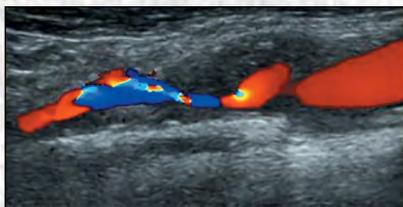
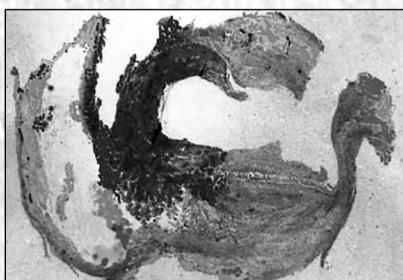


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 15 № 3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Цереброваскулярная патология при сахарном диабете
- Синдром каротидного синуса при ангиопластике
- Ишемический инсульт и воспалительные заболевания полости рта
- Кинезитерапия при хронической неспецифической люмбалгии
- Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона

Научный обзор

- Феномен когнитивно-моторного разобщения
- Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте

Технологии

- Магнитно-резонансная спектроскопия в неврологии

Клинический разбор

- Эпилепсия и синдром anti-MOG
- Псевдоминантное наследование поясно-конечностной мышечной дистрофии

Хроника

- «Нейрофорум-2021»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., академик 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)

Танашиян 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., академик 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., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Мухина 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., академик РАН, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академик 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., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

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

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

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

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

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., академик 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., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

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

Григорьев А.И. — д.м.н., проф., академик РАН, ФГБНУ «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)

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. академик Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Лядов К.В. — д.м.н., проф., академик 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., академик РАН, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академик И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., академик 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 15 № 3 2021
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, 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. 3. к статье М.М. Танашиян и соавт. (с. 9).

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionovskiy 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)

Lu'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 (Nizhny Novgorod, Russia)

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

Prinin 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.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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)

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)

Stolyarov I.D. – Prof., D. Sci. (Med.), Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, 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 15 No. 3 2021
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. 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 3 from the article M.M. Tanashyan et al. (p. 9).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Решённые и нерешённые вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете 5
Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Шабалина А.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Синдром каротидного синуса при ангиопластике со стентированием внутренних сонных артерий 15
Полищук Р.В., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Шипакин В.Л., Коцеев А.Ю., Проказова П.Р.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Ишемический инсульт и воспалительные заболевания полости рта 26
Максимова М.Ю., Рязанцев Н.А., Анисимова Е.Н., Анисимова Н.Ю., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Эффективность кинезитерапии при хронической неспецифической люмбалгии 35
Парфенов В.А., Ламкова И.А.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Анализ причин отказа в нейрохирургическом лечении пациентам с болезнью Паркинсона при направлении в экстрапирамидный центр 43
Бриль Е.В., Томский А.А., Поддубская А.А., Тамалея А.А., Федорова Н.В.
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», Москва, Россия; ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия; ФГАН «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Научный обзор

Феномен когнитивно-моторного разобщения среди пациентов с хроническими нарушениями сознания: литературный обзор 54
Белкин В.А., Ильина К.А., Рябинкина Ю.В.
ООО «Клиника Института мозга», Березовский, Свердловская область, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте: обзор литературы 62
Королева Е.С., Алифирова В.М.
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия

Технологии

Особенности методики натриевой магнитно-резонансной спектроскопии и её применение в неврологии 72
Синькова В.В., Кротенкова И.А., Лясковик А.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Клинический разбор

Эпилепсия у пациентов с синдромом anti-MOG 80
Авдеева В.Е., Котов А.С.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Случай псевдоминантного наследования поясно-конечностной мышечной дистрофии, обусловленной мутациями в гене *CAPN3* 85
Шаркова И.В., Булах М.В., Бессонова Л.А., Щагина О.А., Дадали Е.Л.
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Хроника

«Нейрофорум-2021»: расширяя горизонты нейронаук 92

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus 5
Tanashyan M.M., Antonova K.V., Lagoda O.V., Shabalina A.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Carotid sinus syndrome in carotid angioplasty with stenting 15
Polishchuk R.V., Piradov M.A., Ryabinkina Y.V., Shchipakin V.L., Koshcheev A.Yu., Prokazova P.R.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Ischaemic stroke and oral inflammatory diseases 26
Maksimova M.Yu., Ryazantsev N.A., Anisimova E.N., Anisimova N.Yu., Piradov M.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Effectiveness of kinesiotherapy in chronic non-specific low back pain 35
Parfenov V.A., Lamkova I.A.
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Analysing the reasons for rejection of neurosurgery intervention in patients with Parkinson's disease referred to an extrapyramidal movement disorders clinic 43
Bril' E.V., Tomskiy A.A., Poddubskaya A.A., Gamaleya A.A., Fedorova N.V.
Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia; Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia; N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Reviews

Cognitive motor dissociation in patients with chronic disorders of consciousness: a literature review 54
Belkin V.A., Ilina K.A., Ryabinkina Yu.V.
Clinical Institute of the Brain, Berezovsky, Sverdlovsk Region, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Mechanisms of neurogenesis and angiogenesis in ischaemic stroke: literature review 62
Koroleva E.S., Alifirova V.M.
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Technologies

Features of sodium magnetic resonance spectroscopy and its application in neurology 72
Sinkova V.V., Krotenkova I.A., Lyaskovik A.A., Konovalov R.N., Krotenkova M.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Clinical analysis

Epilepsy in patients with MOG antibody disease 80
Avdeeva V.E., Kotov A.S.
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

A case of pseudodominant inheritance of limb-girdle muscular dystrophy caused by mutations in the *CAPN3* gene 85
Sharkova I.V., Bulakh M.V., Bessonova L.A., Shchagina O.A., Dadaly E.L.
Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Chronicle

Neuroforum-2021: expanding the horizons of neurosciences 92

Решённые и нерешённые вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете

М.М. Танащян, К.В. Антонова, О.В. Лагода, А.А. Шабалина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

За последние десятилетия подтверждён значительный вклад сахарного диабета 2-го типа (СД2) в развитие и прогрессирование цереброваскулярной патологии (ЦВП). Цель работы — представить результаты многолетних исследований, характеризующие в целом решённые вопросы коморбидности ЦВП и СД2, и поставить ряд вопросов, которые предстоит ещё уточнить.

Материалы и методы. Из большого массива данных были отобраны для включения в анализ результаты обследования 824 пациентов с ЦВП. Проблема ишемических инсультов была изучена у 250 пациентов: 128 больных СД2 (в возрасте 63 [54; 74] лет) и 122 пациентов без СД2 (62 [52; 71] года), а группу с хронической ЦВП составили 574 человека: 300 больных с СД2 (62 [56; 69] года) и 274 пациента без СД2 (63 [57; 68] года). Результаты ангиореconstructивного лечения атеросклеротического стеноза сонных артерий были оценены у 170 пациентов, из них у 72 пациентов с СД2. Группа контроля была представлена 86 лицами без ЦВП (возраст 60 [54; 63] лет). В широкий спектр проведённых клинических и лабораторно-инструментальных обследований входили оценка общесоматического и неврологического статуса, нейропсихологическое, нейровизуализационные, биохимические, гемореологические и гемостазиологические исследования.

Результаты. СД2 оказывает значимое влияние на неврологические, нейропсихологические, когнитивные и функциональные нарушения, а также на исход острых и хронических ЦВП, прогрессирование атеросклеротического поражения церебральных сосудов, изменений вещества мозга и крови. В настоящее время не решены вопросы качества гликемического контроля, длительности хронической гипергликемии в реализации нейрокогнитивных и структурных изменений головного мозга. Требуется изучения роль негликемических изменений, в том числе влияние ряда медиаторов на сосудистые и нейродегенеративные механизмы поражения вещества головного мозга.

Заключение. Полученные результаты определяют широкий круг нерешённых вопросов и подчёркивают необходимость как возможных изменений ряда клинических алгоритмов, так и продолжения углублённых исследований проблемы ЦВП, ассоциированной с СД2.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет 2-го типа; атеросклероз брахиоцефальных артерий; когнитивные нарушения; гемореология; биохимия

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников 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 «Научный центр неврологии». E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Антонова К.В.

Для цитирования: Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Шабалина А.А. Решённые и нерешённые вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(3): 5–14.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.1>

Поступила 27.04.2021 / Принята в печать 05.07.2021

Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus

Marine M. Tanashyan, Kseniya V. Antonova, Olga V. Lagoda, Alla A. Shabalina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Significant contribution of type 2 diabetes mellitus (T2DM) to the development and progression of cerebrovascular disease (CVD) has been confirmed over the past few decades. The aim of this article is to present the results of many years of research, summarizing generally resolved problems in CVD and T2DM comorbidity, as well as raising several issues that still need to be clarified.

Materials and methods. The assessment results of 824 patients with CVD were selected from a large body of data for inclusion in the analysis. Ischaemic stroke was analysed in 250 patients: 128 patients with T2DM (aged 63 [54; 74] years) and 122 patients without T2DM (62 [52; 71] years). The group with chronic CVD consisted of 574 people: 300 patients with T2DM (62 [56; 69] years) and 274 patients without T2DM (63 [57; 68] years). The results of surgery for carotid artery stenosis were evaluated in 170 patients, including 72 patients with T2DM. The control group consisted of 86 persons without CVD (60 [54; 63] years). A wide range of clinical, laboratory and imaging assessments included physical and neurological examinations, neuropsychological tests, blood chemistry, haemorrhological and haemostasis tests, as well as neuroimaging studies.

Results. T2DM has a significant effect on neurological, neuropsychological, cognitive and functional impairments, as well as on the outcome of acute and chronic CVD, progression of intracranial atherosclerotic lesions, and changes in cerebral and vascular tissue. The impact of the quality of glycaemic control and duration of chronic hyperglycaemia on neurocognitive and structural brain changes has not been completely determined yet. The role of non-glycaemic changes, including influence of several mediators on the vascular and neurodegenerative mechanisms of cerebral tissue damage, warrants further study.

Conclusion. The obtained results identify a wide range of unanswered questions and emphasize the need for both possible changes to several clinical algorithms and for ongoing in-depth studies of CVD associated with T2DM.

Keywords: cerebrovascular disease; type 2 diabetes mellitus; carotid atherosclerosis; cognitive disorders; hemorheology; biochemistry

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

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

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

For citation: Tanashyan M.M., Antonova K.V., Lagoda O.V., Shabalina A.A. [Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 5–14. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.1>

Received 27.04.2021 / Accepted 05.07.2021

Введение

Проблема острой и хронической цереброваскулярной патологии (ЦВП) вышла за рамки сугубо медицинской и приобретает всё большее социально-экономическое значение в современном обществе. Несмотря на обнадеживающие данные о снижении заболеваемости ишемическим инсультом (ИИ), накопление факторов риска и старение населения способствуют увеличению вероятности развития хронических нарушений мозгового кровообращения на протяжении всей жизни. Средний глобальный пожизненный риск ИИ увеличился с 22,8% в 1990 г. до 24,9% в 2016 г., относительное увеличение составило 8,9% (95% ДИ 6,2–11,5%) [1]. Одним из наиболее значимых факторов риска ЦВП является сахарный диабет 2-го типа (СД2), рост заболеваемости которым носит характер эпидемии, наращивающей глобальные и региональные расходы на здравоохранение [2]. СД2 увеличивает вероятность возникновения ИИ в наибольшей степени у больных трудоспособного возраста старше 65 лет, что определяет социальное звучание такого клинического дуэта [3]. Треть больных ИИ страдает СД2, который связан с госпитальной и долгосрочной летальностью, осложнениями и риском повторного ИИ [4, 5]. Кроме того, стрессорная гипергликемия, которая определяется у части больных без анамнеза СД2, может быть ассоциирована с увеличением выраженности неврологического дефицита и смертности в течение 1 года после ИИ [6]. Вопросы клинического значения такого явления, его генеза и дифференциальной диагностики продолжают обсуждаться.

В структуре причин смерти больных СД2 в России по состоянию на 2017 г. ЦВП уступает первое место хронической сердечной недостаточности и составляет 12,17% [7], существенно превосходя по частоте инфаркт миокарда (4,46%), тогда как в 1998 г. на долю инфаркта миокарда приходилось 15,4% смертей больных СД2, а ИИ являлся причиной гибели больных в 16,8% случаев [8].

Такое изменение основных причин смерти больных СД2 является отражением в том числе гетерогенности и многокомпонентности ИИ, что требует уточнения его ведущих патогенетических вариантов и возможности коррекции множества факторов риска.

Отмечаемое в последние десятилетия увеличение доли хронической сосудистой патологии головного мозга ассоциировано в первую очередь с повышением риска сосудистых когнитивных расстройств при наличии СД2 на 50% [9], что подчёркивает важность изучения и этой стороны проблемы СД2 в ангионеврологии.

Обрисованная выше важнейшая коморбидность современности, вносящая значительный вклад в ухудшение здоровья населения, является предметом пристального изучения в Научном центре неврологии. С начала 2000-х гг. был проведён комплекс научных исследований с большим количеством задач, включающих изучение влияния СД2 на:

- клинические проявления ИИ — тяжесть и динамику неврологических нарушений, прогноз восстановления и функционального исхода;
- клинические проявления хронической ЦВП (ХЦВП);
- выраженность когнитивных нарушений;
- процесс атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий;
- гематовазальные и гемореологические характеристики;
- состояние основных биомаркёров ЦВП — крови, сердца, сосудов, мозга и др.;
- возможности антигипергликемической терапии;
- результаты тромболитического, антиагрегантного, гиполипидемического, нейроремедиационного, ангиореконструктивного лечения;
- другие стороны клинических и диагностических характеристик ЦВП.

Материалы и методы

Из большого массива данных были отобраны для включения в анализ результаты обследования 824 пациентов с ЦВП.

Проблема острой ЦВП — ИИ была изучена при обследовании 250 пациентов: 128 больных СД2 (из них 69 (53,9%) мужчин) в возрасте 63 [54; 74] года и 122 пациента без СД2 (из них 65 (53,3%) мужчин) в возрасте 62 [52; 71] года.

В рамках изучения проблемы ХЦВП при СД2 были обследованы 574 человека, из них 300 больных с СД2 (в том числе 132 (44%) мужчин) в возрасте 62 [56; 69] лет и 274 пациента без СД (в том числе 104 (38%) мужчин) в возрасте 63 [57; 68] лет.

