЭГ.

Заключение

ЭкоГ у пострадавших с ЧМТ, которым показана трепанация черепа, позволяет значительно увеличить информативность получаемых данных по сравнению со скальповой ЭЭГ, чаще и точнее выявлять бессудорожные эпилептические приступы и ранние проявления вторичной ишемии мозга. Проведение терапевтической медикаментозной седации пациентам с тяжелой ЧМТ необходимо проводить под контролем ЭЭГ-мониторирования. Установка субдуральных электродов-полосок во время операции по поводу удаления внутричерепной гематомы безопасна и не изменяет ход вмешательства, а распространённость аппаратуры для регистрации ЭЭГ позволяет быстро внедрить этот метод в практику отделений нейрореанимации.

References

1. Traumatic brain injury: time to end the silence. *Lancet Neurol* 2010; 9: 331. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70069-7. PMID: 20298955.
2. Puras Yu.V., Talypov A.E., Krylov V.V. [Mortality in victims with severe concomitant traumatic brain injury]. *Neurokhirurgiya* 2010; 1: 31–39. (In Russ.)
3. Talypov A.E. [Surgical treatment of severe traumatic brain injury: med. sci. diss.]. Moscow, 2015. 413 p. (In Russ.)
4. Nepomnyashchiy V.P., Likhterman L.B., Yartsev V.V., Akshulakov S.K. [Epidemiology of traumatic brain injury and its consequences]. Kononov A.N., Likhterman L.B., Potapov A.A. (eds.) *Klinicheskoye rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme*: in 3 V. Moscow, 1998. V. 1: 129–151. (In Russ.)
5. Krylov V.V., Kononov A.N., Dashyan V.G. et al. [State of the neurosurgical service of the Russian Federation]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2017; 81(1): 5–12. DOI: 10.17116/neiro20178075-12. PMID: 28291209. (In Russ.)
6. Vespa P.M., McArthur D.L., Xu Y. et al. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. *Neurology* 2010; 75: 792–798. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f07334. PMID: 20805525.
7. Neligan A., Shorvon S.D. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol* 2010; 67: 931–940. DOI: 10.1001/archneurol.2010.169. PMID: 20697043.
8. Alroughani R., Javidan M., Qasem A., Alotaibi N. Non-convulsive status epilepticus; the rate of occurrence in a general hospital. *Seizure* 2009; 18: 38–42. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.06.013. PMID: 18755608.

9. Vespa P.M., Nuwer M.R., Nenov V. et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999; 91: 750–760. DOI: 10.3171/jns.1999.91.5.0750. PMID: 10541231.
10. Соколова Е.Ю., Савин И.А., Лубнин А.Ю. и др. Бессудорожный эпилептический статус как причина бессознательного состояния. *Вестник интенсивной терапии* 2014; (2): 18–25.
11. Каймовский И.Л., Лебедева А.В., Мутаева Р.Ш. и др. Факторы риска посттравматической эпилепсии у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 113(4–2): 25–28.
12. Ramantani G., Maillard L., Koessler L. Correlation of invasive EEG and scalp EEG. *Seizure* 2016; 41: 196–200. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.05.018. PMID: 27324839.
13. Dreier J.P., Fabricius M., Ayata C. et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 1595–1625. DOI: 10.1177/0271678X16654496. PMID: 27317657.
14. Munari C., Hoffmann D., Francione S. et al. Stereo-electroencephalography methodology: advantages and limits. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 152: 56–67. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb05188.x. PMID: 8209659.
15. Waziri A., Claassen J., Stuart R.M. et al. Intracortical electroencephalography in acute brain injury. *Ann Neurol* 2009; 66: 366–377. DOI: 10.1002/ana.21721. PMID: 19798724.
16. Luders H.O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. Philadelphia, 2000.
17. Hirsch L., LaRoche S.M., Gaspard N. et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiology* 2013; 30: 1–27. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182784729. PMID: 23377439.
18. Синкин М.В., Крылов В.В. Ритмичные и периодические паттерны ЭЭГ. Классификация и клиническое значение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 118(10): 9–20. DOI: 10.17116/jnevro20181181029. PMID: 30698539.
19. Beniczky S., Hirsch L.J., Kaplan P.W. et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54: 28–29. DOI: 10.1111/epi.12270. PMID: 24001066.
20. Struck A.F., Ustun B., Ruiz A.R. et al. Association of an electroencephalography-based risk score with seizure probability in hospitalized patients. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1419–1424. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2459. PMID: 29052706.
21. Hill C.E., Blank L.J., Thibault D. et al. Continuous EEG is associated with favorable hospitalization outcomes for critically ill patients. *Neurology* 2019; 92: e9–e18. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006689. PMID: 30504428.
22. Kramer D.R., Fujii T., Ohiorhenuan I., Liu C.Y. Cortical spreading depolarization: pathophysiology, implications, and future directions. *J Clin Neurosci* 2016; 24: 22–27. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.08.004. PMID: 26461911.
23. Gavvala J., Abend N., LaRoche S. et al. Continuous EEG monitoring: a survey of neurophysiologists and neurointensivists. *Epilepsia* 2014; 55: 1864–1871. DOI: 10.1111/epi.12809. PMID: 25266728.
24. Шарова Е.В., Челябинина М.В., Коробкова Е.В. и др. ЭЭГ-корреляты восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2014; 78(1): 14–25.
25. Tao J.X., Ray A., Hawes-Ebersole S., Ebersole J.S. Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia* 2005; 46: 669–676. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.11404.x. PMID: 15857432.
26. Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 186–189. DOI: 10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c. PMID: 16751718.
27. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С. и др. Хирургическое лечение больных с магнитно-резонансно-негативными фармакорезистентными формами эпилепсии. *Неврологический журнал* 2016; 21(4): 213–218. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-4-213-218.
28. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Левченко О.В. и др. Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы. М., 2019.
29. Vespa P.M., McArthur D.L., Xu Y. et al. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. *Neurology* 2010; 75: 792–798. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f07334. PMID: 20805525.
30. Vespa P.M., Miller C., McArthur D. et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Medicine* 2007; 35: 2830–2836. DOI: 10.1097/01.CCM.0000295667.66853.BC. PMID: 18074483.
31. Friedman D., Claassen J., Hirsch L.J. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2009; 109: 506–523. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a9d8b5. PMID: 19608827.
32. Alroughani R., Javidani M., Qasem A., Alotaibi N. Non-convulsive status epilepticus; the rate of occurrence in a general hospital. *Seizure* 2009; 18: 38–42. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.06.013. PMID: 18755608.
33. Westhall E., Rosén L., Rossetti A.O. et al. Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 2397–2404. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.03.017. PMID: 25934481.
34. Rossetti A.O., Hirsch L.J., Drislane F.W. Nonconvulsive seizures and non-convulsive status epilepticus in the Neuro ICU should or should not be treated aggressively: a debate. *Clin Neurophysiol Pract* 2019; 4: 170–177. DOI: 10.1016/j.cnp.2019.07.001. PMID: 31886441.
9. Vespa P.M., Nuwer M.R., Nenov V. et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999; 91: 750–760. DOI: 10.3171/jns.1999.91.5.0750. PMID: 10541231.
10. Sokolova E.Yu., Savin I.A., Lubnin A.Yu. et al. [Non-convulsive status epilepticus as a cause of unconsciousness]. *Vestnik intensivnoy terapii* 2014; (2): 18–25. (In Russ.)
11. Kaimovskii I.L., Lebedeva A.V., Mutaeva R.S. et al. [Risk factors for post-traumatic epilepsy in adults]. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova*. 2013; 113(4 Pt 2): 25–28. PMID: 23739451.
12. Ramantani G., Maillard L., Koessler L. Correlation of invasive EEG and scalp EEG. *Seizure* 2016; 41: 196–200. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.05.018. PMID: 27324839.
13. Dreier J.P., Fabricius M., Ayata C. et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 1595–1625. DOI: 10.1177/0271678X16654496. PMID: 27317657.
14. Munari C., Hoffmann D., Francione S. et al. Stereo-electroencephalography methodology: advantages and limits. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 152: 56–67. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb05188.x. PMID: 8209659.
15. Waziri A., Claassen J., Stuart R.M. et al. Intracortical electroencephalography in acute brain injury. *Ann Neurol* 2009; 66: 366–377. DOI: 10.1002/ana.21721. PMID: 19798724.
16. Luders H.O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. Philadelphia, 2000.
17. Hirsch L., LaRoche S.M., Gaspard N. et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiology* 2013; 30: 1–27. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182784729. PMID: 23377439.
18. 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): 9–20. DOI: 10.17116/jnevro20181181029. PMID: 30698539. (In Russ.)
19. Beniczky S., Hirsch L.J., Kaplan P.W. et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54: 28–29. DOI: 10.1111/epi.12270. PMID: 24001066.
20. Struck A.F., Ustun B., Ruiz A.R. et al. Association of an electroencephalography-based risk score with seizure probability in hospitalized patients. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1419–1424. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2459. PMID: 29052706.
21. Hill C.E., Blank L.J., Thibault D. et al. Continuous EEG is associated with favorable hospitalization outcomes for critically ill patients. *Neurology* 2019; 92: e9–e18. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006689. PMID: 30504428.
22. Kramer D.R., Fujii T., Ohiorhenuan I., Liu C.Y. Cortical spreading depolarization: pathophysiology, implications, and future directions. *J Clin Neurosci* 2016; 24: 22–27. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.08.004. PMID: 26461911.
23. Gavvala J., Abend N., LaRoche S. et al. Continuous EEG monitoring: a survey of neurophysiologists and neurointensivists. *Epilepsia* 2014; 55: 1864–1871. DOI: 10.1111/epi.12809. PMID: 25266728.
24. Sharova E.V., Chelyapina M.V., Korobkova E.V. et al. [EEG correlates of consciousness recovery after severe traumatic brain injury]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2014; 78(1): 14–25. (In Russ.)
25. Tao J.X., Ray A., Hawes-Ebersole S., Ebersole J.S. Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia* 2005; 46: 669–676. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.11404.x. PMID: 15857432.
26. Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 186–189. DOI: 10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c. PMID: 16751718.
27. Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S. et al. [Surgical treatment of patients with magnetic resonance-negative drug-resistant forms of epilepsy]. *Nevrologicheskii zhurnal* 2016; 21(4): 213–218. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-4-213-218. (In Russ.)
28. Krylov V.V., Talypov A.E., Levchenko O.V. et al. [Surgery for severe traumatic brain injury]. Moscow, 2019. (In Russ.)
29. Vespa P.M., McArthur D.L., Xu Y. et al. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. *Neurology* 2010; 75: 792–798. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f07334. PMID: 20805525.
30. Vespa P.M., Miller C., McArthur D. et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Medicine* 2007; 35: 2830–2836. DOI: 10.1097/01.CCM.0000295667.66853.BC. PMID: 18074483.
31. Friedman D., Claassen J., Hirsch L.J. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2009; 109: 506–523. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a9d8b5. PMID: 19608827.
32. Alroughani R., Javidani M., Qasem A., Alotaibi N. Non-convulsive status epilepticus; the rate of occurrence in a general hospital. *Seizure* 2009; 18: 38–42. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.06.013. PMID: 18755608.
33. Westhall E., Rosén L., Rossetti A.O. et al. Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 2397–2404. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.03.017. PMID: 25934481.
34. Rossetti A.O., Hirsch L.J., Drislane F.W. Nonconvulsive seizures and non-convulsive status epilepticus in the Neuro ICU should or should not be treated aggressively: a debate. *Clin Neurophysiol Pract* 2019; 4: 170–177. DOI: 10.1016/j.cnp.2019.07.001. PMID: 31886441.