Результаты ангиореконструктивного лечения гемодинамически значимого атеросклеротического стеноза сонных артерий были оценены у 170 пациентов, из них у 72 пациентов с СД2 (в том числе 54 (75%) мужчины) в возрасте 66 [59; 71] лет и 98 больных без СД (в том числе 69 (70,4%) мужчин) в возрасте 64 [58; 69] лет.

Группа контроля была представлена 86 лицами без ЦВП (из них 36 (42%) мужчин) в возрасте 60 [54; 63] лет.

В широкий спектр проведённых клинических и лабораторно-инструментальных обследований входили:

- 1) оценка общесоматического и неврологического статуса, в том числе с использованием:
 - Шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS);
 - Скандинавской шкалы инсульта;
 - Модифицированной шкалы Рэнкина (mRs);
- 2) нейропсихологическое исследование:
 - Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa-тест);
 - тест рисования часов;
 - тест последовательного соединения цифр и букв;
 - тест повторения цифр в прямом и обратном порядке;
 - батарея тестов для оценки лобной дисфункции;
 - госпитальная шкала тревоги и депрессии;
 - тест на беглость речи;
- 3) биохимические исследования:
 - определение глюкозы венозной крови (на биохимическом анализаторе) и капиллярной крови (глюкометром), гликированного гемоглобина (HbA1c), конечных продуктов гликирования, вычисление индекса триглицериды/глюкоза ($\text{In} [\text{триглицериды натошак, мг/дл} \times \text{глюкоза плазмы натошак, мг/дл}]$);
 - показатели гемореологии, гемостаза и функции эндотелия (в том числе агрегация тромбоцитов и эритроцитов, деформируемость и плотность агрегатов последних);
- 4) инструментальные исследования:
 - нейровизуализационные — магнитно-резонансная томография головного мозга и цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий;
 - нейрофизиологические — когнитивные вызванные потенциалы (P300).

В процессе статистической обработки полученных результатов использованы следующие методы:

- тесты Крускала–Уоллиса и Манна–Уитни для сравнения групп по количественному признаку;
- двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 для сравнения групп по качественным признакам;
- метод ранговой корреляции Спирмена для анализа связи двух количественных признаков;
- методы ROC-анализа и вычисление статистических характеристик тестов для прогностических моделей.

Результаты (Решенные вопросы)

Представленный ниже блок результатов можно в целом охарактеризовать как решенные вопросы, однако и они имеют целый ряд подвопросов, которые предстоит уточнить.

Сравнительное изучение неврологических нарушений у пациентов с острым ИИ не выявило существенных отличий между группами пациентов с и без наличия СД2 исходно на момент поступления в стационар (результат оценки по шкале NIHSS составил 7 [5; 12] и 7 [3; 11] баллов; $p = 0,34$), однако восстановление в группе больных с СД2 протекало хуже. Несмотря на проведенное унифицированное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами, приведшее в целом к уменьшению неврологических нарушений, доля пациентов с зафиксированной положительной динамикой была выше в группе без СД2, а результат оценки по шкале NIHSS статистически значимо был хуже при СД2 (6 [4; 10] против 4 [1; 8];

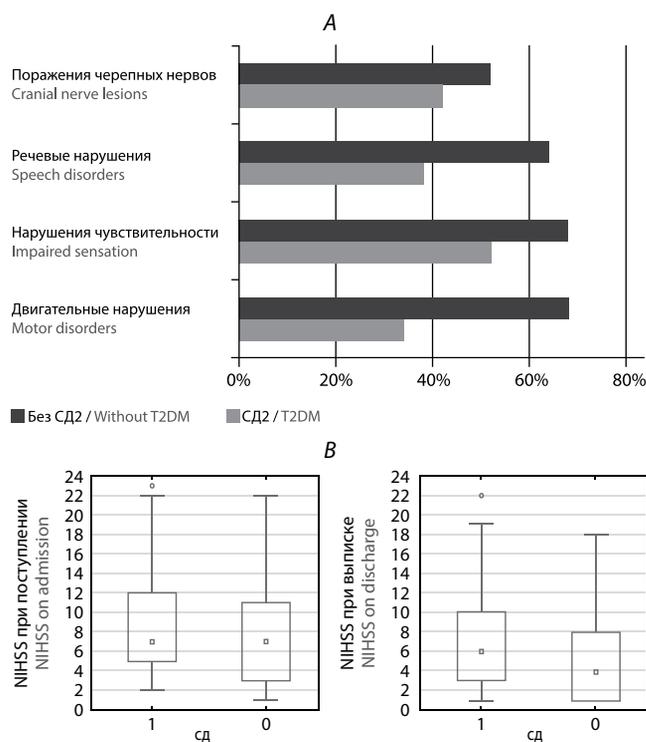


Рис. 1. Восстановление пациентов с ИИ в зависимости от наличия СД2. А — доля больных, продемонстрировавших клиническое улучшение; В — результаты оценки по шкале NIHSS при поступлении и в конце лечения.

Fig. 1. Recovery of patients with ischaemic stroke depending on the presence of T2DM. А — percentage of patients who showed clinical improvement; В — NIHSS scores on admission and at the end of treatment.

$p = 0,03$). Отмечены и другие неблагоприятные воздействия СД2 при ИИ (рис. 1).

Лучшие результаты восстановления неврологических симптомов сопровождались также и лучшими показателями функциональной независимости — так, у больных без СД2 — 2 [0; 3] балла, тогда как у пациентов с СД2 — 3 [1; 4] балла ($p = 0,02$). При этом результата 0–2 балла достигли 46,4% больных с СД2 и 71,7% больных без диабета.

Важнейшим вопросом определения тактики лечения и профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения является вопрос патогенетического происхождения инсульта. При определении ведущих механизмов развития ИИ среди обследованных больных были отмечены различия в зависимости от наличия СД2. При СД2 чаще был зафиксирован атеротромботический подтип ИИ (61,7% случаев), другие идентифицируемые подтипы ИИ распределялись следующим образом: кардиогенный эмболический — 21,1% пациентов, лакунарный — 12,5%, гемодинамический — 4,7%. У пациентов без СД2 отмечены другие варианты преобладающего патогенеза ИИ. Так, кардиогенный эмболический и атеротромботический механизмы привели к развитию острого нарушения мозгового кровообращения с равной частотой — 37,7% ($p = 0,036$), лакунарный ИИ отмечен у 18% пациентов, гемодинамический — у 4,9%, по типу гемореологической микроокклюзии — у 1,6%. При этом следует отметить у пациентов с СД2 практически 100% охват артериальной гипертензией.

Огромное значение в содружестве ЦВП и СД2 имеют различные дисметаболические нарушения, определяемые по биомаркерам крови. При оценке метаболических параметров обследованных больных отмечена дислипидемия, однако статистически значимые различия по уровню липопротеинов низкой плотности и триглицеридов между пациентами в зависимости от наличия СД2 не выявлены.

Повышенные показатели традиционных параметров углеводного обмена, ожидаемые у лиц с СД2 (уровень HbA1c при поступлении у больных с СД2 — 7,8 [6,8; 9,6]%; глюкоза крови 9,1 [7,1; 12] ммоль/л — у пациентов с ИИ и СД2 и 5,6 [5,1; 6,1] ммоль/л — у больных с ИИ без СД2) сопровождалась с увеличением уровня циркулирующих конечных продуктов гликирования: 650 [580; 750] нг/мл против 410 [360; 495] нг/мл соответственно ($p < 0,001$). При этом во всех группах больных с ЦВП (как с СД2, так и без такового) уровень конечных продуктов гликирования превосходил результаты, полученные у лиц без ЦВП ($p < 0,001$), что, несомненно, требует патобиохимического уточнения.

Обнаружена значимая взаимосвязь хронической гипергликемии с неврологическими и функциональными нарушениями. Так, получены следующие статистически значимые взаимосвязи уровня HbA1c с количеством баллов по шкале NIHSS исходно ($r = 0,3$), по завершении госпитального периода с результатами оценки по mRs ($r = 0,32$) и Скандинавской шкале инсульта ($r = -0,24$).

При оценке риска неблагоприятного исхода ИИ (по mRs ≥ 3) для уровня HbA1c ≥ 7 отношение шансов составило 5,7 (95% ДИ 1,87–17,38; $p = 0,002$). Показано, что худший прогноз в ходе госпитального периода лечения у больных СД2 зависит от уровня HbA1c $\geq 7\%$ при оценке по NIHSS ($p = 0,016$), Скандинавской шкале инсульта ($p = 0,003$) и mRs ($p = 0,002$).

Одним из актуальных вопросов изучаемой коморбидности является выявляемость СД2. Показано, что на момент развития инсульта впервые диабет установлен у 38,3% пациентов (медиана возраста больных 64,5 [59; 71] года), которые имели уровень HbA1c 8,3% [7,0; 10,3].

При рутинном контроле у 15% обследованных с СД2 отмечались гипогликемические эпизоды. При рассмотрении взаимодействия этих состояний с выраженностью неврологического дефицита (с использованием Скандинавской шкалы инсульта) худшие показатели выявлены у больных ИИ на фоне СД2 — 43 балла [36; 45] против 53 баллов [37; 60] ($p = 0,033$). Таким образом, как гипергликемия, так и гипогликемические эпизоды ухудшают течение инсульта.

Течение хронической ЦВП на фоне СД2 также проявляется более выраженной неврологической, когнитивной и эмоциональной-волевой симптоматикой (рис. 2).

Так, обнаружены более низкие значения результатов MoCa-теста у больных с СД2 — 24 [22; 27] баллов против 26 [24; 28] баллов у пациентов с ХЦВП без СД2, а также большие значения баллов при оценке депрессии (8 [5; 9,4] против 6,5 [3,8; 9,6] баллов; $p < 0,05$). Это сопровождается частым снижением слухо-речевой памяти в виде отсроченного воспроизведения слов, нарушениями в сфере управляющих функций, инертностью психических процессов, снижением общей психической активности.

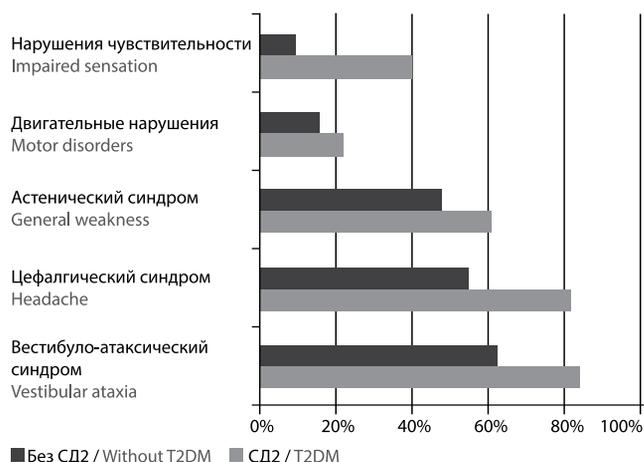


Рис. 2. Выраженность неврологических нарушений у обследованных пациентов в зависимости от наличия СД2.

Fig. 2. Severity of neurological impairment in the study group depending on the presence of T2DM.

Среди пациентов с ХЦВП доля лиц с впервые выявленным в ходе активного диагностического поиска СД2 с уровнем HbA1c 7,2% [6,8; 7,8] и глюкозы плазмы натощак 7,3% [6,9; 8,0] ммоль/л составила 20%. Полученные результаты подчеркивают необходимость уточнения характера нарушения углеводного обмена у пациентов с сосудистой патологией головного мозга при выявлении уровня гликемии натощак в предиабетическом диапазоне в ходе рутинного биохимического исследования.

Атеросклероз церебральных сосудов является важнейшей характеристикой готовности сосудистой системы к развитию инсульта. Преобладающий атеротромботический генез инсульта при СД2 подтверждается в 96,9% случаев атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, причём стенозы внутренней сонной артерии высоких градаций (от 70%) выявлены в 23% случаев при наличии СД2 и у 10,9% больных без СД2 ($p = 0,0001$).

Гемодинамически значимые стенозы внутренней сонной артерии от 70% сопровождали 28% больных ИИ с впервые выявленным СД2 и 39% пациентов с ХЦВП. Таким образом, протекающий в течение неопределённого времени недиагностированный и, соответственно, неконтролируемый СД2 сопровождался развитием и ускоренным прогрессированием атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, что способствует течению ЦВП и реализации острого нарушения мозгового кровообращения.

Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, свидетельствующие о наличии более грубых нарушений сосудистой стенки при СД2, были подтверждены в ходе морфологического исследования атеросклеротических бляшек, удалённых при каротидной эндартерэктомии. Чаще отмечены фиброзно-атероматозные бляшки с тонкой покрышкой, некротическим ядром и кровоизлиянием в бляшку, кальцификацией, что определяет больший риск деструкции и дистальной эмболии (рис. 3).

Отдельной страницей ЦВП на стыке ангионеврологии и диабетологии является изучение состояния пациентов после ангиореконструктивных вмешательств на брахио-

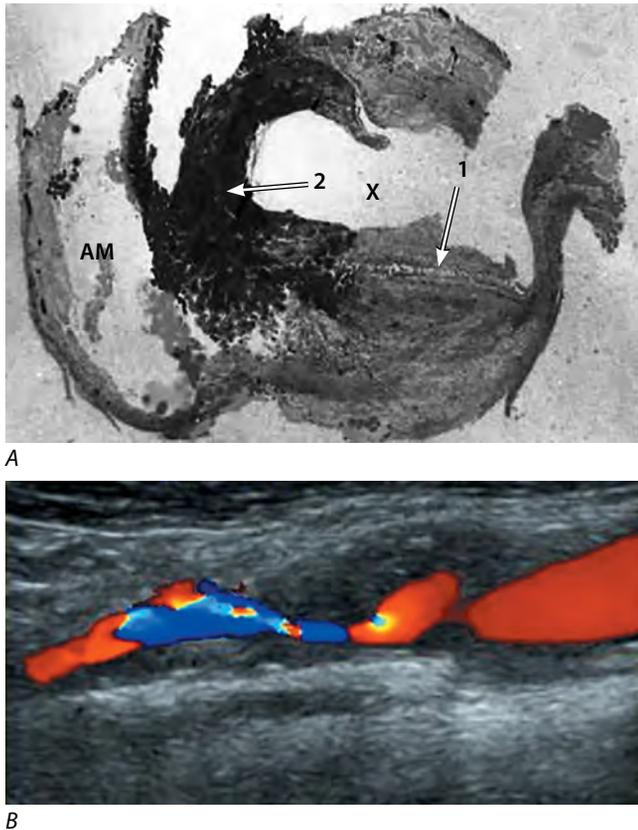


Рис. 3. Атеросклеротические бляшки больных СД2.
А — морфологическое исследование биоптата удалённой при каротидной эндартерэктомии атеросклеротической бляшки. АМ — атероматоз; 1 — фиброз; 2 — кальциноз; X — просвет артерии;
В — нестабильная гипоэхогенная атеросклеротическая бляшка в правом каротидном синусе с субтотальным стенозированием просвета.