35. Dreier J.P., Fabricius M., Ayata C. et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 1595–1625. DOI: 10.1177/0271678X16654496. PMID: 27317657.
36. Dreier J.P. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011; 17: 439–447. DOI: 10.1038/nm.2333. PMID: 21475241.
37. Kramer D.R., Fujii T., Ohiorhenuan I., Liu C.Y. Interplay between cortical spreading depolarization and seizures. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017; 95: 1–5. DOI: 10.1159/000452841. PMID: 28088802.
38. Fabricius M., Fuhr S., Willumsen L. et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1973–1984. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.05.025. PMID: 18621582.

Информация об авторах

Синкин Михаил Владимирович — к.м.н., с.н.с. отд. неотложной нейрохирургии, невролог, врач функциональной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия; зав. лаб. инвазивных нейроинтерфейсов ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия;

Тальтов Александр Эрнестович — д.м.н., в.н.с., врач-нейрохирург отд. нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия

Кордонская Ольга Олеговна — н.с. отд. нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», врач-нейрохирург ФГБОУ «ФЦЦПИ», Москва, Россия

Комольцев Илья Геральдович — м.н.с. лаб. функциональной биохимии нервной системы ФГБУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия; н.с. ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва», Москва, Россия

Солодов Александр Анатольевич — д.м.н., проф. каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия;

Гринь Андрей Анатольевич — д.м.н., проф. каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; рук. отд. неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия

Крылов Владимир Викторович — д.м.н., акад. РАН, главный нейрохирург Министерства здравоохранения РФ, зав. каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; г.н.с. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия

35. Dreier J.P., Fabricius M., Ayata C. et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 1595–1625. DOI: 10.1177/0271678X16654496. PMID: 27317657.
36. Dreier J.P. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011; 17: 439–447. DOI: 10.1038/nm.2333. PMID: 21475241.
37. Kramer D.R., Fujii T., Ohiorhenuan I., Liu C.Y. Interplay between cortical spreading depolarization and seizures. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017; 95: 1–5. DOI: 10.1159/000452841. PMID: 28088802.
38. Fabricius M., Fuhr S., Willumsen L. et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1973–1984. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.05.025. PMID: 18621582.

Information about the authors

Mikhail V. Sinkin — PhD (Med.), Head, Invasive neurointerface laboratory, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; senior researcher, Department of emergency neurosurgery; neurologist, doctor of functional diagnostics, Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia

Alexander E. Talypov — D. Sci. (Med.), leading researcher, neurosurgeon, Department of emergency neurosurgery, Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia

Olga O. Kordonskaya — researcher, Department of emergency neurosurgery, Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia; neurosurgeon, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia

Ilya G. Komoltsev — junior researcher, Department of functional biochemistry of the nervous system, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia; researcher, Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia

Alexander A. Solodov — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurosurgery and neuroresuscitation, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; anesthesiologist-resuscitator, Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia;

Andrey A. Grin — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurosurgery and neuroresuscitation, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; Head, Department of emergency neurosurgery, Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia

Vladimir V. Krylov — D. Sci. (Med.), Full Member of RAS, main neurosurgeon, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; Head, Department of neurosurgery and neuroresuscitation, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; main researcher, Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia

Соматосенсорные вызванные потенциалы в оценке эффективности моторной реабилитации у пациентов с ишемическим инсультом

В.М. Алифирова, И.В. Толмачев, Е.С. Королева, К.С. Кучерова

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия

Введение. Качество оценки реабилитационных мероприятий в начальной стадии восстановления утраченных функций возможно при регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). У многих пациентов ССВП либо не регистрируются, либо их параметры слабо воспроизводимы. Для преодоления указанных сложностей было предложено модифицировать методику регистрации ССВП у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Цель исследования — оценить изменения параметров ССВП после моторной реабилитации у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде.

Материалы и методы. Обследовано 36 пациентов с острым ишемическим инсультом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии. Выраженность неврологического дефицита и функциональное состояние нервной системы оценивали с использованием международных клинических шкал по данным электрофизиологического и нейровизуализационного исследований. Регистрацию ССВП проводили до начала и после полного выполнения курса моторной реабилитации (10 сеансов). Рассчитывали стандартные параметры ССВП.

Результаты. ССВП, исследованные до реабилитации, в ипсилатеральном полушарии не выявляются у 40% пациентов. После проведения курса реабилитации ССВП у большинства (83%) пациентов обнаруживаются, однако их параметры имеют значительный межиндивидуальный разброс, и у таких пациентов ССВП не могут быть использованы в качестве показателя эффективности проведенной реабилитации. В группе пациентов, у которых ССВП надежно регистрируются, и параметры основных компонентов Р и N измеримы, было определено, что средняя латентность компонентов в ипсилатеральном полушарии составила: $N = 48 \pm 15$ мс, $P = 55 \pm 16$ мс. Данные значения значительно превышают показатели, соответствующие норме в популяции. Амплитудные параметры соответствуют опубликованным нормальным значениям. После курса реабилитации статистически значимых изменений латентности компонентов N и P не наблюдалось.

Заключение. Применение методики получения ССВП с пространственно-временным разделением позволит значительно расширить круг пациентов, у которых можно контролировать динамику состояния и эффективность реабилитационных процедур, направленных на восстановление утраченных двигательных функций в результате ишемического повреждения ткани мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт; соматосенсорные вызванные потенциалы; моторная реабилитация; электроэнцефалография.

Источник финансирования. Работа проведена в рамках выполнения гранта РФФИ «Разработка научных основ роботизированной нейромоторной реабилитации» (Соглашение № 18-15-00082 173).

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

Адрес для корреспонденции: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2. ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: kattarina@list.ru. Королева Е.С.

Для цитирования: Алифирова В.М., Толмачев И.В., Королева Е.С., Кучерова К.С. Соматосенсорные вызванные потенциалы в оценке эффективности моторной реабилитации у пациентов с ишемическим инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 77–81.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.10

Поступила 23.04.2020 / Принята в печать 27.04.2020

Somatosensory evoked potentials in the evaluation of motor rehabilitation efficacy in patients with ischaemic stroke

Valentina M. Alifirova, Ivan V. Tolmachev, Ekaterina S. Koroleva, Kristina S. Kucheroва

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Introduction. The quality of rehabilitation measures used during early functional recovery can be assessed by registering somatosensory evoked potentials (SSEP). In many patients, SSEP are either not recorded, or the results are poorly reproducible. To overcome these difficulties, we proposed to modify the method of recording SSEP in patients post ischaemic stroke.

The aim of the study was to evaluate changes in SSEP after patients with ischaemic stroke underwent motor rehabilitation in the early recovery period.

Materials and methods. We examined 36 patients with acute ischaemic stroke in the middle cerebral artery territory. The severity of neurological deficits and the functional state of the nervous system were assessed using international clinical scales, based on electrophysiological and neuroimaging studies. The motor rehabilitation consisted of 10 sessions. SSEP were measured before and after the full motor rehabilitation course. We calculated the standard values for SSEP.

Results. Before rehabilitation, SSEP were not detected in the ipsilateral hemisphere in 40% of patients. After a course of rehabilitation, SSEP were detected in the majority (83%) of patients, but the values showed significant inter-individual variation, and in such patients, SSEP cannot be used as an indicator of rehabilitation effectiveness. In the group of patients whose SSEP could be reliably recorded and the main components P and N were measurable, we found that the average component latency in the ipsilateral hemisphere was $N = 48 \pm 15$ msec and $P = 55 \pm 16$ msec. These values are significantly higher than in the healthy population. The amplitude parameters corresponded to the published normal values. No statistically significant changes in the latency of components N and P were observed after the course of rehabilitation.

Conclusion. Using a method for measuring SSEP with spatiotemporal separation will significantly expand the range of patients whose condition, as well as the effectiveness of the rehabilitation procedures aimed at restoring lost motor function caused by ischaemic brain damage, can be monitored over time.

Keywords: ischaemic stroke; somatosensory evoked potentials; motor rehabilitation; electroencephalography.

Acknowledgments. The work was performed as part of the grant “Development of scientific foundations for robotic neuromyorehabilitation” from the Russian Science Foundation.

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

For correspondence: 634050, Russia, Tomsk, Moskovsky tract str., 2. Siberian State Medical University. E-mail: kattorina@list.ru. Koroleva E.S.

For citation: Alifirova V.M., Tolmachev I.V., Koroleva E.S., Kucherova K.S. [Somatosensory evoked potentials in the evaluation of motor rehabilitation efficacy in patients with ischaemic stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 77–81. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.10

Received 23.04.2020 / Accepted 27.04.2020

Введение

Ишемический инсульт — заболевание, характеризующееся частыми церебральными проявлениями, что может приводить к нарушениям соматосенсорных функций [1]. Способом оценки церебральных нарушений соматосенсорной проводимости служит метод регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). Опубликованные данные свидетельствуют о том, что ССВП надежно регистрируются не у всех пациентов [2]. Основными причинами невысокой воспроизводимости и стабильности измеренных параметров ССВП являются, прежде всего, малая амплитуда, что делает их трудноразличимыми от фоновой электрической активности, а также локализация активного электрода, регистрирующего суммарную электроэнцефалограмму (ЭЭГ) на отдалении от источника, генерирующего максимальную амплитуду сигнала вызванных потенциалов, что связано с индивидуальными анатомическими особенностями проекции корковых структур на поверхность скальпа. Кроме того, стандартный подход выделения вызванных потенциалов на фоне спонтанной ЭЭГ-активности заключается в предварительной фильтрации с последующим усреднением фрагментов ЭЭГ продолжительностью до 500 мс, следующих непосредственно за артефактом стимуляции. Данный способ наиболее широко применяется в большинстве современных комплексов для регистрации ЭЭГ и ССВП [3].

В связи с этим актуальны определение оптимального способа регистрации ССВП у пациентов с ишемическим инсультом и оценка эффективности моторной реабилитации.

Цель исследования — оценить изменения параметров ССВП после моторной реабилитации у пациентов с ишемическим инсультом в ранний восстановительный период.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе кафедры неврологии и нейрохирургии, кафедры медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО СибГМУ в 2018–2019 гг. В исследовании приняли участие 36 пациентов (21 мужчина и 15 женщин) с острым ишемическим инсультом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии, подтвержденным данными компьютерной томографии. Средний возраст пациентов составил 65 (59–68) лет. Выбор локализации очага ишемии в бассейне средней мозговой артерии объясняется не только доминированием в структуре ишемического поражения головного мозга (80% случаев), но и характером клинической картины — отсутствием симптомов поражения ствола головного мозга, связанных с нарушениями жизненно важных центров, отвечающих за дыхание, кровообращение и терморегуляцию, выраженных когнитивных расстройств при инсультах в бассейне передней мозговой артерии. Выраженность неврологического дефицита и функциональное состояние пациента оценивали с использованием международных клинических шкал (Rankin Scale — mRS, National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), по данным электрофизиологического и нейровизуализационного исследования.

Критериями включения пациентов явились:

- mRS 3–4 балла;
- NIHSS < 18 баллов;
- Шкала комы Глазго ≥ 18 баллов;
- Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) > 24 баллов;
- отсутствие поражения нервной системы прочей этиологии (аутоиммунной, дегенеративной, токсической, инфекционной, травматической, метастатической, наследственной, врожденной);
- добровольное согласие на участие в исследовании.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5961 от 18.06.2018).

Курс моторной реабилитации пациентов составил 10 тренировочных сессий продолжительностью 60 мин каждая в ежедневном режиме. Методика проведения моторной реабилитации основывалась на принципах зеркальной терапии восстановления двигательной активности после инсульта [4], но была модернизирована в рамках современных концепций виртуальной реальности с демонстрацией действий в дополненной виртуальной реальности через захват реальных движений и перенос их в игровую форму. Демонстрация движений выполнялась через игровую платформу Unity. Захват движений осуществлялся с помощью платформы Leapmotion.

Исследование ССВП проводилось до начала курса реабилитации и после его окончания. В ходе анализа рассчитывали стандартные параметры ССВП: латентность и амплитуду основных компонент (P и N), определяемых как точки минимума и максимума, наблюдаемые в диапазоне до 100 мс от момента стимуляции. Для каждого пациента определяли латентность положительных и отрицательных компонент P и N слева и справа.

Вызванную электрическую активность мозга регистрировали на электроэнцефалографе «Nicolet v32 Amplifier» с программным обеспечением «Nicolete One». Частота дискретизации аналого-цифрового преобразователя была установлена равной 2000 Гц, полоса пропускания каналов ЭЭГ составила 1–500 Гц, режкторный фильтр во время регистрации был отключен. Стимуляцию лучевого нерва осуществляли с помощью электромиографа «Nicolet Viking Quest», при этом регистратор ЭЭГ и стимулятор нейромиографа были синхронизированы через отдельный канал регистрации импульса. Погрешность синхронизации не превышала 1 мс, продолжительность импульса 100 мкс. Сила стимулирующего тока в диапазоне 10–30 мА подбирались индивидуально для каждого пациента как максимальное значение тока, не вызывающее болевых ощущений.

Скальповые электроды располагались в соответствии с модифицированной методикой регистрации ССВП вокруг отведений С3 (слева) и С4 (справа), референтный электрод устанавливался в зоне отведения Cz. Производилась синхронная регистрация 19 каналов ЭЭГ от стандартных чашечковых Ag/AgCl-электродов, фиксируемых с помощью адгезивной проводящей пасты и одного канала стимулирующего импульса. Кожа головы подготавливалась стандартным способом, рекомендованным для регистрации вызванных потенциалов. В ходе наложения электродов не допускали их непосредственного замыкания либо контактного через гель. Стимулирующий электрод устанавливался в точке стимуляции выбранного нерва согласно существующим рекомендациям на запястье. Перед началом стимуляции проводилась запись фоновой электрической активности в течение не менее 60 с.

Обработка первичных данных включала пространственно-временной алгоритм разделения сигнала ЭЭГ на компоненты и селективное накопление ССВП. Полагали, что сигнал каждого канала ЭЭГ представляет собой сумму пяти компонентов:

$$EEG_i = EEGbkg_i + SSEP + HFnoise_i + LFnoise_i + 50Hznoise_i, \quad (1)$$

где EEG_i — суммарная электрическая активность; $EEGbkg_i$ — сигнал спонтанной электрической активности для канала с номером i ; $SSEP$ — активность соматосенсорной коры в ответ на стимул; $HFnoise_i$ — высокочастотная шумовая компонента канала с номером i ; $LFnoise_i$ — дрейф изолинии канала с номером i ; $50Hznoise_i$ — остаточная помеха с частотой промышленной сети 50 Гц канала с номером i . В этом случае возможно разделение компонентов сигнала методом независимых компонент. Подобный подход использован в работе [5] для значительного уменьшения количества эпох усреднения при одноканальной регистрации ЭЭГ. Мы обобщили данный подход для многоканальных измерений вызванных потенциалов и большого количества эпох.

После регистрации нативная ЭЭГ разделялась на эпохи $x(ch) = EEG(t, ch)$, содержащие n отсчетов амплитуды в соответствии с моментами стимуляции t и номером канала регистрации ch . Для каждой эпохи стимуляции строилась матрица $X(N, n)$ следующего вида:

$$X = \begin{bmatrix} x_{1,1} & \dots & x_{1,n} \\ \dots & \dots & \dots \\ x_{N,1} & \dots & x_{N,n} \end{bmatrix}, \quad (2)$$

где $x_{ch,j}$ — амплитуда $j = [1..n]$ отсчета ЭЭГ в канале с номером ch ; N — количество каналов; n — максимальное количество отсчетов в одной эпохе усреднения.

Полученная матрица разделялась методом независимых компонент [6] на 5 составляющих. Компоненты, соответствующие спонтанной ЭЭГ и вызванным потенциалам, сохранялись для последующей обработки. Вычисления повторялись итеративно для всех эпох анализа, после чего усреднялись компоненты, соответствующие ССВП. Идентификацию компонентов выполняли по их мощности, сигналы с амплитудой до 10 мкВ с преобладанием низкочастотных компонент определяли как ССВП.