Fig. 3. Atherosclerotic plaques in patients with T2DM.
А — morphological study of an atherosclerotic plaque biopsy removed during carotid endarterectomy. AM — atheromatosis; 1 — fibrosis; 2 — calcification; X — arterial lumen;
В — an unstable hypoechoic atherosclerotic plaque in the right carotid sinus with subtotal lumen stenosis.

цефальных артериях. Катамнестическое наблюдение выявило неблагоприятное течение в виде рестенозов в сочетании с активацией воспаления при коморбидной ситуации [10, 11]. Результаты проведённого нами ранее исследования подтверждают, что СД2 является распространённым заболеванием среди пациентов с каротидным стенозом, подвергающихся оперативному вмешательству: в группе каротидной ангиопластики со стентированием распространённость СД2 составляла 45%, в группе каротидной эндартерэктомии — 38% [12]. Нередко периоперационный период ангиореконструкции осложняется ишемией головного мозга, однако в наших исследованиях не было подтверждено увеличения риска возникновения бессимптомных ишемических очагов при СД2. При оценке влияния состояния углеводного обмена по результатам построения модели множественной логистической регрессии выявлено, что риск увеличивался при повышении HbA1c ($p = 0,0314$).

Рассмотрение такого показателя как инсулинорезистентность, играющего значимую роль в развитии ангиопатии преимущественно крупных артерий, с использованием

индекса триглицериды/глюкоза выявило её сопоставимый уровень как при острых, так и при хронических формах ЦВП (5,1 [4,9; 5,3] против 5 [4,8; 5,3], $p = 0,56$). Повышенный уровень индекса триглицериды/глюкоза в качестве проатерогенного маркера от 5,3 может свидетельствовать о большей агрессивности атеросклеротического процесса брахиоцефальных артерий у больных СД2 и наличии значимого стеноза ($p < 0,001$).

Важнейшим, а в ряде случаев решающим пусковым моментом в развитии ЦВП являются изменения гемореологии и гемостаза [13]. При этом вклад и роль СД2 в их проявлениях освещён не в полной мере. В таблице приведены результаты оценки изменений показателей гемореологии и гемостаза у пациентов с различным течением ЦВП.

В целом обращает на себя внимание разница в значениях агрегационных характеристик тромбоцитов как в остром, так и в хроническом периоде ЦВП с их повышением у пациентов с СД2. Аналогичная тенденция с превышением значений при СД2 отмечена и для результатов определения уровня D-димера, что подтверждает более активное внутрисосудистое тромбообразование, причём эта разница более внушительна при остром ИИ. Ещё одним фактом в пользу активации тромбообразования при наличии СД2 являются полученные значения фактора Виллебранда, который играет ведущую роль в адгезии тромбоцитов к повреждённому эндотелию и усиливает этот процесс (таблица; рис. 4).

Увеличение прочности эритроцитарных агрегатов, свидетельствующее о повышении агрегации эритроцитов, и снижение их деформируемости, более значимое при остром инсульте на фоне СД2, характеризует влияние последнего на изменения микрореологических характеристик крови при ЦВП. При хронизации ЦВП эритроциты более активно включаются в тромбообразование, что проявляется нарастанием прочности эритроцитарных агрегатов по сравнению не только с нормой, но и с острым периодом ИИ.

Соответственно выявленным изменениям подтверждено влияние нарушений углеводного обмена на гемостазиологические и гемореологические свойства при ЦВП. В проведённых нами исследованиях у пациентов с острым ИИ отмечена статистически значимая зависимость уровня фибриногена ($r = 0,29$), индекса фибринолиза ($r = -0,30$)

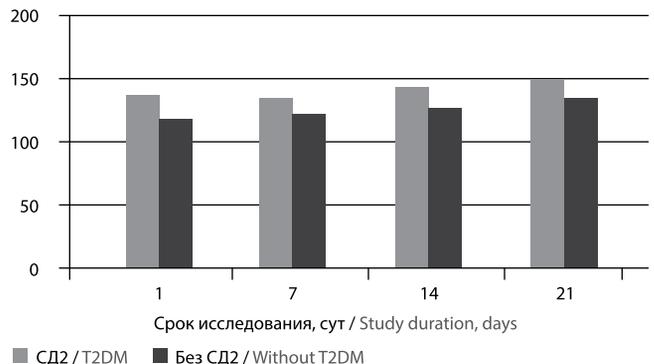


Рис. 4. Динамика изменений фактора Виллебранда (%) у больных острым ИИ.

Fig. 4. Changes in von Willebrand factor (%) in patients with acute ischemic stroke.

Показатели гемореологии и гемостаза (Me [Q₁; Q₃])

Haemorheology and haemostasis parameters (Me [Q₁; Q₃])

Показатель Parameter	Нормальные значения Normal values	Больные ИИ без СД2 Patients with ischaemic stroke and T2DM	Больные ИИ и СД2 Patients with ischaemic stroke	Больные ХЦВП без СД2 Patients with chronic CVD and T2DM	Больные ХЦВП и СД2 Patients with chronic CVD without T2DM
Гематокрит Haematocrit	35–45	42 [38; 44]	43 [39; 44]	41 [37; 42]	41 [37; 43]
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	2,2–4,0	4,1 [3,5; 4,6]	4,6 [3,9; 5,1] $p_1 < 0,05$	3,9 [3,6; 4,4]	4,0 [3,5; 4,6]
Агрегация тромбоцитов при воздействии адреналина, % Epinephrine-induced platelet aggregation, %	37–43	29 [22; 40]	40 [29; 43] $p_1 < 0,05$	39 [34; 46]	42 [32; 54]
Агрегация тромбоцитов при воздействии АДФ, % ADP-induced platelet aggregation, %	40–45	34 [24; 41]	42 [28; 47] $p_1 < 0,05$	35 [25; 37]	43 [32; 52] $p_1 < 0,05$
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	<300	250 [210; 520]	468 [312; 610] $p_1 < 0,05$	235 [180; 270]	290 [210; 330] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Антиген фактора Виллебранда, % von Willebrand factor antigen, %	90–117	123 [110; 149]	138 [118; 169] $p_1 < 0,05$	118 [110; 141]	129 [117; 156] $p_1 < 0,05$
Фибринолитическая активность, % Fibrinolytic activity, %	16–19	16 [14; 19]	14 [12; 16] $p_1 < 0,001$	17 [14; 19]	15 [13; 18] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Индекс фибринолиза Fibrinolysis index	0,8–1,2	0,7 [0,6; 0,9]	0,5 [0,3; 0,7] $p_1 < 0,001$	0,8 [0,6; 0,9]	0,7 [0,5; 0,9] $p_2 < 0,05$
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	71–115	108 [99; 117]	111 [92; 119]	112 [101; 129]	110 [98; 121]
Деформируемость эритроцитов, max Erythrocyte deformability, max	0,41–0,45	0,40 [0,37; 0,42]	0,37 [0,35; 0,39] $p_1 < 0,05$	0,41 [0,37; 0,44]	0,37 [0,34; 0,41] $p_1 < 0,05$
Прочность эритроцитарных агрегатов (γ-dis/c) Red blood cell aggregates strength (γ-dis/sec)	180–300	252 [195; 315]	276 [205; 338]	361 [332; 398]	375 [324; 405] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание. p_1 — по сравнению с больными с тем же диагнозом без СД2; p_2 — по сравнению с больными ИИ и СД2.

Note. p_1 — compared to patients with the same diagnosis without T2DM; p_2 — compared to patients with ischaemic stroke and T2DM.

и D-димера от значений HbA1c ($r = 0,36$). У больных с ХЦВП уровень HbA1c влиял на содержание фибриногена ($r = 0,34$) и фибринолитическую активность ($r = -0,31$). Однако наибольшее значение в изменении исследованных параметров отмечено при повышении уровня циркулирующих конечных продуктов гликирования (рис. 5). Для этого показателя были выявлены различной силы связи: у больных с ИИ — со значениями D-димера ($r = 0,49$), фибринолитической активности ($r = -0,58$), индекса фибринолиза ($r = -0,41$), агрегации тромбоцитов при воздействии АДФ ($r = 0,41$) и адреналина ($r = 0,39$); при ХЦВП — также с результатами определения фибриногена ($r = 0,27$), фибринолитической активности ($r = -0,32$), индекса фибринолиза ($r = -0,28$), D-димера ($r = 0,24$).

Следующей достаточно неожиданной находкой явились результаты оценки влияния конечных продуктов гликирования на изменения параметров гемостаза у пациентов с ЦВП без СД2 (взаимосвязь с показателями фибриноли-

тической активности ($r = -0,59$), индекса фибринолиза ($r = -0,45$), D-димера ($r = -0,35$).

Процесс развития сосудистой патологии мозга финиширует поражением самого вещества головного мозга — как морфологическим, так и функциональным. Современные возможности нейровизуализации позволяют рассматривать морфологию структур мозга практически в режиме реального времени. Прогрессирование изменений сосудистой стенки с вовлечением экстра- и интракраниальных артерий и нарушением микроциркуляции обуславливает развитие очагового и диффузного поражения вещества мозга с формированием типичных для микроангиопатии поражений мозга: лакун диаметром 3 мм и более в таламусе, внутренней капсуле и варолиевом мосту, диффузного поражения подкоркового белого вещества с развитием его гиперинтенсивности при МРТ, расширения желудочковой системы и субарахноидальных пространств мозга (рис. 6).

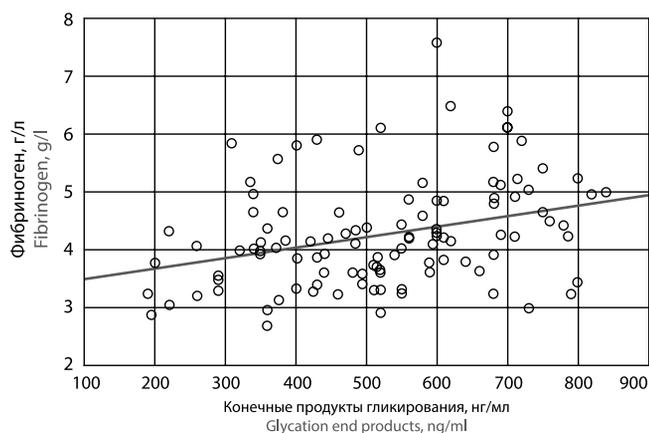


Рис. 5. Взаимосвязь уровней фибриногена и конечных продуктов гликирования у больных с ЦВП и СД2.

Fig. 5. The relationship between the levels of fibrinogen and glycation end products in patients with CVD and T2DM.

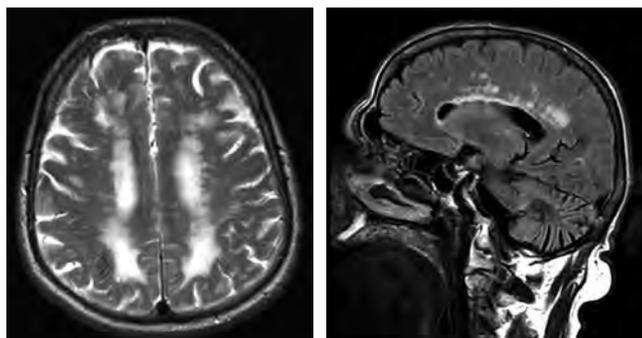


Рис. 6 Множественные сосудистые очаги (А), гиперинтенсивность белого вещества и расширение желудочковой системы (В) у пациента с СД2 (по данным МРТ головного мозга).

Fig. 6. Multiple vascular lesions (A), white matter hyperintensities and ventricular dilatation (B) in a patient with T2DM (on brain MRI).

Нейрофизиологические изменения, отражающие в первую очередь когнитивный фон при коморбидном СД2, определены при исследовании вызванных когнитивных потенциалов в виде увеличения времени возникновения пика Р300 и снижения его амплитуды. При внутригрупповой оценке обнаружены различия латентности пика у пациентов с ХЦВП без СД2 в зависимости от наличия перенесённых ранее нарушений мозгового кровообращения ($p < 0,05$).

Обсуждение (Нерешённые вопросы)

Подытоживая основные наши наблюдения за пациентами с ЦВП, можно отметить, что при наличии СД2 чаще:

- прогрессирует атеросклеротическое поражение церебральных сосудов;
- нарастает протромбогенное состояние крови и сосудистой стенки;
- выявляются «симптомные» пациенты при одинаковом количестве наблюдений;
- развиваются острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе происходит клиническая манифестация асимптомного стеноза;
- развивается послеоперационный рестеноз;
- выявляются когнитивные нарушения.

Вместе с тем из всех сердечно-сосудистых заболеваний ведущей причиной смерти больных с сахарным диабетом остаётся ИИ [7], что отчасти объясняется сложностями профилактики инсульта в связи с многообразием и поливалентностью его патогенеза. Выявленное преобладание атеротромботического подтипа ИИ у больных СД2 подчёркивает проблему макрососудистого поражения и, соответственно, необходимость интенсификации мер профилактики сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

Одним из возможных поисков для решения проблемы вышеуказанной коморбидности является рассмотрение генетической гетерогенности пациентов с СД2, которая играет определённую роль в развитии различных форм ЦВП. Генетическая предрасположенность к СД2 и высокий уровень HbA1c связаны с более высоким риском любого ИИ. Подобные ассоциации были также отмечены для атеросклеротического поражения сонных артерий, маркёров поражения белого вещества и атрофии головного мозга. Инсулинорезистентность связана с инсультом крупных артерий и мелких сосудов, тогда как предрасположенность к дисфункции β -клеток — с инсультом мелких сосудов, внутримозговым кровоизлиянием, меньшим объёмом серого вещества и общим объёмом мозга [14].