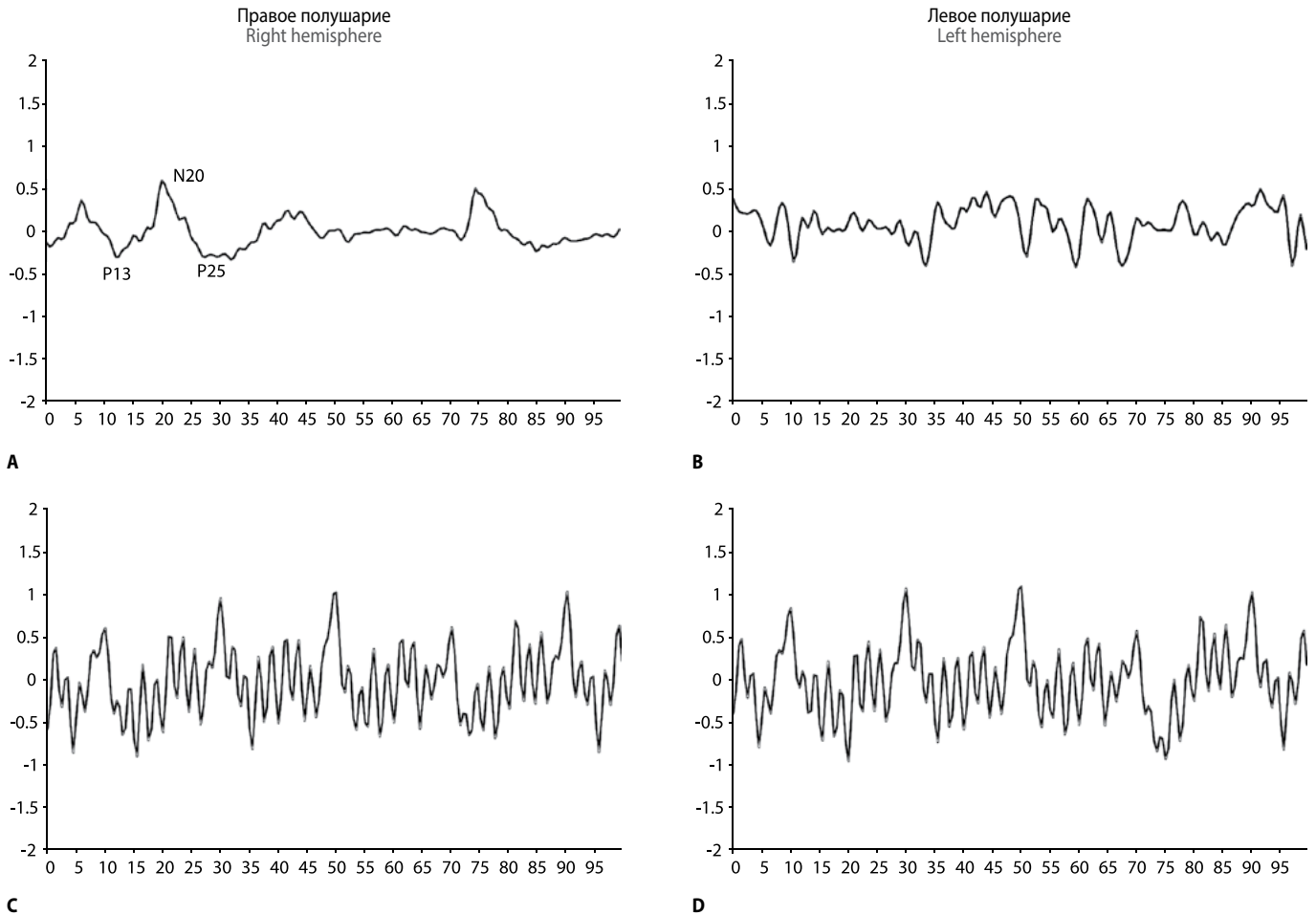
Средствами статистического исследования результатов измерений явились непараметрические тесты, описательная статистика представлялась в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). В качестве непараметрических тестов применяли χ^2 , МакНемара, Манна–Уитни, Вилкоксона для повторных наблюдений.

Результаты

Оценка результатов исследования от 36 пациентов с легкими и умеренными нарушениями жизнедеятельности ($mRS = 3$ (2–3) балла, $NIHSS = 4$ (3–6) балла) после курса моторной реабилитации показала достоверный регресс неврологических симптомов: $NIHSS = 3$ (2–4) балла ($p = 0,009$). При этом по шкале инвалидизации достоверных отличий не выявили, и после восстановительного лечения пациенты продолжали испытывать потребность в посторонней помощи, но могли самостоятельно ходить — $mRS = 2$ (2–2) балла ($p = 1,000$).

Применение модифицированной методики усреднения вызванных потенциалов позволило получить следующие результаты: на рисунке представлен пример исследования ССВП и сравнение предложенного метода обработки сигнала ЭЭГ в сравнении с обычным усреднением.

Из результатов, представленных на рисунке, можно видеть, что предложенный способ выделения вызванных потен-



ССВП, полученные предложенным методом (А, В) и с помощью простого усреднения (С, D).

Стимуляция лучевого нерва в области запястья слева.

По осям абсцисс — время от начала стимула, мс; по осям ординат — амплитуда, мкВ

Somatosensory evoked potentials obtained using the proposed method (A, B) and using simple averaging (C, D).

Stimulation of the radial nerve over the left wrist.

X-axis — time from start of stimulus, msec; Y-axis — amplitude, μV

Параметры ССВП до и после курса реабилитации в ипсилатеральном полушарии

SSEP values in the ipsilateral hemisphere, before and after the course of rehabilitation

Компонент ССВП SSEP component	Латентность до реабилитации, мс Latency before rehabilitation, msec	Латентность после реабилитации, мс Latency after rehabilitation, msec	Достигнутый уровень значимости Achieved level of significance
N	48 ± 15	46 ± 13	p = 0,92
P	55 ± 16	54 ± 11	p = 0,96

циалов позволил значительно повысить качество сигнала и надежность обнаружения низкоамплитудных ССВП. В результате дальнейшей обработки и усреднения данных обследованных пациентов получили параметры ССВП, представленные в таблице.

Установлено, что ССВП, исследованные до начала курса реабилитации, в ипсилатеральном полушарии не выявляются у 40% пациентов. После проведения курса реабилитации ССВП у большинства пациентов обнаруживаются в 83% случаев ($p = 0,016$ согласно критериям χ^2 , МакНемара), что можно интерпретировать как показатель эффективности проведенной реабилитации, т.к.

идентификация компонент ССВП зависит в основном от их амплитуды. Однако параметры получаемых ССВП имеют значительный межиндивидуальный разброс и не могут быть использованы в качестве интегрального показателя эффективности. В группе пациентов, у которых ССВП надежно регистрируются, и параметры основных компонент P и N измеримы, было определено, что средняя латентность компонент в ипсилатеральном полушарии составила $N = 48 \pm 15$ мс, $P = 55 \pm 16$ мс. Данные значения отличаются от показателей, соответствующих норме в популяции ($N = 19 \pm 1$ мс; $P = 25 \pm 1$ мс), что может указывать, с одной стороны, на возможное изменение латентности, а с другой — на восстановление ам-

плитуд данных компонентов, что и позволяет выделить их среди помех. Амплитудные параметры данных компонентов соответствовали опубликованным нормальным значениям [7]. После курса реабилитации статистически значимых изменений латентности компонентов N и P не наблюдалось ($p = 0,92$, $p = 0,96$ согласно критерию Вилкоксона).

Обсуждение

Предложенная модификация методики регистрации и расчета ССВП позволяет значительно увеличить качество регистрируемых ССВП за счет совместного эффекта трех факторов. Во-первых, при расположении электродов на небольшом участке скальпа сигналы спонтанной активности на них существенно коррелированы, но не идентичны. Во-вторых, собственный шум каждого канала имеет небольшое значение, при этом межканальная корреляция близка к 0. В-третьих, сигнал ССВП во всех каналах также существенно коррелирован. Разделение сигналов на составляющие методом независимых компонентов производится итерационно для каждой эпохи анализа.

Список литературы

1. Ермакова Н.Г. Психологические особенности больных с последствиями инсульта в левом и правом полушариях головного мозга в процессе реабилитации. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина* 2008; (3): 24–31.
2. Macdonell R.A., Donnan G.A., Bladin P.F. A comparison of somatosensory evoked and motor evoked potentials in stroke. *Ann Neurol* 1989; 25: 68–73. DOI: 10.1002/ana.410250111. PMID: 2913930.
3. Ueno T., Hada Y., Shimizu Y., Yamada T. Relationship between somatosensory event-related potential N140 aberrations and hemispatialagnosia in patients with stroke: a preliminary study. *Int J Neurosci* 2018; 128: 487–494. DOI: 10.1080/00207454.2017.1398155. PMID: 29076767.
4. Thieme H., Morkisch N., Mehrholz J. et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD008449. DOI: 10.1002/14651858.CD008449.pub3. PMID: 29993119.
5. Vedala K., Motahari S.M.A., Goryawala M. et al. Quasi-stationarity of EEG for intra operative monitoring during spinal surgeries. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 468269. DOI: 10.1155/2014/468269. PMID: 24695792.
6. Chai R., Naik G.R., Nguyen T.N. et al. Driver fatigue classification with independent component by entropy rate bound minimization analysis in an EEG-based system. *IEEE J Biomed Health Inform* 2017; 21: 715–724. DOI: 10.1109/JBHI.2016.2532354. PMID: 26915141.
7. Lin C.Y., Yeh Y.C., Lai K.L. et al. High-frequency somatosensory evoked potentials of normal subjects. *Acta Neurol Taiwan* 2009; 18: 180–186. PMID: 19960961.

Информация об авторах

Алифорова Валентина Михайловна — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4140-3223. E-mail: v_alifirova@mail.ru.

Толмачев Иван Владиславович — к.м.н., доц. каф. медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2888-5539.

Королева Екатерина Сергеевна — к.м.н., доц. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1911-166X.

Кучерова Кристина Сергеевна — ординатор каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4968-4012.

В ходе проводимой восстановительной терапии в ряде случаев возможен объективный контроль процесса восстановления функций поврежденной соматосенсорной коры с помощью регистрации ССВП. Критериями восстановления в данном случае служит появление ССВП в пораженном полушарии, если они отсутствовали до начала реабилитации, а также косвенным индикатором восстановления функций — снижение латентности компонентов P и N ССВП при условии их наличия до реабилитационных мероприятий. Снижение латентности ССВП после курса реабилитации, по-видимому, не имеет достоверной разницы вследствие небольшой продолжительности реабилитационного курса.

Заключение

С практической точки зрения применение методики получения ССВП с пространственно-временным разделением позволит значительно расширить круг пациентов, у которых можно контролировать динамику состояния и эффективность реабилитационных процедур, направленных на восстановление утраченных двигательных функций в результате ишемического повреждения ткани мозга.

References

1. Ermakova N.G. [Psychological peculiarities of patients with consequences after stroke in left and right cerebral vascular accident in the course of stationary rehabilitation]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Meditsina* 2008; (3): 24–31. (In Russ.)
2. Macdonell R.A., Donnan G.A., Bladin P.F. A comparison of somatosensory evoked and motor evoked potentials in stroke. *Ann Neurol* 1989; 25: 68–73. DOI: 10.1002/ana.410250111. PMID: 2913930.
3. Ueno T., Hada Y., Shimizu Y., Yamada T. Relationship between somatosensory event-related potential N140 aberrations and hemispatialagnosia in patients with stroke: a preliminary study. *Int J Neurosci* 2018; 128: 487–494. DOI: 10.1080/00207454.2017.1398155. PMID: 29076767.
4. Thieme H., Morkisch N., Mehrholz J. et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD008449. DOI: 10.1002/14651858.CD008449.pub3. PMID: 29993119.
5. Vedala K., Motahari S.M.A., Goryawala M. et al. Quasi-stationarity of EEG for intra operative monitoring during spinal surgeries. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 468269. DOI: 10.1155/2014/468269. PMID: 24695792.
6. Chai R., Naik G.R., Nguyen T.N. et al. Driver fatigue classification with independent component by entropy rate bound minimization analysis in an EEG-based system. *IEEE J Biomed Health Inform* 2017; 21: 715–724. DOI: 10.1109/JBHI.2016.2532354. PMID: 26915141.
7. Lin C.Y., Yeh Y.C., Lai K.L. et al. High-frequency somatosensory evoked potentials of normal subjects. *Acta Neurol Taiwan* 2009; 18: 180–186. PMID: 19960961.

Information about the authors

Valentina M. Alifirova — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4140-3223. E-mail: v_alifirova@mail.ru.

Ivan V. Tolmachev — PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of medical and biological cybernetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2888-5539.

Ekaterina S. Koroleva — PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1911-166X.

Kristina S. Kucheroва — resident physician, Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4968-4012.

© Коллектив авторов, 2020

Двусторонняя гипертрофическая оливарная дегенерация при генетически обусловленных заболеваниях нервной системы

А.С. Суслин, Ю.А. Селивёрстов, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Гипертрофическая оливарная дегенерация (ГОД) является редким вариантом транссинаптической дегенерации ядер нижних олив вследствие поражения дентато-рубро-оливарного пути, известного также как треугольник Гийена–Молларе. Двусторонняя ГОД может выявляться при МРТ-исследовании у пациентов не только с приобретёнными, но и с генетически обусловленными заболеваниями нервной системы. В статье описаны два клинических случая с генетически обусловленными заболеваниями нервной системы с развитием ГОД. Кратко рассмотрены патофизиологические аспекты ГОД.

Ключевые слова: гипертрофическая оливарная дегенерация; генетические обусловленные заболевания нервной системы; магнитно-резонансная томография.

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: suslin@neuroradiology.ru. Суслин А.С.

Для цитирования: Суслин А.С., Селивёрстов Ю.А., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В. Двусторонняя гипертрофическая оливарная дегенерация при генетически обусловленных заболеваниях нервной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(3): 82–87.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.11

Поступила 08.10.2019 / Принята в печать 27.04.2020

Bilateral hypertrophic olivary degeneration in genetic neurological disorders

Aleksander S. Suslin, Yury A. Seliverstov, Elena I. Kremneva, Marina V. Krotenkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Hypertrophic olivary degeneration (HOD) is a rare variant of transsynaptic degeneration in the inferior olivary nuclei due to a lesion within the dentato-rubro-olivary pathway, also known as the Guillain–Mollaret triangle. Bilateral HOD can be identified on MRI in patients with not only acquired but also genetic neurological disorders. The article describes patients with both common and rare genetic causes of the bilateral HOD. The pathophysiology of HOD is also briefly reviewed.

Keywords: hypertrophic olivary degeneration; genetic neurological disorders; magnetic resonance imaging.

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: suslin@neuroradiology.ru. Maksimova M. Yu.

For citation: Suslin A.S., Seliverstov Yu.A., Kremneva E., Krotenkova M.V. [Bilateral hypertrophic olivary degeneration in genetic neurological disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 82–87. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.11

Received 08.10.2019 / Accepted 27.04.2020

Введение

Гипертрофическая оливарная дегенерация (ГОД) является редким вариантом транссинаптической дегенерации ядра нижней оливы вследствие поражения афферентных проекций к нижней оливе в рамках дентато-руброво-оливарного пути, известного также как треугольник Гийена–Молларе (рис. 1). Патологический процесс при этом может затрагивать ипсилатеральный по отношению к ГОД центральный покрышечный путь и (или) контралатеральное зубчатое ядро мозжечка, или его эфферентные связи, идущие в составе верхних мозжечковых ножек и перекрещивающиеся на уровне красного ядра среднего мозга [1]. Примечательно, что поражение оливо-дентатных волокон, проходящих от нижних олив через нижние мозжечковые ножки к зубчатому ядру на другой стороне, не приводит к ГОД.

Явление ГОД не является недавним открытием. Ещё на рубеже XIX и XX в. накапливались наблюдения случаев с описанием гипертрофии олив продолговатого мозга [2]. В 1920-х гг. стали появляться наблюдения о сочетании ГОД с характерным гиперкинетическим синдромом (глазодвигательным миоклонусом, или глазодвигательным тремором), что впоследствии нашло своё патофизиологическое объяснение в работе Жоржа Гийена и Пьера Молларе, описавших роль поражения дентато-руброво-оливарного пути в развитии ГОД и вторичного глазодвигательного миоклонуса [3]. Тем не менее в ряде случаев ГОД может и не сопровождаться этим гиперкинетическим синдромом.

Патоморфологически ГОД характеризуется развитием не только гипертрофии нейронов, вакуолярной дегенерацией их цитоплазмы и формированием гемисточитных (набухших, реактивных) астроцитов, что макроскопически приводит к увеличению нижних олив, но и тонкими молекулярными перестройками в телах нейронов и нейритах, свидетельствующими о хроническом клеточном стрессе [4].

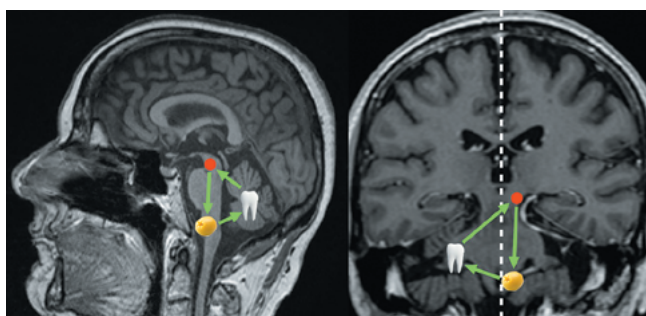


Рис. 1. Треугольник Гийена–Молларе.

Дентато-рубровальный путь проходит через верхние мозжечковые ножки и их перекрест (Вернекиннка) к красному ядру противоположной стороны. От красного ядра волокна через центральный покрышечный путь направляются к ипсилатеральной нижней оливе. От нижней оливы в составе нижних мозжечковых ножек оливо-дентатные волокна идут к зубчатому ядру противоположной стороны. К гипертрофической оливарной дегенерации приводит повреждение всех перечисленных путей, кроме оливо-дентатного

Fig. 1. Guillain–Mollaret triangle.

The dentatorubral pathway runs through the superior cerebellar peduncles and their decussation (commissure of Wernkekinck) to the contralateral red nucleus. Then, the fibres run through the red nucleus through the central tegmental tract to the ipsilateral inferior olive. From the inferior olive, the olivodentate fibres run to the contralateral dentate nucleus as part of the inferior cerebellar peduncles. Hypertrophic olivary degeneration is caused by damage to all these pathways except the olivodentate one

Описанные изменения развиваются вследствие упомянутых выше деафферентационных повреждений с формированием вторичной непрекращающейся спонтанной гиперактивности нижних олив (т.к. утрачивается тормозящее влияние на них центрального покрышечного пути), что подтверждается данными позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой [5–7]. Вместе с тем другая группа исследователей не обнаружила изменений метаболизма фтордезоксиглюкозы в изменённой оливе при ГОД [8].

На основании анализа данных аутопсии 8 пациентов, перенёвших кровоизлияние в мосту головного мозга с развитием односторонней гипертрофии олив, N. Goto и соавт. [9] выделили 6 стадий развития ГОД:

- 1) отсутствие изменений нижних олив (первые 24 ч от кровоизлияния);
- 2) дегенерация оливного плаща (*amiculum*) (2–7-е сутки, возможно, больше);
- 3) оливарная гипертрофия (3-я неделя) с гипертрофией нейронов, но не глии;
- 4) максимальное увеличение олив с присоединением гипертрофии глии (примерно с 8-го месяца);
- 5) оливарная псевдогипертрофия (примерно с 9-го месяца);
- 6) атрофия нижних олив (спустя несколько лет после кровоизлияния).

С появлением магнитно-резонансной томографии (МРТ) стала возможной прижизненная визуализация гипертрофии нижних олив в виде увеличения их размеров и повышения интенсивности сигнала на FLAIR- и T2-взвешенных изображениях у пациентов с поражением структур треугольника Гийена–Молларе различной этиологии [10]. При этом динамика изменений сигнальных характеристик и размеров нижних олив, выявляемых на МРТ, отражает представленную выше последовательность патоморфологических изменений [11, 12]. T2/FLAIR-гиперинтенсивный сигнал от нижних олив начинает регистрироваться спустя примерно 1 мес после повреждения треугольника Гийена–Молларе, в то время как собственно гипертрофия развивается с 6-го месяца и уменьшается спустя 3–4 года [13]. Сам гиперинтенсивный сигнал от нижних олив при этом нередко продолжает сохраняться [14].