По-прежнему часто сахарный диабет впервые выявляется у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения — по данным литературы в 5–33% [4]. Более того, у лиц без соответствующего анамнеза впервые выявленный диабет, диагностируемый по результатам перорального глюкозотолерантного теста, увеличивает риск смерти от инсульта [15]. Полученные нами результаты демонстрируют модель, в которой персистирующая неопределённо долгое время, неконтролируемая гипергликемия способствует эскалации атерогенеза, развитию значимых стенозов брахиоцефальных артерий и реализации сосудистой катастрофы.

Однако проблема дифференциальной диагностики стрессовой гипергликемии и СД2 в клинической практике не решена. Предложенные нами меры в виде оперативного исследования HbA1c у больных с ИИ позволят в короткий срок выполнить диагностику и оценить прогноз восстановления и функционального исхода. Это определяет обоснованность и необходимость включения оценки HbA1c в алгоритм обследования больных с ИИ.

Полученные нами результаты подтверждают влияние гипергликемии и повышения уровня HbA1c на прогноз инсульта. В ходе наших исследований также показано, что и гипогликемия может влиять на восстановление в конце госпитального периода. Согласно данным исследования SHINE, у пациентов с острым ИИ и гипергликемией в первые 72 ч интенсивное лечение с целевыми значениями глюкозы крови не выше 7,2 ммоль/л против традиционных подходов к коррекции с удержанием гликемии в диапазоне ниже 10 ммоль/л не показало преимуществ при оценке функционального исхода через 90 дней. Интенсивное вмешательство было прекращено досрочно более чем у 11% больных, преимущественно по причине гипогликемии: тяжёлые гипогликемические состояния были отмечены только в группе интенсивного лечения. Результаты данного исследования не поддерживают интенсивный гликемический контроль у пациентов в остром периоде ИИ [16], а согласно результатам Г.И. Ижбульдиной и соавт. отмечено

но увеличение риска летального исхода ИИ в случае развития гипогликемии [17]. Более того, согласно результатам И.А. Бондарь и соавт., не только гипогликемия, но и однократный уровень глюкозы ниже 6 ммоль/л у больных острым ИИ ухудшает клиническое восстановление [18]. Таким образом, целевой диапазон гликемии в остром периоде ИИ остаётся предметом обсуждения и ставит вопрос кратности определения гликемии (гипогликемии) больным с ИИ, который в настоящее время также не решён.

Интересен и вопрос о накоплении конечных продуктов гликирования у лиц с ЦВП без СД2. Очевидно, что он происходит не глюкозозависимо, а определяется преимущественно экзогенным поступлением, что активизирует вопрос о роли и значимости углеводных аномалий, связанных не только с уровнем глюкозы крови.

Тромболитическая терапия драматически улучшает прогноз больных ИИ, но при наличии СД2 и неудовлетворительных показателях углеводного обмена результаты лечения хуже. Риск геморрагической трансформации повышен у больных СД2. Полученные нами ранее данные о худших результатах системной тромболитической терапии при СД2 [19] соотносятся с результатами исследований, показавших, что повышение уровня глюкозы крови связано с увеличением риска геморрагической трансформации, недостаточной реканализацией, менее благоприятными результатами лечения в целом [4, 20, 21]. Показательно, что уровень гликемии от 7 ммоль/л уже является независимым предиктором неэффективности тромболитической терапии [22]. Влияние мероприятий по коррекции повышенного уровня глюкозы крови при проведении системного тромболитического лечения на прогноз ИИ на настоящий момент также определено нечетко.

Традиционное представление о поражении крупных сосудов, которое относилось к диабетическим макроангиопатиям, сменилось концепцией, в которой СД2 представляет собой модель ускоренного старения и определяет эскалацию атерогенеза. Влияние СД2 на прогрессирование атеросклероза не подлежит сомнению, но поиск проатерогенных негликемических факторов с последующим определением возможности их коррекции является актуальным с учётом эпидемического роста заболеваемости СД2.

Применение инновационных классов сахароснижающей терапии может влиять на риск развития ИИ, но не позволяет улучшить его исходы. Подавляющее большинство традиционных и инновационных препаратов для лечения СД2 не позволяет снизить риск развития ИИ [23]. Назначение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 является частью современной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных СД2 при недостаточном эффекте метформина [24]. Терапия семаглутидом в течение 2 лет у

пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (большинство включённых в исследование пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе) статистически значимо снизила риск нефатального инсульта (отношение рисков (ОР) 0,61; 95% ДИ 0,38–0,99; $p = 0,04$). Применение дулаглутита в течение 5,4 года привело к снижению риска развития инсульта в рамках как первичной, так и вторичной профилактики (ОР 0,76, 95% ДИ 0,62–0,94; $p = 0,010$), но не позволило улучшить функциональный исход [25].

Нерешённость проблемы ХЦВП при СД2. ХЦВП при СД2 изучена недостаточно. Преимущественно исследования касаются нейровизуализационных феноменов и когнитивных нарушений при СД2. Показано, что субклинические или бессимптомные инфаркты в целом ассоциированы со снижением когнитивных функций [26]. Удивительно, но, несмотря на чётко установленную роль СД2 как фактора риска поражения сосудов, логистический регрессионный анализ подходящих исследований показывал, что его роль в развитии лакунарных инфарктов может быть меньше, чем предполагалось [27]. Семнадцать исследований показали различные результаты, при этом ОР составил от 0,38 (95% ДИ 0,05–2,60) [28] до 3,26 (95% ДИ 1,09–9,77) [29]. Более поздние работы подтвердили повышенный риск последующего нарушения когнитивных функций вплоть до деменции при СД2 у пациентов с лакунарными инфарктами, выявляемыми в среднем возрасте (ОР 2,56; 95% ДИ 1,23–5,31) [30].

Проведённые нами ранее исследования показали большую выраженность изменений вещества мозга и когнитивных нарушений у пациентов с ХЦВП и СД2 [10, 12].

Проблема немых инфарктов — как субкортикальных, которые изучены в большей степени, так и кортикальных, которые мало освещены, — на фоне СД2 остаётся недостаточно изученной.

Вопросы качества гликемического контроля, длительности хронической гипергликемии в реализации нейрокогнитивных и структурных изменений головного мозга не решены. Более того, в настоящее время требует изучения и роль в генезе указанных нарушений не только повышенных концентраций глюкозы, но и негликемических механизмов, ассоциированных с СД2, — влияние ряда медиаторов, секретируемых кишечником, мышцами и адипоцитами, на сосудистые и нейродегенеративные механизмы поражения вещества головного мозга.

Полученные нами результаты определяют широкий круг новых нерешённых вопросов и подчёркивают необходимость продолжения углублённых исследований проблемы ЦВП, ассоциированной с СД2, в том числе с целью возможных изменений ряда клинических алгоритмов.

Список источников

1. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Geigin V.L., Nguyen G. et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2429–2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492. PMID: 30575491.
2. Williams R., Karuranga S., Malanda B. et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108072. PMID: 32061820.

References

1. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Geigin V.L., Nguyen G. et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2429–2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492. PMID: 30575491.
2. Williams R., Karuranga S., Malanda B. et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108072. PMID: 32061820.

3. Khoury J.C., Kleindorfer D., Alwell K. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44(6):1500–1504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001318. PMID: 23619130.
4. Lau L.H., Lew J., Borschmann K. et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):780–792. DOI: 10.1111/jdi.12932. PMID: 30220102.
5. Szlachetka W.A., Pana T.A., Tiamkao S. et al. Impact of diabetes on complications, long term mortality and recurrence in 608,890 hospitalised patients with stroke. *Glob Heart*. 2020;15(1):2. DOI: 10.5334/gh.364. PMID: 32489775.
6. Li J., Quan K., Wang Y. et al. Effect of stress hyperglycemia on neurological deficit and mortality in the acute ischemic stroke people with and without diabetes. *Front Neurol*. 2020;11:576895. DOI: 10.3389/fneur.2020.576895. PMID: 33071954.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144–159. DOI: 10.14341/DM9686.
8. Сундов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 1998;1(1):41–43.
9. Chatterjee S., Peters S.A., Woodward M. et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*. 2016;39(2):300–307. DOI: 10.2337/dc15-1588. PMID: 26681727.
10. Танащян М.М., Лагода О.В. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(5):59–62.
11. Танащян М.М., Максюткина Л.Н., Лагода О.В. и др. Цереброваскулярные заболевания и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления и коагуляции. *Клиническая неврология*. 2013;(3):16–24.
12. Танащян М.М., Скрялев С.И., Антонова К.В., Медведев Р.Б. Каротидная реваскуляризация у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение хронической гипергликемии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(4):99–106.
13. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антиромботическая терапия. М., 2005.
14. Georgakis M.K., Harshfield E.L., Malik R. et al. Diabetes mellitus, glycemic traits and cerebrovascular disease: a mendelian randomization study. *Neurology*. 2021;96(13):e1732–e1742. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011555. PMID: 33495378.
15. Hyvärinen M., Qiao Q., Tuomilehto J. et al. Hyperglycemia and stroke mortality: comparison between fasting and 2-h glucose criteria. *Diabetes Care*. 2009;32(2):348–354. DOI: 10.2337/dc08-1411. PMID: 19017775.
16. Johnston K.C., Bruno A., Pauls Q. et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: The SHINE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(4):326–335. DOI: 10.1001/jama.2019.9346. PMID: 31334795.
17. Ижбульдина Г.И., Новикова Л.Б. Гипергликемия и ишемический инсульт: особенности клинического течения у больных сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2019;26(4):56–60. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.56-60.
18. Бондарь И.А., Краснопевцева И.П. Влияние уровня гликемии на динамику восстановления неврологического статуса при остром нарушении мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом. *Сибирский медицинский вестник*. 2018;(2):3–7.
19. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Gafarova M.E et al. Personalized approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke. *Human Physiology*. 2018;44(8):869–874. DOI: 10.1134/S0362119718080030.
20. Saqqur M., Shuaib A., Alexandrov A.V et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study. *Int J Stroke*. 2015;10(7):1087–1092. DOI: 10.1111/ijvs.12517. PMID: 26332252.
21. Jiang Y., Liu N., Han J. et al. Diabetes mellitus/poststroke hyperglycemia: a detrimental factor for tPA thrombolytic stroke therapy. *Transl Stroke Res*. 2021;12(3):416–427. DOI: 10.1007/s12975-020-00872-3. PMID: 33140258.
22. Vanacker P., Heldner M.R., Seiffge D. et al. ASTRAL-R score predicts non-recanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Thromb Haemost*. 2015; 113(5):911–917. DOI: 10.1160/TH14-06-0482. PMID: 25589216.
23. Bonnet F., Scheen A.J. Impact of glucose-lowering therapies on risk of stroke in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(4):299–313. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.04.004. PMID: 28522196.
24. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678. PMID: 30879355.
25. Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M. et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):106–114. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1. PMID: 31924562.
26. Lei C., Deng Q., Li H., Zhong L. Association between silent brain infarcts and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(9):2376–2387. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036. PMID: 31285116.
3. Khoury J.C., Kleindorfer D., Alwell K. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44(6):1500–1504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001318. PMID: 23619130.
4. Lau L.H., Lew J., Borschmann K. et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):780–792. DOI: 10.1111/jdi.12932. PMID: 30220102.
5. Szlachetka W.A., Pana T.A., Tiamkao S. et al. Impact of diabetes on complications, long term mortality and recurrence in 608,890 hospitalised patients with stroke. *Glob Heart*. 2020;15(1):2. DOI: 10.5334/gh.364. PMID: 32489775.
6. Li J., Quan K., Wang Y. et al. Effect of stress hyperglycemia on neurological deficit and mortality in the acute ischemic stroke people with and without diabetes. *Front Neurol*. 2020;11:576895. DOI: 10.3389/fneur.2020.576895. PMID: 33071954.
7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. [Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, Status 2017]. *Sakharnyy diabet*. 2018;21(3):144–159. DOI: 10.14341/DM9686. (In Russ.)
8. Sunsov Yu.I., Dedov I.I., Kudryakova S.V. [State register of diabetes mellitus: epidemiological characteristics of non-insulin dependent diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet*. 1998;1(1):41–43. (In Russ.)
9. Chatterjee S., Peters S.A., Woodward M. et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*. 2016;39(2):300–307. DOI: 10.2337/dc15-1588. PMID: 26681727.
10. Tanashyan M.M., Lagoda O.V. [Structure and function of cardiovascular system in patients with ischemic cerebrovascular diseases and metabolic syndrome]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2012;21(5):59–62. (In Russ.)
11. Tanashyan M.M., Maksyutkina L.N., Lagoda O.V. et al. [Cerebrovascular disease and carotid atherosclerosis: biomarkers of inflammation and coagulation]. *Klinicheskaya neurologiya*. 2013;(3):16–24. (In Russ.)
12. Tanashyan M.M., Skrylev S.I., Antonova K.V. et al. [Carotid revascularization in type 2 diabetes mellitus. Significance of chronic hyperglycaemia]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2017;23(4):99–106. (In Russ.)
13. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Ionova V.G. [Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy]. Moscow, 2005. (In Russ.)
14. Georgakis M.K., Harshfield E.L., Malik R. et al. Diabetes mellitus, glycemic traits and cerebrovascular disease: a mendelian randomization study. *Neurology*. 2021;96(13):e1732–e1742. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011555. PMID: 33495378.
15. Hyvärinen M., Qiao Q., Tuomilehto J. et al. Hyperglycemia and stroke mortality: comparison between fasting and 2-h glucose criteria. *Diabetes Care*. 2009;32(2):348–354. DOI: 10.2337/dc08-1411. PMID: 19017775.
16. Johnston K.C., Bruno A., Pauls Q. et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: The SHINE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(4):326–335. DOI: 10.1001/jama.2019.9346. PMID: 31334795.
17. Izhbul'dina G.I., Novikova L.B. [Hyperglycemia and ischemic stroke: clinical features in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Farmateka*. 2019;26(4):56–60. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.56-60. (In Russ.)
18. Bondar I.A., Krasnopetseva I.P. Influence of glycemia level on dynamics of recovery of neurological status at stroke in patients with diabetes mellitus. *Sibirskiy meditsinskiy vestnik*. 2018;(2):3–7. (In Russ.)
19. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Gafarova M.E et al. Personalized approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke. *Human Physiology*. 2018;44(8):869–874. DOI: 10.1134/S0362119718080030.
20. Saqqur M., Shuaib A., Alexandrov A.V et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study. *Int J Stroke*. 2015;10(7):1087–1092. DOI: 10.1111/ijvs.12517. PMID: 26332252.
21. Jiang Y., Liu N., Han J. et al. Diabetes mellitus/poststroke hyperglycemia: a detrimental factor for tPA thrombolytic stroke therapy. *Transl Stroke Res*. 2021;12(3):416–427. DOI: 10.1007/s12975-020-00872-3. PMID: 33140258.
22. Vanacker P., Heldner M.R., Seiffge D. et al. ASTRAL-R score predicts non-recanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Thromb Haemost*. 2015; 113(5):911–917. DOI: 10.1160/TH14-06-0482. PMID: 25589216.
23. Bonnet F., Scheen A.J. Impact of glucose-lowering therapies on risk of stroke in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(4):299–313. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.04.004. PMID: 28522196.
24. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678. PMID: 30879355.
25. Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M. et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):106–114. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1. PMID: 31924562.
26. Lei C., Deng Q., Li H., Zhong L. Association between silent brain infarcts and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(9):2376–2387. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036. PMID: 31285116.

27. Fanning J.P., Wong A.A., Fraser J.F. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 2014;12:119. DOI: 10.1186/s12916-014-0119-0. PMID: 25012298.
28. Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke.* 2006;37(2):466–470. DOI: 10.1161/01.STR.0000199081.17935.81. PMID: 16373631.
29. Fukuda K., Takashima Y., Hashimoto M. et al. Early menopause and the risk of silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri Brain MRI Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:817–822. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.005. PMID: 24045081.
30. West N.A., Windham B.G., Knopman D.S. et al. Neuroimaging findings in midlife and risk of late-life dementia over 20 years of follow-up. *Neurology.* 2019;92(9):e917–e923. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006989. PMID: 30659141.

Информация об авторах

Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, orcid.org/0000-0002-5883-8119

Антонова Ксения Валентиновна — д.м.н., в.н.с 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, orcid.org/0000-0003-2373-2231

Лагода Ольга Викторовна — к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, orcid.org/0000-0001-7562-4991

Шабалина Алла Анатольевна — к.м.н., в.н.с., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, orcid.org/0000-0001-9604-7775

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

27. Fanning J.P., Wong A.A., Fraser J.F. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 2014;12:119. DOI: 10.1186/s12916-014-0119-0. PMID: 25012298.
28. Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke.* 2006;37(2):466–470. DOI: 10.1161/01.STR.0000199081.17935.81. PMID: 16373631.
29. Fukuda K., Takashima Y., Hashimoto M. et al. Early menopause and the risk of silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri Brain MRI Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:817–822. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.005. PMID: 24045081.
30. West N.A., Windham B.G., Knopman D.S. et al. Neuroimaging findings in midlife and risk of late-life dementia over 20 years of follow-up. *Neurology.* 2019;92(9):e917–e923. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006989. PMID: 30659141.

Information about the authors

Marine M. Tanashyan — D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS, Deputy Director for science, Head, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-5883-8119

Kseniya V. Antonova — D. Sci. (Med.), leading researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-2373-2231

Olga V. Lagoda — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-7562-4991

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.org/0000-0001-9604-7775

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Синдром каротидного синуса при ангиопластике со стентированием внутренних сонных артерий

Р.В. Полищук, М.А. Пирадов, Ю.В. Рябинкина, В.Л. Щипакин, А.Ю. Кошечев, П.Р. Проказова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. В первичной профилактике ишемического инсульта достигнуты значительные успехи, в том числе благодаря широкому распространению каротидной ангиопластики со стентированием (КАС). Вместе с тем растёт число публикаций, свидетельствующих о развитии синдрома каротидного синуса (СКС) («гемодинамической нестабильности») в периоперационном периоде, церебральных и кардиальных осложнениях и летальных исходах, что требует углублённого изучения с целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими каротидными стенозами.

Цель работы — определение частоты, факторов риска, особенностей клинической картины и течения СКС у пациентов с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий при выполнении КАС.

Материалы и методы. Исследование включало 120 пациентов с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий, которым было выполнено плановое оперативное вмешательство — транслуминальная баллонная КАС. Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование всех пациентов.

Результаты. Выявлено, что СКС развился в 70% случаев ($n = 84$) атеросклеротических стенозов внутренних сонных артерий, достоверно чаще у мужчин — 71,4%, чем у женщин — 28,6% ($p < 0,05$). Медиана возраста у всех пациентов с СКС составила 68 (44–91) лет. Достоверно более частым типом СКС был смешанный, чем кардиоингибиторный или вазодепрессорный ($p < 0,05$). Более чем в половине случаев симптоматика развилась сразу при дилатации баллона и в течение часа после неё. Продолжительность СКС составляла 30–40 ч. Контралатеральная каротидная окклюзия выявлена у 12 (10%) пациентов, достоверно ($p < 0,05$) чаще у пациентов с СКС (13%) и лишь у 2,8% пациентов без СКС.

Выводы. КАС независимо от степени и симптомности стеноза в 2/3 случаев сопровождается СКС, который является преимущественно смешанным, в редких случаях с потерей сознания. СКС манифестирует как интраоперационно, так и в раннем послеоперационном периоде, его средняя продолжительность — 1,5 сут. Фактором, который может быть ассоциирован с развитием СКС, является контралатеральная каротидная окклюзия ($p > 0,05$).

Ключевые слова: атеросклероз; каротидная ангиопластика со стентированием; синдром каротидного синуса; гемодинамическая нестабильность

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников 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 «Научный центр неврологии». E-mail: gomapol@mail.ru. Полищук Р.В.

Для цитирования: Полищук Р.В., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Щипакин В.Л., Кошечев А.Ю., Проказова П.Р. Синдром каротидного синуса при ангиопластике со стентированием внутренних сонных артерий. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(3): 15–25.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.2>

Поступила 02.05.2021 / Принята в печать 05.07.2021

Carotid sinus syndrome in carotid angioplasty with stenting

Roman V. Polishchuk, Mikhail A. Piradov, Yulia V. Ryabinkina, Vladimir L. Shchipakin, Aleksandr Yu. Koshcheev, Polina R. Prokazova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Significant progress has been made in primary stroke prevention, including through the widespread use of carotid angioplasty with stenting (CAS). At the same time, there is a growing number of publications reporting the development of carotid sinus syndrome (CSS) (haemodynamic instability) in the perioperative period, as well as cerebral and cardiac complications and death, which requires in-depth study to improve the quality of medical care for patients with carotid artery stenosis.

The aim of the study was to determine the frequency, risk factors, clinical features and outcomes of CSS in patients with carotid artery stenosis undergoing CAS.

Materials and methods. The study included 120 patients with carotid artery disease, who underwent an elective surgical intervention consisting of transluminal balloon angioplasty. All patients underwent comprehensive clinical and laboratory tests and imaging studies.

Results. CSS developed in 70% of cases ($n = 84$) of carotid artery stenosis, and was significantly more common in men than women (71.4% vs. 28.6%, respectively) ($p < 0.05$). The median age of all patients with CSS was 68 (44–91) years. Mixed form of CSS was significantly more common than the cardioinhibitory or vasodepressor forms ($p < 0.05$). In more than half of all cases, symptoms developed during balloon dilatation or within an hour afterwards. The duration of CSS was 30–40 hours. Contralateral carotid occlusion was detected in 12 (10%) patients, significantly ($p < 0.05$) more often in patients with CSS (13%) compared to patients without CSS (2.8%).

Conclusion. Regardless of stenosis severity or symptoms, CAS is accompanied by CSS in 2/3 of cases. The CSS is predominantly a mixed type and can be accompanied by loss of consciousness in rare cases. CSS appears both intraoperatively and in the early postoperative period, and its average duration is 1.5 days. A factor that may be associated with CSS development is contralateral carotid artery occlusion ($p > 0.05$).

Keywords: atherosclerosis; carotid angioplasty with stenting; carotid sinus syndrome; haemodynamic instability

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

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: romapol@mail.ru. Polishchuk R.V.

For citation: Polishchuk R.V., Piradov M.A., Ryabinkina Y.V., Shchipakin V.L., Koshcheev A.Yu., Prokazova P.R. [Carotid sinus syndrome in carotid angioplasty with stenting]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 15–25. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.2>

Received 02.05.2021 / Accepted 05.07.2021

Введение

Инсульт, несмотря на достижения современной медицины, является одной из наиболее частых причин смерти и потери трудоспособности среди взрослого населения [1]. Большинство ишемических инсультов обусловлено наличием атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии (ВСА). Одним из методов первичной профилактики у этой категории пациентов является каротидная ангиопластика (КАС) со стентированием ВСА. Результаты проведённых в мире к настоящему времени оперативных вмешательств показали, что этот метод является эффективным и достаточно безопасным [2]. Однако он связан с периоперационными осложнениями, обусловленными развитием синдрома каротидного синуса (СКС) в результате оперативного вмешательства в зоне расположения каротидного синуса, при котором у пациентов могут временно нарушаться сердечно-сосудистые рефлексy, в норме контролирующие ответ сердечно-сосудистой системы на различные триггеры. Впервые СКС был описан немецким физиологом Йоханном Чермаком в 1866 г. у самого себя: надавливание на правую каротидную артерию на уровне верхнего края грудинно-ключично-сосцевидной мышцы вызывало временное урежение ЧСС [3].

В 1933 г. S. Weis и J.P. Vaker клинически выделили три типа СКС:

- кардиоингибиторный — синусовая брадикардия менее 60 уд/мин, атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) любой степени или асистолия не менее 3 с;
- вазодепрессорный — снижение артериального давления (АД) не менее чем на 50 мм рт. ст. от исходного или не менее 30 мм рт. ст. от исходного АД, сопровождающее неврологической симптоматикой без изменения ЧСС;
- смешанный — комбинация симптомов двух вышеперечисленных типов [4].

Это классификация повсеместно используется в настоящее время.

В 1998 г. F.O. Mendelsohn была установлена взаимосвязь между КАС и «гемодинамической нестабильностью», аналогичной СКС, но, как правило, без потери сознания пациентом [5]. Выявлено, что у 68% пациентов в результате механической деформации каротидного синуса при расширении сонной артерии баллоном развились вазодилатация и/или брадикардия, потребовавшие медикаментозной коррекции

практически в половине случаев (37%). Четверть пациентов (21%) имели церебральные и/или кардиальные осложнения. В своей работе под гемодинамической нестабильностью автор подразумевал снижение систолического АД (САД) <90 мм рт. ст. или среднего АД (СрАД) <50 мм рт. ст. во время раздувания баллона, сохраняющееся не более 5 мин (без необходимости введения допамина), и/или ЧСС <60 уд/мин или пропорциональное снижение (>40% для САД, >20% для ЧСС) от исходных значений без признаков кровотечения, гиповолемии и сердечной недостаточности. Указанные параметры гемодинамики были выбраны автором со ссылкой на критерии B. Strasberg и соавт. [6].

В настоящее время в литературе нет единого мнения относительно обозначения гемодинамических изменений, обусловленных КАС. В отечественной литературе используют термин «синдром каротидного синуса, ассоциированный с ангиопластикой со стентированием внутренних сонных артерий», несмотря на то, что синкопе в этих случаях наблюдаются крайне редко. В зарубежной литературе описанную выше гемодинамическую нестабильность также называют гемодинамическими изменениями и барорефлекторной чувствительностью, ассоциированной со стентированием каротидных артерий [7], реакцией каротидного синуса [8] или перипроцедурной гемодинамической депрессией [9]. Наиболее часто встречающимся термином является «гемодинамическая нестабильность» [10].

Выполненные к настоящему времени, преимущественно зарубежные, исследования свидетельствуют, что у большинства пациентов, подвергшихся КАС ВСА, имеется гемодинамическая депрессия. Разные исследователи сообщают о различной частоте «реакций каротидного синуса»: от 8% до 90% [8, 10–13]. Сроки развития «гемодинамической депрессии» и её продолжительность также отличаются у различных исследователей, однако большинство авторов указывают на первые 24 ч после стентирования [5, 6, 8–10, 13–16]. Активно в мировой литературе обсуждаются и факторы, ассоциированные с развитием СКС при КАС ВСА [16–19].

В доступной мировой и отечественной литературе комплексных исследований, посвящённых всем аспектам развития СКС при выполнении КАС ВСА, практически нет. Стремление свести к минимуму возможные осложнения КАС ВСА диктует необходимость учёта и анализа не только церебральных и кардиальных осложнений, но и СКС.

Все это объясняет особое внимание к изучению данной проблемы и обуславливает необходимость углублённого исследования, а также разработки эффективных методов профилактики и лечения СКС при транслюминальной баллонной КАС ВСА.

Целью исследования явилось определение частоты, факторов риска, особенностей клинической картины и течения СКС у пациентов с атеросклеротическими стенозами ВСА при выполнении КАС для обеспечения персонализированной профилактики и разработки тактики ведения пациентов в периоперационном периоде.

Материалы и методы

Проведено проспективное комплексное обследование 120 пациентов ФГБНУ НЦН с атеросклеротическими стенозами ВСА, которым в 2016–2018 гг. было выполнено плановое оперативное вмешательство — транслюминальная баллонная КАС: 1-я группа ($n = 60$) — с «асимптомными» стенозами 70% и более, 2-я группа ($n = 60$) — с «симптомными» стенозами 60% и более (табл. 1).

Всем пациентам в периоперационном периоде было выполнено комплексное обследование, которое включало:

1. Клиническое обследование: сбор жалоб, данных общего анамнеза с выявлением основных факторов, ассоциированных с развитием СКС, сопутствующей соматической патологии, определение соматического и неврологического статусов. При развитии острых нарушений мозгового кровообращения в послеоперационном периоде использовались шкала комы Глазго, шкала для оценки тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS).
2. Лабораторное обследование: клинический и биохимический анализы крови, проведение тропонинового теста количественным методом с использованием тест-полосок в рамках диагностики острой коронарной патологии. Исследования выполнялись с помощью анализатора «IMMULITE 2000» («Siemens Healthcare Diagnostics Inc.»), автоматического счётчика «Celltac E» («Nihon Kon-

den»), счётчика лейкоцитарной формулы «СЛФ ЭУ» 0109 и автоматических биохимических анализаторов «Konelab prime 30i» и «Konelab 30» («ThermoFisher Scientific»).