Как следует из патофизиологических особенностей развития ГОД, это явление может быть как односторонним (ипсилатерально очагу при поражении центрального покрышечного пути в стволе головного мозга или контралатерально очагу при поражении зубчатого ядра или дентато-рубровального пути в верхней мозжечковой ножке), так и двусторонним (при повреждении перекреста дентато-рубровальных путей или двустороннем поражении дентато-рубровальных или центральных покрышечных путей), что определяется степенью вовлечённости в патологический процесс структур треугольника Гийена–Молларе. Несмотря на то что ранее двусторонняя ГОД считалась редким явлением, исследования последних лет показывают обратное. Так, в работе С.М. Сагг и соавт. [15] из 102 пациентов с ГОД, выявленной при МРТ головного мозга, у 74 человек это явление имело двусторонний характер. Годом позже в исследовании Т. Коппо и соавт. [16] из 95 случаев ГОД в 59% гипертрофия олив была также двусторонней. Наконец, по данным наиболее свежего анализа, проведённого Н. Wang и соавт. [14], из 151 случая с ГОД изменений в оливах были двусторонними у 69 (45,7%) пациентов. В перечисленных работах анализировалась также этиологическая структура ГОД. Наиболее частыми причинами развития гипертрофии

(в том числе двусторонней) нижних олив оказались сосудистые заболевания головного мозга с поражением структур треугольника Гийена–Молларе (кавернозные мальформации, инфаркт или кровоизлияние), опухоли (пилочитарная астроцитома, метастазы, В-клеточная лимфома и пр.) и операции по их удалению. Реже причинами ГОД выступали черепно-мозговая травма с поражением вещества головного мозга, воспалительные заболевания (болезнь Бехчета с поражением нервной системы, токсоплазмоз, оптикомиелит и пр.), метронидазол-индуцированная энцефалопатия [14, 16]. В анализе, проведенном Н. Wang и соавт. [14], у 9 пациентов из 151 ГОД была связана с генетически обусловленным поражением нервной системы: в 1 случае — с болезнью Вильсона (БВ), в остальных — с митохондриальными заболеваниями, ассоциированными с мутациями в ядерных генах *POLG* и *SURF1*; при этом лишь у 1 из этих 9 больных ГОД была односторонней.

Примечательно также, что в когортах пациентов с ГОД, проанализированных Н. Wang и соавт., С.М. Саг и соавт., Т. Коппо и соавт. [14–16], имеется доля больных с невыясненной этиологией двусторонней ГОД: 39 пациентов из 102, 29 из 95 и 4 из 51 соответственно. Немалая часть из них наблюдалась с диагнозом прогрессирующей атаксии и тремором мягкого нёба — клиническим синдромом, предложенным в 1985 г. M.R. Sperling и соавт. [17]. Схожие результаты были получены [18] при анализе пациентов с ГОД (большинство случаев с двусторонними изменениями нижних олив) без приобретённых структурных поражений в области треугольника Гийена–Молларе. Учитывая, что во многих случаях таким пациентам не проводилось генетическое тестирование на мутации в генах *POLG* и *SURF1* и не осуществлялся более глубокий поиск иных генетически обусловленных болезней нервной системы, можно предположить вероятную принадлежность пациентов из группы «идиопатической» двусторонней ГОД к недиагностированным наследственным заболеваниям. Помимо сообщений о развитии ГОД при мутациях в генах *POLG* и *SURF1* имеется также публикация об ассоциации двусторонней ГОД с аутомно-доминантной спиноцереbellлярной атаксией 20-го типа [19] и с болезнью Александра [20].

Ниже мы приводим два клинических наблюдения: с частой и редкой причиной генетически обусловленной двусторонней ГОД.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка, 26 лет, обратилась в Научный центр неврологии с жалобами на изменение речи и почерка, шаткость при ходьбе, усиливающуюся в темноте, поёрхивание при приёме пищи, онемение в голенях, перепады настроения. С 24 лет прогрессирует неустойчивость при ходьбе, с 25 лет нарастает нечёткость речи и онемение в голенях. По месту жительства пациентке проводились многочисленные обследования крови, включая биохимическое тестирование для исключения БВ и генетическое тестирование на аутомно-доминантные атаксии типов 1, 2, 3, 6, 7 и 8, которые не выявили каких-либо отклонений. Родители (мать, 47 лет и отец, 52 года) клинически здоровы, младшая сестра, 20 лет также клинически здорова.

В неврологическом статусе при осмотре были выявлены наружный офтальмопарез, торсионный нистагм, умеренная дизартрия, снижение мышечного тонуса, глубокие рефлексы

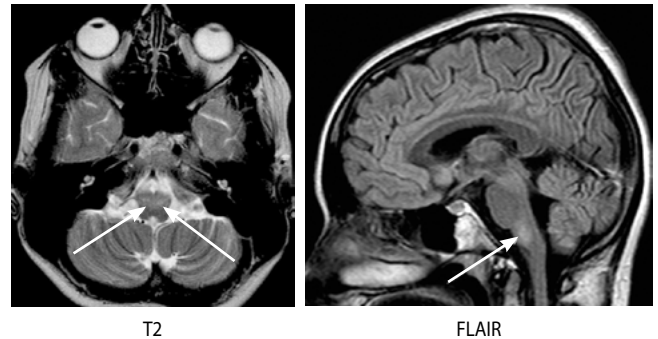


Рис. 2. Симметричное повышение интенсивности сигнала в режимах T2 (аксиальная проекция слева) и FLAIR (сагиттальная проекция справа) от нижних олив и их увеличение в объеме с обеих сторон (стрелки)

Fig. 2. Symmetric T2 (axial scan on the left) and FLAIR (sagittal scan on the right) hyperintensities in the inferior olives with increase in their volume (arrows)

не вызывались, миоклонии в руках и ногах, дистоническая установка правой кисти, невозможность выполнить пробу на тандемную ходьбу, положительная проба Ромберга, дисметрия и интенционный тремор при выполнении координаторных проб в руках и ногах, дисдиадохокинез, снижение болевой чувствительности по полиневритическому типу ниже колен, а также нарушение мышечно-суставной чувствительности в пальцах стоп и вибрационной — с уровня колен.

При исследовании проводимости периферических нервов была выявлена генерализованная сенсорная аксональная полиневропатия. Электроэнцефалографическое исследование показало эпилептиформную активность в лобных отделах. На МРТ-снимках головного мозга (рис. 2) выявлено симметричное повышение интенсивности сигнала в режимах T2 и FLAIR от нижних олив с обеих сторон с увеличением их объема, без признаков патологического накопления контрастного вещества. Особенностью клинической картины у этой пациентки было отсутствие глазонёбного миоклонуса на фоне ГОД. Учитывая наличие у пациентки характерного сочетания клинических симптомов и данные МРТ, проведено генетическое тестирование на частые мутации в гене митохондриальной ДНК-полимеразы гаммы (*POLG*). В результате была обнаружена мутация *W748S* в гомозиготном состоянии, что подтвердило диагноз аутомно-рецессивного синдрома SANDO (Sensory Ataxic Neuropathy, Dysarthria, Ophthalmoparesis — чувствительная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез). Необходимо отметить, что выяснение точного молекулярно-генетического диагноза позволило не только закончить длительный диагностический поиск и определить семейный прогноз, но и скорректировать тактику ведения пациентки. Поскольку при синдроме SANDO, являющемся митохондриальным заболеванием, может наблюдаться нарушение функции печени, при коррекции миоклоний и (или) возможного эписиндрома следует избегать применения гепатотоксичных противосудорожных препаратов, например, вальпроевой кислоты. Стоит также учитывать, что при синдроме SANDO, помимо ГОД, при МРТ головного мозга могут также выявляться симметричные зоны гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR в таламусах, среднем мозге, мосту головного мозга, а также в белом веществе мозжечка и в области семиовальных центров. В некоторых случаях изменения на МРТ головного мозга могут не выявляться [21].

Клиническое наблюдение 2

Пациент, 45 лет, обратился в Научный центр неврологии с жалобами на невозможность самостоятельно передвигаться из-за скованности в теле, дрожания в ногах, а также на замедленность речи и движений в целом. Из анамнеза известно, что описанные жалобы нарастали в течение предыдущих 4 мес. Семейный анамнез по двигательным расстройствам не обогащён. Пациенту проводилась МРТ головного мозга (рис. 3), на которой в режимах T2 и FLAIR были выявлены симметричный гиперинтенсивный сигнал от покрышки среднего мозга с небольшим переходом на верхние мозжечковые ножки, покрышки моста головного мозга, а также небольшое симметричное снижение интенсивности сигнала от бледных шаров в режиме T2. Описанные изменения не обогащён. В Научный центр неврологии интерпретировались неврологами как признаки мультисистемной атрофии. При общем осмотре на первичном приёме обратила на себя внимание лёгкая иктеричность склер. В неврологическом статусе при осмотре роговицы выявилось умеренно выраженное кольцо Кайзера–Флейшера, лёгкое ограничение зрения вверх, гипомимия, умеренная дизартрия, выраженный паркинсонизм, грубые поструральные нарушения. При дообследовании (кровь на церуло-

плазмин, общую медь и суточная моча на экскрецию меди) диагноз БВ подтвердился, начато лечение пеницилламином, пиридоксином и цинком. На фоне медленного повышения дозы пеницилламина до 500 мг/сут было отмечено ухудшение ходьбы, в связи с чем доза этого лекарства была уменьшена до 375 мг/сут. При дальнейшем мониторинге экскреции меди в суточной моче для достижения адекватного медьэлиминирующего эффекта суточная доза пеницилламина вновь была повышена до 500 мг, на фоне чего у пациента отмечалось стабильное состояние с медленной лёгкой положительной динамикой.

Спустя 1,5 года наблюдения пациент отметил появление усиленного слюнотечения, по поводу чего обратился за плановой консультацией. При осмотре обращало на себя внимание появление в неврологическом статусе ритмичного сокращения мышц мягкого нёба и глотки, средних и нижних мимических мышц; кроме того, по дыхательным движениям передней брюшной стенки можно было предположить вовлечение в ритмичное движение диафрагмы.