3. Инструментальное обследование:

- ультразвуковое: дуплексное сканирование магистральных артерий головы и трансторакальная эхокардиография («Philips iU22, iE33», «Philips») в В-режиме, цветовом и спектральном доплеровских режимах по стандартным протоколам. Ультразвуковые структурные особенности атеросклеротической бляшки оценивали по классификации А.С. Gray-Weale [20]. Выраженность стеноза артерии определяли в процентах по методу ECST (European Carotid Surgery Trial);
- электрокардиография перед операцией, через 1–2 ч и 1 сут после операции, а также при наличии показаний с использованием аппаратов «Cardiovit Schiller AT-2 plus» («Schiller»);
- рентгенологическое: через 2 и 24 ч после операции, а также при развитии острой неврологической симптоматики проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга («Magnetom Verio 3 T», «Magnetom Symphony 1,5 T», «Magnetom Avanto 1,5 T»; «Siemens») в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях в режимах T1 ВИ, T2 ВИ, T2 d-f (FLAIR), ДВИ, T2* и/или SWI. При анализе магнитно-резонансной картины учитывалось наличие постинфарктных очагов, острых множественных или единичных очагов ишемии (перипроцедурных), острых инфарктов;
- мониторинг системной гемодинамики, дыхания, температуры тела: интраоперационно осуществлялся мониторинг неврологического статуса и жизненно важных функций: инвазивный (АД) и неинвазивный (АД, ЧСС, SpO₂, частота дыхания). В послеоперационном периоде всем пациентам проводился инвазивный и неинвазивный мониторинг с использованием прикроватных мониторов «Philips IntelliVue MP 40» («Philips»). Регистрировали ЧСС, пульс, АД, частоту дыхания, сатурацию крови, уровень pCO₂ (при необходимости).

Всем пациентам были установлены саморасширяемые стенты для сонных артерий. Размеры стента в каждом случае определяли индивидуально в зависимости от диаметра

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Characteristics of the study group

Показатель Parameter	1-я группа Group 1 ($n = 60$)	2-я группа Group 2 ($n = 60$)
Пол, n (%) Gender, n (%)		
мужчины men	42 (70%)	46 (77%)
женщины women	18 (30%)	14 (23%)
Средний возраст, лет Average age, years	67,8 ± 8,1 Me = 65 [Q ₁ –Q ₃ : 44–81]	53,7 ± 9,7 Me = 60 [Q ₁ –Q ₃ : 21–80]
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%) History of hypertension, n (%)	57 (95%)	56 (94%)
Проведение антигипертензивной терапии на момент операции, n (%) Antihypertensive therapy at the time of surgery, n (%)	55 (96,5%)	51 (91%)

артерии и протяжённости атеросклеротической бляшки. Всем пациентам после позиционирования и раскрытия стента выполнялась баллонная дилатация в просвете стента продолжительностью не более 6 с. Давление дилатации определяли индивидуально. В зависимости от степени стеноза ВСА использовали два вида систем противоэмболической защиты головного мозга (до 85% — фильтр «Emdoshield NAV6 Embolic Protection System» 5,0 или 7,0 мм или фильтр «FilterWire» 5,5 мм; более 85% — «МОМА» Ultra 7 или 8 Fr.

СКС и его типы диагностировались согласно классификации S. Weiss и соавт. [4]. Коррекция СКС в большинстве случаев проводилась лекарственными препаратами: допамин, 5 мл/25 мг внутривенно с использованием инфузионного шприцевого насоса в средней дозе 2–10 мкг/кг/мин; атропина сульфат 0,5 мг внутривенно дробно до достижения необходимой ЧСС, максимальная суточная доза 3 мг. При наличии противопоказаний к использованию атропина сульфата в предоперационном периоде пациентам под рентгенологическим контролем устанавливался временный внутривенный эндокардиальный стимулятор в режиме «по требованию».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программ «Microsoft Excel», пакета прикладных программ «Statistica 9.0» («Statsoft Inc.»). Использовались параметрические и непараметрические методы анализа, описательная статистика с вычислением абсолютного и относительного количества больных, среднего значения, квадратного отклонения, максимального и минимального значения по выборке, медианы, 25% и 75% квартилей. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий *U* Манна–Уитни. Для повторных измерений применяли математический парный тест Вилкоксона. Достоверной считали разницу показателей при $p < 0,05$. Разницу частот между группами оценивали по таблицам сопряжённости с помощью критерия χ^2 .

Результаты

СКС развился в 70% случаев КАС ВСА ($n = 84$), достоверно ($p < 0,05$) чаще у мужчин — 71,4% ($n = 60$), чем у женщин — 28,6% ($n = 24$). Медиана возраста у всех пациентов с СКС составила 68 (44–91) лет.

Достоверно ($p < 0,05$) более частым типом СКС был смешанный (63%), чем кардиоингибиторный (20%) или вазодепрессорный (17%). Смешанный тип СКС характеризовался практически одновременным возникновением синусовой брадикардии (или асистолии) и артериальной гипотонии. Синусовая брадикардия с минимальной ЧСС 20 уд/мин в половине случаев — 54,7% ($n = 29$) отмечалась в ответ на дилатацию баллона, а в 6 случаях из них манифестировала асистолией не менее 3 с, что у 1 пациента сопровождалось кратковременной утратой сознания, а ещё у одного — развитием острых нарушений мозгового кровообращения с лёгким парезом и гипестезией в правой руке, сглаженностью правой носогубной складки. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга был выявлен острый ишемический очаг в оперированном сосудистом бассейне. У 6 (11,3%) пациентов синусовая брадикардия появилась в течение 1-го часа после дилатации, а у 18 (34%) — в более отдалённые сроки, в среднем через 6 (2–11) ч. Продолжительность брадикардии при возник-

новении её на дилатацию составила в среднем 37 ч, в течение 1 ч и в отдалённые сроки — около 22 ч (22,1 и 21,6 ч соответственно). АВ-блокада не была зарегистрирована ни в одном случае при смешанном типе СКС. Артериальная гипотония во время дилатации баллона возникла в 31 (58,5%) случаев, в течение 1-го часа — в 7 (13,2%) случаях, после 1 ч — в 15 (28,3%) случаях, в среднем через 5 ч после операции. Продолжительность артериальной гипотонии составила в среднем 35,5 ч.

Кардиоингибиторный тип наблюдался в 17 (20%) случаях и у большинства пациентов ($n = 14$; 82%) манифестировал синусовой брадикардией как во время дилатации баллона, так и в течение 1-го часа после неё с минимальной ЧСС 39 уд/мин. Продолжительность синусовой брадикардии составляла 3–72 ч, в среднем 22 ч. АВ-блокада I степени имела место у 2 (11,7%) пациентов, у 1 из которых был установлен постоянный кардиостимулятор. У второго пациента была зарегистрирована АВ-блокада II степени. Асистолия более 3 с без потери сознания была отмечена у 1 (6,3%) пациента на дилатацию баллона.

Вазодепрессорный тип отмечался в 14 (17%) случаях. В половине случаев артериальная гипотония возникла сразу на дилатацию баллона, у 5 пациентов — в течение 1-го часа после дилатации, а у 2 — в более отдалённые сроки (через 2 и 5 ч). Независимо от времени возникновения артериальной гипотонии её продолжительность составила в среднем 51 ч, максимум 120 ч.

При выполнении аналогичного анализа в зависимости от степени стеноза и его симптомов получены данные, свидетельствующие об отсутствии значимых различий в эпидемиологических показателях (табл. 2), сроках развития (табл. 3) и продолжительности СКС (табл. 4). В 1-й группе СКС развился в 76,7% случаев ($n = 46$), также достоверно ($p < 0,05$) чаще у мужчин ($n = 34$; 74%), чем у женщин ($n = 12$; 26%). Медиана возраста у всех пациентов составила 68 (44–82) лет. Во 2-й группе СКС наблюдался в 38 (63,4%) случаях, из них в 26 (68,4%) — у мужчин. Медиана возраста у всех пациентов составила 69 (48–91) лет.

Как видно из табл. 3, более чем в половине случаев СКС симптоматика развилась сразу при дилатации баллона и в течение 1 ч после неё.

Продолжительность СКС как в 1-й, так и во 2-й группе составляла 30–40 ч. Следует отметить, что всех трёх типов СКС менее продолжительным был кардиоингибиторный тип — 21–22 ч (табл. 4).

Интересные данные получены при тщательном анализе факторов, обсуждаемых в литературе как ассоциированные с СКС (табл. 5).

Высокое расположение каротидной бифуркации имело у 7 пациентов. Статистически значимой разницы между анализируемыми группами не обнаружено.

Доля мужчин и женщин была практически равной в обеих группах. Различий по возрасту также не было.

В группе пациентов с СКС ишемическая болезнь сердца выявлена у 41 (49%) пациента и была представлена стенокардией напряжения различных функциональных классов

Таблица 2. Типы СКС в обследованных группах

Table 2. CSS forms in surveyed groups

Тип СКС CSS form	Симптом Symptom	1-я группа Group 1		2-я группа Group 2	
		n	%	n	%
Кардиоингибиторный Cardioinhibitory	Синусовая брадикардия Sinus bradycardia	4	66,6	11	91
	АВ-блокада AV block	1	16,7	1	9
	Асистолия не менее 3 с Asystole for at least 3 seconds	1	16,7	—*	—*
	Всего Total	6	13	11*	29*
Вазодепрессорный Vasodepressor		7	15	7	18,4
Смешанный Mixed	Синусовая брадикардия Sinus bradycardia	33	72	20	52,6
	АВ-блокада AV block	—	—	—	—
	Асистолия не менее 3 с Asystole for at least 3 seconds	3	9	3	15
	Артериальная гипотония Hypotension	33	72	20	52,6
Всего Total		33	72	20	52,6

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой.

Note. * $p < 0.05$ compared to group 1.

Таблица 3. Сроки развития СКС, ч

Table 3. Time of CSS onset, h

Тип СКС CSS form	Симптом Symptom	1-я группа Group 1			2-я группа Group 2		
		дилатация dilatation	1-й час после дилатации first hour after dilatation	свыше 1 ч after the first hour	дилатация dilatation	1-й час после дилатации first hour after dilatation	свыше 1 ч after the first hour
Кардиоингибиторный Cardioinhibitory	Синусовая брадикардия Sinus bradycardia	3	—	1	1	6	3
	АВ-блокада AV block	1	—	—	1	—	—
	Асистолия Asystole	1	—	—	—	—	—
Вазодепрессорный Vasodepressor		3	3	1	4	2	1
Смешанный Mixed	Синусовая брадикардия Sinus bradycardia	14	4	15	15	2	3
	АВ-блокада AV block	—	—	—	—	—	—
	Асистолия Asystole	3	—	—	3	—	—
	Артериальная гипотония Hypotension	15	6	12	16	1	3
Всего Total		40	13	29	40	11	10

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с СКС.

Note. * $p < 0.05$ compared to CSS.

Таблица 4. Продолжительность СКС, ч

Table 4. Duration of CSS, h

Тип СКС CSS form	1-я группа Group 1			2-я группа Group 2		
	<i>M ± m</i>	Me	Q ₁ -Q ₃	<i>M ± m</i>	Me	Q ₁ -Q ₃
Кардиоингибиторный Cardioinhibitory	21,4 ± 1,3	21	2–56	22,16 ± 1,2	22	3–72
Вазодепрессорный Vasodepressor	30,3 ± 2,1	30	14–48	41,5 ± 1,7	41	10–44
Смешанный Mixed	29,3 ± 2,2	29	3–168	40,1 ± 2,5	40	16–96

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с развитием СКС

Table 5. Factors associated with CSS development

Факторы Factors	СКС / CSS (<i>n</i> = 84; 70%)		Без СКС / No CSS (<i>n</i> = 36; 30%)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Анатомические / Anatomical features				
высокое расположение каротидной бифуркации high carotid bifurcation location	4	11	3	8
Демографические / Demographics				
пол gender				
мужчины men	60	71,4	28	77,8
женщины women	24	28,6	8	22,2
возраст, лет / age, years	68,5 (44–91)		66,3 (54–84)	
Коморбидные / Comorbidities				
артериальная гипертония hypertension	78	93	35	97
мерцательная аритмия atrial fibrillation	15	18	4	11
хроническая почечная недостаточность chronic kidney failure	18	21,4	9	25
гиперлипидемия hyperlipidaemia	11	13	3	8
курение smoking	60	71,4	28	77,8
ишемическая болезнь сердца coronary heart disease	41	49	18	50
сахарный диабет 2-го типа type 2 diabetes mellitus	24	28,6	14	39
острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе history of acute cerebrovascular events	18	21,4	14	39
острый инфаркт миокарда в анамнезе history of acute myocardial infarction	15	18	9	25
Характеристика стенозов ВСА / Characteristics of ICA stenosis				
асимптомный» стеноз 70% и более (1-я группа) asymptomatic stenosis of 70% or more (Group 1)	46	54,7	14	39
симптомный» стеноз 60% и более (2-я группа) symptomatic stenosis of 60% or more (Group 2)	38	45,3	22	61
контралатеральная окклюзия contralateral occlusion	11	13	1*	2,8*
стеноз справа right-sided stenosis	44	52,4	19	52,8
стеноз слева left-sided stenosis	40	47,6	17	47,2

Примечание. **p* < 0,05 по сравнению с СКС.

Note. **p* < 0.05 compared to CSS.

Таблица 6. Характеристика и локализация АСБ
Table 6. Characteristics and location of the atherosclerotic plaque

Показатель Parameter	СКС CSS (n = 84; 70%)		Без СКС No CSS (n = 36; 30%)	
	n	%	n	%
Структура по Gray-Wealy Structure according to the Gray-Weale classification				
n	71		33	
I тип: гомогенная гипозоногенная Type I: homogeneous hypoechoic	5	7	7	21,3
II тип: гетерогенная с преобладанием гипозоногенного компонента Type II: heterogeneous with a predominant hypoechoic component	12	17	4	12,1
III тип: гетерогенная с преобладанием гиперэхогенного компонента Type III: heterogeneous with a predominant hyperechoic component	52	73	21	63,6
IV тип: гомогенная гипозоногенная Type IV: homogeneous hypoechoic	2	3	1	3
Наличие кальция Presence of calcium				
n	70		29	
отсутствует absent	31	44	18	62
небольшие включения small inclusions	30	43	8	27,6
значительное количество significant amount	9	13	3	10,4
Поверхность Surface				
n	21		11	
ровная smooth	9	43	4	36,4
неровная uneven	11	52,4	7	63,6
с изъязвлением ulcerated	1	4,6	0	0
Форма Shape				
n	58		26	
концентрическая concentric	54	93	20	77
циркулярная circular	2	3,5	3	11,5
полуконцентрическая semiconcentric	2	3,5	3	11,5
Локализация Location				
n	76		33	
устье ВСА ICA origin	0	0	1	3
бифуркация общей сонной артерии с переходом на ВСА bifurcation of the common carotid artery towards the ICA	72	95	32	97
луковица ВСА internal carotid bulb	4	5	0	0

Таблица 7. Давление дилатации и частота СКС

Table 7. Dilatation pressure and frequency of CSS

Давление постдилатации, атм Postdilatation pressure, atm	СКС CSS (n = 84; 70%)		Без СКС No CSS (n = 36; 30%)	
	n	%	n	%
6	6	7,1	3	8,3
8	10	12	4	11
9	5	6	1	2,8
10	19	22,6	4	11
11	1	1,2	–	–
12	26	31	9	25
13	1	1,2	2	5,6
14	14	17	10	28
15	2	2,4	2	5,6
18	–	–	1	2,8

Примечание. Тип стента — саморасширяемый, максимальное время дилатации — 6 с.
Note. Self-expanding stent with maximum dilation time of 6 seconds.

(n = 21), постинфарктным кардиосклерозом (n = 15), хронической сердечной недостаточностью Па стадии (n = 4), нарушениями сердечного ритма (n = 15) и нарушениями проводимости (n = 4). Артериальной гипертонией страдали 78 (93%) пациентов: 3 степени — 56 человек, 2 степени — 18, 1 степени — 4.

В группе пациентов без СКС ишемическая болезнь сердца была диагностирована также у половины пациентов и была представлена сердечной недостаточностью II функционального класса (n = 7), постинфарктным кардиосклерозом (n = 9), хронической сердечной недостаточностью Па стадии (n = 3), нарушениями сердечного ритма (n = 4) и нарушениями проводимости (n = 1). Доля пациентов с артериальной гипертонией также была очень большой (97%): 2-й степени — 12 пациентов, 3-й степени — 23. С артериальной гипертонией 1-й степени в этой группе пациентов не было.

Мерцательная аритмия несколько чаще имела место у пациентов с СКС (18% против 11%), однако достоверной разницы с группой пациентов без СКС не было. Гиперлипидемия несколько чаще была у пациентов с СКС (13%), чем у пациентов без него (8%). По заболеваемости сахарным диабетом (во всех случаях 2-го типа) и хронической почечной недостаточностью статистически значимой разницы между анализируемыми группами не установлено.

Достоверной разницы между группами пациентов с СКС и без СКС с таким фактором риска, как курение, также не получено. Доля пациентов с перенесённой острой церебральной патологией (инсультом и инфарктом миокарда) в группах была примерно одинаковой и даже несколько меньше в группе с СКС.

Несколько чаще СКС отмечался у пациентов с «асимптомным» стенозом 70% и более, однако достоверной разницы также не выявлено. Латерализация стеноза также не играла роли в возникновении СКС. Контралатеральная каротидная окклюзия обнаружена у 12 пациентов с каротидными атеростенозами (10% всех исследуемых пациентов).

Она достоверно ($p < 0,05$) чаще имела место у пациентов с СКС (13%) и лишь у 2,8% пациентов без СКС.

Характеристика и локализация атеросклеротической бляшки (АСБ) ВСА представлены в табл. 6. У большинства пациентов имели место АСБ III типа — гетерогенные, с преобладанием гиперэхогенного компонента: у 52 (73%) человек с СКС и у 21 (63,6%) без СКС. Однако достоверной разницы между группами пациентов по структуре бляшек не выявлено. АСБ с кальцием преобладали у пациентов с СКС, однако разница не была статистически достоверной. В большинстве случаев АСБ были концентрическими, располагались в бифуркации общей сонной артерии с переходом на ВСА. Примерно у половины пациентов в каждой группе поверхность бляшки была неровной. Таким образом, достоверно значимой разницы по характеру и расположению АСБ не выявлено.

Изучен вклад механического воздействия на каротидный синус, обусловленного оперативным вмешательством. Выполненный нами анализ связи между фактом развития СКС и величиной давления дилатации корреляции не выявил (табл. 7).

Таким образом, высокое расположение каротидной бифуркации, пол и возраст пациентов, проанализированные коморбидные факторы, структура и расположение АСБ, давление постдилатации не ассоциированы с развитием СКС. Единственным, однако не часто встречающимся фактором, который может быть ассоциирован с СКС, является контралатеральная окклюзия ВСА ($p < 0,05$).

Обсуждение

Проведённое исследование показало, что СКС развивается в 2/3 случаев эндоваскулярных оперативных вмешательств на ВСА, одинаково часто как при атеросклеротических «асимптомных» стенозах 70% и более, так и при «симптомных» стенозах 60% и более, и является преимущественно смешанным, характеризуется одновременным развитием синусовой брадикардии и артериальной гипотонии, в край-

не редких случаях с потерей сознания. СКС манифестирует как интраоперационно, так и в раннем послеоперационном периоде со средней продолжительностью 35 ч. Выявленная высокая частота развития СКС (70%) на репрезентативной выборке пациентов не противоречит данным литературы [8, 10–13] и обусловлена, прежде всего, тщательным, в том числе инвазивным, мониторингом системной гемодинамики и сердечной деятельности в периоперационном периоде. Несмотря на то что некоторые авторы сообщают о преобладании женщин с СКС [21, 22], в нашей работе, как и у некоторых других авторов [23], достоверно лидировали мужчины.

Установлено, что СКС является достоверно чаще смешанным, чем кардиоингибиторным (20%) или вазодепрессорным (17%), развиваясь в 63% случаев. О преобладании смешанного типа говорят и другие исследователи [8, 24]. По мнению некоторых авторов, все пациенты с СКС должны быть отнесены к смешанному типу в связи с тем, что исключительно кардиоингибиторный или вазодепрессорный типы СКС не встречаются [25, 26]. Тем не менее мы считаем, что их выявление напрямую связано с тщательным мониторингом пациента в периоперационном периоде.

Согласно классическому определению, СКС — это симптомокомплекс, развивающийся в результате повышенной чувствительности барорецепторов каротидного синуса при их стимуляции и включающий головокружение и/или синкопе в результате снижения церебральной перфузии [27]. Однако в связи с тем, что описываемая в литературе при ангиопластике со стентированием ВСА частота синкопе (транзиторной потери сознания) в результате снижения системного АД является низкой (3,6%), в зарубежной литературе термин «синдром каротидного синуса» практически не используется, что, по-видимому, является верным с точки зрения не только терминологии, но и патофизиологии. Принято считать, что малая частота синкопе у пациентов с КАС ВСА объясняется отсутствием у большинства пациентов гипоперфузии головного мозга. Кроме того, оперативное лечение выполняется в положении лёжа, что нивелирует ортостатический механизм развития синкопе. Наша работа также подтвердила низкую частоту транзиторной потери сознания, которая имела место только в 1 (1,2%) случае из 84.

У 50% пациентов СКС развивается во время дилатации баллона, у 20% — в 1-й час после операции, а у 30% — в более отдалённые сроки (как правило, в первые 24 ч). Продолжительность СКС также зависит от его типа, в среднем составляя 24 ч. В ряде случаев имеет место стойкая артериальная гипотензия, требующая инотропной поддержки до 2–3 сут. В целом, полученные нами данные согласуются с данными зарубежных исследователей. Необходимо отметить, что именно время развития СКС определяет целесообразность анестезиологического обеспечения во время процедуры и госпитализацию в отделения интенсивной терапии в течение нескольких часов в большинстве центров мира, выполняющих КАС ВСА [14].

Большое внимание при изучении проблемы гемодинамической нестабильности при КАС исследователи уделяют

факторам риска с целью определения тактики ведения данной категории пациентов. Особое внимание уделяется коморбидной патологии, характеристике атеросклероза и структуры бляшки, а также особенностям выполнения оперативного вмешательства. Нами показано, что высокое расположение каротидной бифуркации, пол и возраст пациентов, коморбидные факторы, особенности оперативного вмешательства, а именно давление дилатации, не ассоциированы с развитием СКС. Несмотря на то, что коморбидные факторы не показали своей значимости в развитии СКС, необходимо отметить, что пациенты с кардиальной патологией в анамнезе требуют особого внимания и предоперационного дообследования. Анализ предоперационной гемодинамики показал, что повышение АД непосредственно перед манипуляцией является «защитным» фактором артериальной гипотонии. К аналогичному выводу пришли и зарубежные коллеги [16, 19]. Единственным выявленным фактором, который может быть ассоциирован с развитием СКС, является контрлатеральная каротидная окклюзия. Несмотря на то, что некоторыми авторами [18, 19, 21, 28] обсуждается роль кальцинированной АСБ и её расположение в месте бифуркации общей сонной артерии с переходом на ВСА в патогенезе СКС, нами такой взаимосвязи не выявлено.

Нами впервые в отечественной и мировой литературе показано, что развитие СКС не зависит от «симптомности/асимптомности» стеноза. Зависимости частоты СКС от степени стеноза также не установлено. В мировой литературе имеются единичные данные о преобладании гемодинамической нестабильности у пациентов с выраженным стенозом, однако количество пациентов, включённых в это исследование, было небольшим и каких-либо других факторов риска СКС авторы не выявили [25].

Заключение

Предоперационное обследование пациентов, которым планируется эндоваскулярное вмешательство на ВСА, должно включать оценку кардиологического статуса, в том числе с целью определения показаний к временной электрокардиостимуляции, что позволит персонализировать оказание анестезиологической помощи и повысит периоперационную безопасность пациента. Необходимый объём обследования должен включать ЭКГ, эхокардиографию при патологических изменениях на ЭКГ и пациентам с кардиальным анамнезом, холтеровское мониторирование ЭКГ по общепринятым показаниям, определение целевых уровней гемодинамических показателей.

Первичную профилактику ишемического инсульта — ангиопластику со стентированием ВСА — необходимо выполнять в условиях постоянного всестороннего периоперационного мониторинга и своевременной коррекции гемодинамических и кардиальных нарушений. Пациентам с кардиальной патологией целесообразно проведение инвазивного мониторинга гемодинамики. В течение суток после оперативного лечения рекомендовано наблюдение пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения / под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танащян, М.Ю. Максимовой. М., 2018, 360 с. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.
2. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокуренок Г.Ю. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. М., 2013. 72 с.
3. Czermak J. Ueber mechanische Vagus Reizung beim Menschen. *Jenaische Ztschr. f. Med. u. Naturwiss.* 1866;2:384–455.
4. Weiss S., Baker J.P. The carotid sinus reflex in health and disease. Its role in the causation of fainting and convulsions. *Medicine.* 1933;12:297–345.
5. Mendelsohn F.O., Weissman N.J., Lederman R.J. et al. Acute hemodynamic changes during carotid artery stenting. *Am J Cardiol.* 1998;82(9):1077–1081. DOI: 10.1016/s0002-9149(98)00562-1. PMID: 9817485.
6. Strasberg B., Sagie A., Erdman S. et al. Carotid sinus hypersensitivity and the carotid sinus syndrome. *Prog Cardiovasc Dis.* 1989;31(5):379–391. DOI: 10.1016/0033-0620(89)90032-7. PMID: 2646658.
7. Cao Q., Zhang J., Xu G. Hemodynamic changes and baroreflex sensitivity associated with carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Interv Neurol.* 2014;3(1):13–21. DOI: 10.1159/000366231. PMID: 25999987.
8. Leisch F., Kerschner K., Hofmann R. et al. Carotid sinus reactions during carotid artery stenting: predictors, incidence, and influence on clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58(4):516–523. DOI: 10.1002/ccd.10483. PMID: 12652504.
9. Altinbas A., Algra A., Bonati L.H. Periprocedural hemodynamic depression is associated with a higher number of new ischemic brain lesions after stenting in the international carotid stenting study — MRI Substudy. *Stroke.* 2014;45(1):146–151. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003397. PMID: 24203845.
10. Pappada G., Beghi E., Marina R. et al. Hemodynamic instability after extracranial carotid stenting. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(6):639–645. DOI: 10.1007/s00701-006-0752-2. PMID: 16523226.
11. Lim S., Javorski M.J., Nassoiy S.P. et al. Long-term hemodynamic effects after carotid artery revascularization. *Vasc Endovascular Surg.* 2019;53(4):297–302. DOI: 10.1177/1538574419828088. PMID: 30744510.
12. Altinbas A., Algra A., Brown M.M. et al. Effects of carotid endarterectomy or stenting on hemodynamic complications in the International Carotid Stenting Study: a randomized comparison. *Int J Stroke.* 2014;9(3):284–290. DOI: 10.1111/ijvs.12089. PMID: 23834300.
13. Mylonas S.N., Moulakakis K.G., Antonopoulos C.N. Carotid artery stenting — induced hemodynamic instability. *J Endovasc Ther.* 2013;20(1):48–60. DOI: 10.1583/12-4015.1. PMID: 23391083.
14. Mourikis D., Chatoupis K., Katsenis K. et al. Percutaneous injection of lidocaine within the carotid body area in carotid artery stenting: an “old-new” technique. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(4):709–712. DOI: 10.1007/s00270-007-9239-7. PMID: 18060454.
15. Yan Z., Yang M., Niu G. et al. Analysis of hemodynamic changes in early stage after carotid stenting by transcranial Doppler — a preliminary study. *Ann Vasc Surg.* 2017;45:85–91. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.06.124. PMID: 28687500.
16. Nanto M., Goto Y., Yamamoto H. et al. Complications and predictors of hypotension requiring vasopressor after carotid artery stenting. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(3):115–121. DOI: 10.2176/nmc.2016-0155. PMID: 28154342.
17. Bussièrè M., Lownie S.P., Lee D. et al. Hemodynamic instability during carotid artery stenting: the relative contribution of stent deployment versus balloon dilation? *J Neurosurg.* 2009;110(5):905–912. DOI: 10.3171/2008.9.JNS08509. PMID: 19231933.
18. Tsurumi A., Miyachi S., Hososhima O. et al. Can periprocedural hypotension in carotid artery stenting be predicted? A carotid morphologic autonomic pathologic scoring model using virtual histology to anticipate hypotension. *Interv Neuroradiol.* 2009;15(1):17–28. DOI: 10.1177/159101990901500104. PMID: 20465945.
19. Rubio G., Karwowski J.K., DeAmorim H. et al. Predicting factors associated with postoperative hypotension following carotid artery stenting. *Ann Vasc Surg.* 2018;54:193–199. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.06.005(18). PMID: 30092434.
20. Gray-Weale A.C., Graham J.C., Burnett J.R. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988;29(6):676–681. PMID: 3062007.
21. Четчин А.О. Комплексная оценка атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты на этапах ретгенэндоваскулярных вмешательств. Автореф. ... дис. докт. мед. наук. М., 2012. 306 с.
22. Noori V.J., Aranson N.J., Malas M. et al. Risk factors and impact of post-operative hypotension after carotid artery stenting in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg.* 2021;73(3):975–982. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.06.116. PMID: 32707379.
23. Lin P.H., Zhou W., Kougiaris P. et al. Factors associated with hypotension and bradycardia after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg.* 2007;46(5):846–853. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.07.020. PMID: 17980268.
24. Струк Ю.В., Якушева О.А., Сарычев П.В., Мишерин В.А. Оценка изменений гемодинамики при операциях стентирования внутренних сонных артерий. *Международный Научный Институт «Educatio».* 2015;3(10):60–62.