Учитывая появление новой клинической симптоматики, была проведена повторная МРТ головного мозга (рис. 3), при которой по сравнению с предыдущим исследованием в

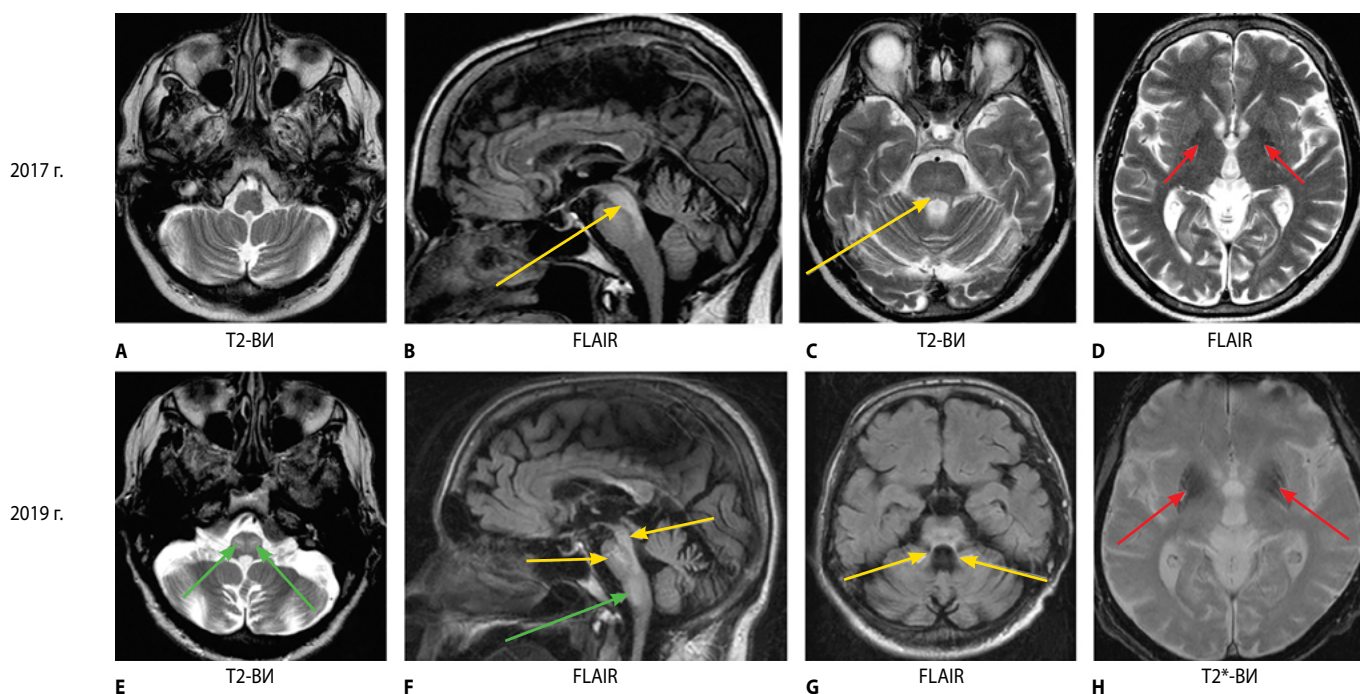


Рис. 3. Снимки пациента с БВ с динамикой в 2 года.

В исследовании 2017 г. отсутствует гипертрофия нижних олив (режим T2, секция А), отмечается симметричный гиперинтенсивный сигнал от покрышки среднего мозга с небольшим переходом на верхние мозжечковые ножки, покрышки моста головного мозга (режимы FLAIR и T2 на секциях В и С, желтые стрелки), а также небольшое симметричное снижение интенсивности сигнала от бледных шаров в режиме T2 (секция D, красные стрелки).

При исследовании 2019 г. в режимах T2 (секция Е) и FLAIR (секция F) отмечается появление гипертрофической оливарной дегенерации (зеленые стрелки), нарастание атрофии среднего мозга и моста головного мозга (секция F, желтые стрелки), появление гиперинтенсивного сигнала от верхних мозжечковых ножек в режиме FLAIR (секция G, желтые стрелки); в режиме T2* в аксиальной проекции — симметричное снижение интенсивности сигнала от скорлупы и бледного шара с обеих сторон (секция H, красные стрелки)

Fig. 3. Magnetic resonance images of a patient with Wilson disease showing brain changes over 2 years.

In the 2017 study, there is no inferior olivary hypertrophy (T2 sequence, section A), but there is symmetric hyperintensity coming from the midbrain tegmentum with slight extension to the superior cerebellar peduncles, the pontine tegmentum (FLAIR and T2 sequences on sections B and C, yellow arrows), as well as a slight symmetric decrease in signal intensity from the globus pallidus in T2 sequence (section D, red arrows).

In the 2019 study, T2 (section E) and FLAIR (section F) sequences show the appearance of hypertrophic olivary degeneration (green arrows), increased atrophy of the midbrain and pontine tegmentum (section F, yellow arrows), the appearance of a hyperintense signal from the superior cerebellar peduncles in FLAIR sequence (section G, yellow arrows). Axial T2* sequence shows a symmetric decrease in signal intensity from the putamen and globus pallidus on both sides (section H, red arrows)

режимах T2 и FLAIR отмечалось появление признаков двусторонней ГОД в виде увеличения нижних олив в объёме и повышении МР-сигнала от их структуры. Также отмечалось нарастание атрофии среднего мозга и моста головного мозга, появление гиперинтенсивного сигнала от верхних мозжечковых ножек в режиме T2 в сочетании с симметричным снижением интенсивности сигнала от скорлупы и бледного шара с обеих сторон в режиме T2*. При повторном биохимическом исследовании крови показатели печёночной функции были в пределах нормальных значений, а экскреция меди с мочой составила 230 мкг/сут, что свидетельствовало об относительно удовлетворительном уровне элиминации меди.

По нашим данным, это второе в мире опубликованное описание развития ГОД при БВ после J. Otto и соавт. [22] и первое описание симптомной ГОД при БВ. В клиническом случае, представленном J. Otto и соавт. [22], ГОД не сопровождалась характерной для этого явления симптоматикой (например, глазонёбным тремором, в то время как у нашего пациента был обнаружен ритмичный миоклонус мышц мягкого нёба, глотки, лица и диафрагмы. Для исключения иных генетически обусловленных заболеваний как возможной причины ГОД пациенту было проведено исследование с использованием генной панели по технологии массового параллельного секвенирования, которое лишь подтвердило БВ (компаунд-гетерозиготное носительство патогенных точковых мутаций в гене *ATP7B*), но не выявило иной патологии.

Причиной развития ГОД у данного больного, вероятно, послужило более выраженное, чем обычно, повреждение белого вещества ствола головного мозга с двусторонним затрагиванием верхних мозжечковых ножек и более

массивное накопление соединений железа в базальных ядрах и ядрах мозжечка, что описано при БВ. По данным А. Czlonkowska и соавт. [23], более массивное поражение белого вещества при этом заболевании характерно для пациентов мужского пола и ассоциировано с большей атрофией головного мозга и менее хорошим прогнозом в отношении уменьшения выраженности неврологических нарушений.

Заключение

Оба представленных нами примера демонстрируют развитие двусторонней ГОД на фоне генетически обусловленных системных нарушений обмена энергии (случай 1) и меди (случай 2). В русскоязычной литературе описание ГОД можно найти в опубликованном А.А. Учеваткиным и соавт. [24] клиническом случае пациента после кровоизлияния из кавернозной ангиомы моста, а также в работе Е.П. Нужного и соавт. [21] по характеристике 9 пациентов с синдромом SANDO. В приведённых же нами клинических примерах представлена не только частая причина генетически обусловленной двусторонней ГОД — синдром SANDO, — но и редкий случай этого феномена при БВ.

Лучевые диагносты и неврологи должны быть хорошо осведомлены о феномене ГОД, в том числе о возможной её этиологии при наличии двусторонних изменений нижних олив при отсутствии в анамнезе у пациента указаний на частые причины этого феномена. Кроме того, следует помнить об отсроченном развитии ГОД по отношению к моменту действия повреждающего фактора, т.к. в противном случае появление ГОД может неверно интерпретироваться как некое «острое» явление и повлечь за собой каскад ненужных дообследований.

Список литературы

1. Donaldson I., Marsden C.D., Schneider S.A., Bhatia K.P. Focal myoclonus. In: *Marsden's Book of Movement Disorders*. Oxford, 2012. DOI: 10.1093/med/9780192619112.001.0001.
2. Gautier J.C., Blackwood W. Enlargement of the inferior olivary nucleus in association with lesions of the central tegmental tract or dentate nucleus. *Brain* 1961; 84: 341–361. DOI: 10.1093/brain/84.3.341. PMID: 13897315.
3. Guillain G., Mollaret P. Deux cas de myoclonies synchrones et rythme es velo-pharyngo-laryngo-oculo-diaphragmatiques. Le problem anatomique et physio-pathologique de ce syndrome. *Revue Neurologique* 1931; 2: 545–566.
4. Ogawa K., Mizutani T., Uehara K. et al. Pathological study of pseudohypertrophy of the inferior olivary nucleus. *Neuropathology* 2010; 30: 15–23. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2009.01033.x. PMID: 19496939.
5. Dubinsky R.M., Hallett M., Di Chiro G. et al. Increased glucose metabolism in the medulla of patients with palatal myoclonus. *Neurology* 1991; 41: 557–562. DOI: 10.1212/wnl.41.4.557. PMID: 2011257.
6. Yakushiji Y., Otsubo R., Hayashi T. et al. Glucose utilization in the inferior cerebellar vermis and ocular myoclonus. *Neurology* 2006; 67: 131–133. DOI: 10.1212/01.wnl.0000223837.52895.2e. PMID: 16832091.
7. Korpela J., Joutsa J., Rinne J.O. et al. Hypermetabolism of olivary nuclei in a patient with progressive ataxia and palatal tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015; 5: 342. DOI: 10.7916/D8PV6JMT. PMID: 26339529.
8. Moon S.Y., Cho S.S., Kim Y.K. et al. Cerebral glucose metabolism in oculopalatal tremor. *Eur J Neurol* 2008; 15: 42–49. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01997.x. PMID: 18005053.
9. Goto N., Kaneko M. Olivary enlargement: chronological and morphometric analyses. *Acta Neuropathol* 1981; 54: 275–282. DOI: 10.1007/BF00697000. PMID: 7270084.
10. Yokota T., Hirashima F., Furukawa T. et al. MRI findings of inferior olives in palatal myoclonus. *J Neurol* 1989; 236: 115–116. DOI: 10.1007/BF00314408. PMID: 2709052.
11. Revel M.P., Mann M., Brugieres P. et al. MR appearance of hypertrophic olivary degeneration after contralateral cerebellar hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 71–72. PMID: 1899520.

References

1. Donaldson I., Marsden C.D., Schneider S.A., Bhatia K.P. Focal myoclonus. In: *Marsden's Book of Movement Disorders*. Oxford, 2012. DOI: 10.1093/med/9780192619112.001.0001.
2. Gautier J.C., Blackwood W. Enlargement of the inferior olivary nucleus in association with lesions of the central tegmental tract or dentate nucleus. *Brain* 1961; 84: 341–361. DOI: 10.1093/brain/84.3.341. PMID: 13897315.
3. Guillain G., Mollaret P. Deux cas de myoclonies synchrones et rythme es velo-pharyngo-laryngo-oculo-diaphragmatiques. Le problem anatomique et physio-pathologique de ce syndrome. *Revue Neurologique* 1931; 2: 545–566.
4. Ogawa K., Mizutani T., Uehara K. et al. Pathological study of pseudohypertrophy of the inferior olivary nucleus. *Neuropathology* 2010; 30: 15–23. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2009.01033.x. PMID: 19496939.
5. Dubinsky R.M., Hallett M., Di Chiro G. et al. Increased glucose metabolism in the medulla of patients with palatal myoclonus. *Neurology* 1991; 41: 557–562. DOI: 10.1212/wnl.41.4.557. PMID: 2011257.
6. Yakushiji Y., Otsubo R., Hayashi T. et al. Glucose utilization in the inferior cerebellar vermis and ocular myoclonus. *Neurology* 2006; 67: 131–133. DOI: 10.1212/01.wnl.0000223837.52895.2e. PMID: 16832091.
7. Korpela J., Joutsa J., Rinne J.O. et al. Hypermetabolism of olivary nuclei in a patient with progressive ataxia and palatal tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015; 5: 342. DOI: 10.7916/D8PV6JMT. PMID: 26339529.
8. Moon S.Y., Cho S.S., Kim Y.K. et al. Cerebral glucose metabolism in oculopalatal tremor. *Eur J Neurol* 2008; 15: 42–49. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01997.x. PMID: 18005053.
9. Goto N., Kaneko M. Olivary enlargement: chronological and morphometric analyses. *Acta Neuropathol* 1981; 54: 275–282. DOI: 10.1007/BF00697000. PMID: 7270084.
10. Yokota T., Hirashima F., Furukawa T. et al. MRI findings of inferior olives in palatal myoclonus. *J Neurol* 1989; 236: 115–116. DOI: 10.1007/BF00314408. PMID: 2709052.
11. Revel M.P., Mann M., Brugieres P. et al. MR appearance of hypertrophic olivary degeneration after contralateral cerebellar hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 71–72. PMID: 1899520.

12. Birbamer G., Buchberger W., Felber S., Aichner F. MR appearance of hypertrophic olivary degeneration: temporal relationships. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1501–1503. PMID: 1414850.
13. Goyal M., Versnick E., Tuite P. et al. Hypertrophic olivary degeneration: metaanalysis of the temporal evolution of MR findings. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1073–1077. PMID: 10871017.
14. Wang H., Wang Y., Wang R. et al. Hypertrophic olivary degeneration: a comprehensive review focusing on etiology. *Brain Res* 2019; 1718: 53–63. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.04.024. PMID: 31026459.
15. Carr C.M., Hunt C.H., Kaufmann T.J. et al. Frequency of bilateral hypertrophic olivary degeneration in a large retrospective cohort. *J Neuroimaging* 2015; 25: 289–295. DOI: 10.1111/jon.12118. PMID: 24716899.
16. Konno T., Broderick D.F., Tacik P. et al. Hypertrophic olivary degeneration: a clinico-radiologic study. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 28: 36–40. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.008. PMID: 27132500.
17. Sperling M.R., Herrmann C.Jr. Syndrome of palatal myoclonus and progressive ataxia: two cases with magnetic resonance imaging. *Neurology* 1985; 35: 1212–1214. DOI: 10.1212/wnl.35.8.1212. PMID: 4022358.
18. Gu C.N., Carr C.M., Kaufmann T.J. et al. MRI findings in nonlesional hypertrophic olivary degeneration. *J Neuroimaging* 2015; 25: 813–817. DOI: 10.1111/jon.12267. PMID: 26073621.
19. Knight M.A., Gardner R.J., Bahlo M. et al. Dominantly inherited ataxia and dysphonia with dentate calcification: spinocerebellar ataxia type 20. *Brain* 2004; 127: 1172–1181. DOI: 10.1093/brain/awh139. PMID: 14998916.
20. Sebesto J.R., van Gerpen J.A. Teaching video neuroimages: palatal tremor in adult-onset alexander disease. *Neurology* 2016; 86: e252. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002763. PMID: 27298457.
21. Нужный Е.П., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. и др. Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез (синдром SANDO): характеристика серии клинических наблюдений в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 5–13.
22. Otto J., Guenther P., Hoffmann K.-T. Bilateral hypertrophic olivary degeneration in Wilson disease. *Korean J Radiol* 2013; 14: 316–320. DOI: 10.3348/kjr.2013.14.2.316. PMID: 23482821.
23. Czlonkowska A., Litwin T., Chabik G. Wilson disease: neurologic features. *Handb Clin Neurol* 2017; 142: 101–119. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00010-0. PMID: 28433096.
24. Учеваткин А.А., Лисаченко И.В., Смагин С.С. и др. Гипертрофическая дегенерация оливы после кровоизлияния в ствол мозга (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация* 2013; 5: 56–61.
12. Birbamer G., Buchberger W., Felber S., Aichner F. MR appearance of hypertrophic olivary degeneration: temporal relationships. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1501–1503. PMID: 1414850.
13. Goyal M., Versnick E., Tuite P. et al. Hypertrophic olivary degeneration: metaanalysis of the temporal evolution of MR findings. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1073–1077. PMID: 10871017.
14. Wang H., Wang Y., Wang R. et al. Hypertrophic olivary degeneration: a comprehensive review focusing on etiology. *Brain Res* 2019; 1718: 53–63. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.04.024. PMID: 31026459.
15. Carr C.M., Hunt C.H., Kaufmann T.J. et al. Frequency of bilateral hypertrophic olivary degeneration in a large retrospective cohort. *J Neuroimaging* 2015; 25: 289–295. DOI: 10.1111/jon.12118. PMID: 24716899.
16. Konno T., Broderick D.F., Tacik P. et al. Hypertrophic olivary degeneration: a clinico-radiologic study. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 28: 36–40. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.008. PMID: 27132500.
17. Sperling M.R., Herrmann C.Jr. Syndrome of palatal myoclonus and progressive ataxia: two cases with magnetic resonance imaging. *Neurology* 1985; 35: 1212–1214. DOI: 10.1212/wnl.35.8.1212. PMID: 4022358.
18. Gu C.N., Carr C.M., Kaufmann T.J. et al. MRI findings in nonlesional hypertrophic olivary degeneration. *J Neuroimaging* 2015; 25: 813–817. DOI: 10.1111/jon.12267. PMID: 26073621.
19. Knight M.A., Gardner R.J., Bahlo M. et al. Dominantly inherited ataxia and dysphonia with dentate calcification: spinocerebellar ataxia type 20. *Brain* 2004; 127: 1172–1181. DOI: 10.1093/brain/awh139. PMID: 14998916.
20. Sebesto J.R., van Gerpen J.A. Teaching video neuroimages: palatal tremor in adult-onset alexander disease. *Neurology* 2016; 86: e252. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002763. PMID: 27298457.
21. Nuzhnyi Ye.P., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A. et al. [Sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis (SANDO syndrome): characteristics of a series of clinical observations in Russia]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2019; 13(2): 5–13. (In Russ.)
22. Otto J., Guenther P., Hoffmann K.-T. Bilateral hypertrophic olivary degeneration in Wilson disease. *Korean J Radiol* 2013; 14: 316–320. DOI: 10.3348/kjr.2013.14.2.316. PMID: 23482821.
23. Czlonkowska A., Litwin T., Chabik G. Wilson disease: neurologic features. *Handb Clin Neurol* 2017; 142: 101–119. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00010-0. PMID: 28433096.
24. Uchevatkin A.A., Lisachenko I.V., Smagin S.S. et al. [Hypertrophic degeneration of olives after bleeding in the brain stem (case report)]. *Meditinskaya vizualizatsiya* 2013; 5: 56–61. (In Russ.)

Информация об авторах

Суслин Александр Станиславович — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Селиверстов Юрий Александрович — к.м.н., н.с. научно-поликлинического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., с.н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
 Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors

Aleksander S. Suslin — PhD (Med.), researcher, Department of radiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.
 Yury A. Seliverstov — PhD (Med.), researcher, Scientific and polyclinic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.
 Elena I. Kremneva — PhD (Med.), senior researcher, Department of radiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.
 Marina V. Krotenkova — D. Sci. (Med.), Head, Department of radiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Продолжается подписка
на 2021 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 2021 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 **ФИЛИАЛ "ЦЕНТРАЛЬНЫЙ" БАНКА ВТБ (ПАО) Г. МОСКВА** БИК **0 4 4 5 2 5 4 1 1**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **3 0 1 0 1 8 1 0 1 4 5 2 5 0 0 0 4 1 1**

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 **ФИЛИАЛ "ЦЕНТРАЛЬНЫЙ" БАНКА ВТБ (ПАО) Г. МОСКВА** БИК **0 4 4 5 2 5 4 1 1**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **3 0 1 0 1 8 1 0 1 4 5 2 5 0 0 0 4 1 1**

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