References

1. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) [Stroke: modern diagnostic and treatment technologies]. Moscow, 2018. 360 p. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909. (In Russ.)
2. Bokeriya L.A., Pokrovskiy A.V., Sokurenko G.Yu. et al. National guidelines for the management of patients with diseases of the brachiocephalic arteries. Moscow, 2013, 72 p. (In Russ.)
3. Czermak J. Ueber mechanische Vagus Reizung beim Menschen. *Jenaische Ztschr. f. Med. u. Naturwiss.* 1866;2:384–455.
4. Weiss S., Baker J.P. The carotid sinus reflex in health and disease. Its role in the causation of fainting and convulsions. *Medicine.* 1933;12:297–345.
5. Mendelsohn F.O., Weissman N.J., Lederman R.J. et al. Acute hemodynamic changes during carotid artery stenting. *Am J Cardiol.* 1998;82(9):1077–1081. DOI: 10.1016/s0002-9149(98)00562-1. PMID: 9817485.
6. Strasberg B., Sagie A., Erdman S. et al. Carotid sinus hypersensitivity and the carotid sinus syndrome. *Prog Cardiovasc Dis.* 1989;31(5):379–391. DOI: 10.1016/0033-0620(89)90032-7. PMID: 2646658.
7. Cao Q., Zhang J., Xu G. Hemodynamic changes and baroreflex sensitivity associated with carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Interv Neurol.* 2014;3(1):13–21. DOI: 10.1159/000366231. PMID: 25999987.
8. Leisch F., Kerschner K., Hofmann R. et al. Carotid sinus reactions during carotid artery stenting: predictors, incidence, and influence on clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58(4):516–523. DOI: 10.1002/ccd.10483. PMID: 12652504.
9. Altinbas A., Algra A., Bonati L.H. Periprocedural hemodynamic depression is associated with a higher number of new ischemic brain lesions after stenting in the international carotid stenting study — MRI Substudy. *Stroke.* 2014;45(1):146–151. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003397. PMID: 24203845.
10. Pappada G., Beghi E., Marina R. et al. Hemodynamic instability after extracranial carotid stenting. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(6):639–645. DOI: 10.1007/s00701-006-0752-2. PMID: 16523226.
11. Lim S., Javorski M.J., Nassoiy S.P. et al. Long-term hemodynamic effects after carotid artery revascularization. *Vasc Endovascular Surg.* 2019;53(4):297–302. DOI: 10.1177/1538574419828088. PMID: 30744510.
12. Altinbas A., Algra A., Brown M.M. et al. Effects of carotid endarterectomy or stenting on hemodynamic complications in the International Carotid Stenting Study: a randomized comparison. *Int J Stroke.* 2014;9(3):284–290. DOI: 10.1111/ijvs.12089. PMID: 23834300.
13. Mylonas S.N., Moulakakis K.G., Antonopoulos C.N. Carotid artery stenting — induced hemodynamic instability. *J Endovasc Ther.* 2013;20(1):48–60. DOI: 10.1583/12-4015.1. PMID: 23391083.
14. Mourikis D., Chatoupis K., Katsenis K. et al. Percutaneous injection of lidocaine within the carotid body area in carotid artery stenting: an “old-new” technique. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(4):709–712. DOI: 10.1007/s00270-007-9239-7. PMID: 18060454.
15. Yan Z., Yang M., Niu G. et al. Analysis of hemodynamic changes in early stage after carotid stenting by transcranial Doppler — a preliminary study. *Ann Vasc Surg.* 2017;45:85–91. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.06.124. PMID: 28687500.
16. Nanto M., Goto Y., Yamamoto H. et al. Complications and predictors of hypotension requiring vasopressor after carotid artery stenting. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(3):115–121. DOI: 10.2176/nmc.2016-0155. PMID: 28154342.
17. Bussièrè M., Lownie S.P., Lee D. et al. Hemodynamic instability during carotid artery stenting: the relative contribution of stent deployment versus balloon dilation? *J Neurosurg.* 2009;110(5):905–912. DOI: 10.3171/2008.9.JNS08509. PMID: 19231933.
18. Tsurumi A., Miyachi S., Hososhima O. et al. Can periprocedural hypotension in carotid artery stenting be predicted? A carotid morphologic autonomic pathologic scoring model using virtual histology to anticipate hypotension. *Interv Neuroradiol.* 2009;15(1):17–28. DOI: 10.1177/159101990901500104. PMID: 20465945.
19. Rubio G., Karwowski J.K., DeAmorim H. et al. Predicting factors associated with postoperative hypotension following carotid artery stenting. *Ann Vasc Surg.* 2018;54:193–199. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.06.005(18). PMID: 30092434.
20. Gray-Weale A.C., Graham J.C., Burnett J.R. et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988;29(6):676–681. PMID: 3062007.
21. Chechetkin A.O. [Comprehensive assessment of atherosclerotic lesions of the branches of the aortic arch at the stages of endovascular interventions: Theses D. Sci. (Med.)] Moscow, 2012. 306 p. (In Russ.)
22. Noori V.J., Aranson N.J., Malas M. et al. Risk factors and impact of post-operative hypotension after carotid artery stenting in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg.* 2021;73(3):975–982. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.06.116. PMID: 32707379.
23. Lin P.H., Zhou W., Kougiaris P. et al. Factors associated with hypotension and bradycardia after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg.* 2007;46(5):846–853. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.07.020. PMID: 17980268.
24. Struk Yu.V., Yakusheva O.A., Sarychev P.V., Mishcherin V.A. [Evaluation of hemodynamic findings during the operations of internal carotid artery stenting]. *International Scientific Institute «Educatio».* 2015;3(10):60–62. (In Russ.)

25. Wieling W., Krediet CT., Solari D. et al. At the heart of the arterial baroreflex: a physiological basis for a new classification of carotid sinus hypersensitivity. *J Intern Med.* 2013;273(4):345–358. DOI: 10.1111/joim.12042.22. PMID: 23510365.
26. Krediet C.T., Parry S.W., Jardine D.L. et al. The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive? *Europace.* 2011;13(1):14–22. DOI: 10.1093/europace/euq409. PMID: 21088002.
27. Da Silva R.M. Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Front Physiol.* 2014;5:471. DOI: 10.3389/fphys.2014.00471. PMID: 25538626.
28. Kojuri J., Ostovan MA., Zamiri N. et al. Hemodynamic instability following carotid artery stenting. *Neurosurg Focus.* 2011;30(6):E12. DOI: 10.3171/2010.12.FOCUS10219. PMID: 21631213.

Информация об авторах

Полищук Роман Владимирович — анестезиолог-реаниматолог, невролог отд. анестезиологии-реанимации ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-2850-3999

Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; зав. каф. нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, orcid.org/0000-0002-6338-0392

Рябинкина Юлия Валерьевна — д.м.н., зав. отд. анестезиологии-реанимации, в.н.с. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-8576-9983

Щипакин Владимир Львович — к.м.н., рук. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии, с.н.с. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-1428-2769

Кощеев Александр Юрьевич — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-0160-7499

Проказова Полина Руслановна — к.м.н., невролог отд. анестезиологии-реанимации ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-5837-6391

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

25. Wieling W., Krediet CT., Solari D. et al. At the heart of the arterial baroreflex: a physiological basis for a new classification of carotid sinus hypersensitivity. *J Intern Med.* 2013;273(4):345–358. DOI: 10.1111/joim.12042.22. PMID: 23510365.
26. Krediet C.T., Parry S.W., Jardine D.L. et al. The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive? *Europace.* 2011;13(1):14–22. DOI: 10.1093/europace/euq409. PMID: 21088002.
27. Da Silva R.M. Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Front Physiol.* 2014;5:471. DOI: 10.3389/fphys.2014.00471. PMID: 25538626.
28. Kojuri J., Ostovan MA., Zamiri N. et al. Hemodynamic instability following carotid artery stenting. *Neurosurg Focus.* 2011;30(6):E12. DOI: 10.3171/2010.12.FOCUS10219. PMID: 21631213.

Information about the authors

Roman V. Polishchuk — anesthesiologist-reanimatologist, neurologist, Intensive critical care department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-2850-3999

Mikhail A. Piradov — D. Sci. (Med), Prof., Full Member of RAS, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Head, Division of diseases of the nervous system, Department of dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-6338-0392

Yulia V. Ryabinkina — D. Sci. (Med.), Head, Intensive critical care department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-8576-9983

Vladimir L. Shchipakin — Cand. Sci. (Med.), Head, Group of vascular and endovascular surgery, senior researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-1428-2769

Aleksandr Yu. Koshcheev — Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, Group of vascular and endovascular surgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0160-7499>

Polina R. Prokazova — Cand. Sci. (Med.), neurologist, Intensive critical care department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-5837-6391

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Ишемический инсульт и воспалительные заболевания полости рта

М.Ю. Максимова^{1,2}, Н.А. Рязанцев², Е.Н. Анисимова², Н.Ю. Анисимова², М.А. Пирадов^{1,2}

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

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

Цель работы — определить клиническое значение воспалительных заболеваний полости рта при ишемическом инсульте (ИИ), уровень информированности врачей и медицинских сестёр об этой проблеме, безопасность и возможность стоматологической санации полости рта у пациентов в остром периоде ИИ.

Материалы и методы. Обследовано 100 пациентов с ИИ в бассейне внутренней сонной артерии давностью 6–48 ч. Эффективность гигиены полости рта и риск развития хронического орального сепсиса оценивали с помощью индексов эффективности гигиены полости рта (РНР) и риска развития хронического орального сепсиса (РХОС). Анализ качества жизни проводили с помощью Краткой версии опросника стоматологического здоровья (ОНИР-14). В социологическом исследовании участвовали 100 пациентов с ИИ, 38 медицинских сестер, 18 врачей-неврологов.

Результаты. При включении пациентов в исследование тяжесть ИИ составляла по шкале NIHSS 8 (3; 15) баллов, индекс Бартела — 70 (45; 90) баллов. Оценка функциональных нарушений по шкале Рэнкина соответствовала 1–3 баллам. Индекс РНР составил $2,28 \pm 0,05$; индекс РХОС — $20,13 \pm 0,50$. Результаты тестирования с помощью шкалы ОНИР-14 (суммарная оценка — $28,1 \pm 6,8$ балла) также свидетельствовали о неудовлетворительном качестве стоматологического здоровья. Результаты социологических исследований показали низкий уровень информированности врачей о стоматологической помощи в остром периоде ИИ. После профессиональной гигиены полости рта, лечения воспалительных заболеваний полости рта, удаления разрушенных зубов у пациентов с ИИ отмечено снижение индекса РНР до $1,17 \pm 0,05$ и индекса РХОС до $7,36 \pm 0,50$, что соответствует удовлетворительному состоянию гигиены полости рта к концу острого периода ИИ. Оценка воздействия стоматологического здоровья на показатели качества жизни по шкале ОНИР-14 ($22,4 \pm 7,2$ балла) соответствовала удовлетворительным показателям.

Заключение. Наиболее важным аспектом ранней стоматологической помощи пациентам с ИИ является увеличение качества стоматологического здоровья.

Ключевые слова: ишемический инсульт; воспалительные заболевания полости рта; стоматологическая помощь

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБНУ НЦН.

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

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

Для цитирования: Максимова М.Ю., Рязанцев Н.А., Анисимова Е.Н., Анисимова Н.Ю., Пирадов М.А. Ишемический инсульт и воспалительные заболевания полости рта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(3): 26–34.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.3>

Поступила 30.04.2021 / Принята в печать 18.05.2021

Ischaemic stroke and oral inflammatory diseases

Marina Yu. Maksimova^{1,2}, Nikita A. Ryazantsev², Evgenia N. Anisimova², Natalia Yu. Anisimova², Mikhail A. Piradov^{1,2}

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The **aim** of this study was to establish clinical significance of oral inflammatory diseases in ischaemic stroke (IS), how aware doctors and nurses are of this problem, and the safety and possibility of performing dental hygiene in patients with acute IS.

Materials and methods. We examined 100 patients who had suffered an ischaemic stroke in the internal carotid artery territory within 6 to 48 hours. The efficacy of dental hygiene and the risk of developing chronic oral sepsis were evaluated using the Patient Hygiene Performance Index (PHP) and Chronic Oral Sepsis Risk index (COSR). Quality of life was assessed using the short version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14). The sociological study included 100 patients with ischaemic stroke, 38 nurses, and 18 neurologists.

Results. The severity of IS at study inclusion was 8 (3; 15) points on the NIHSS, while the Barthel Index score was 70 (45; 90) points. The modified Rankin Scale score was 1–3 points. The PHP index was 2.28 ± 0.05 and the COSR index was 20.13 ± 0.50 . The OHIP-14 results (a total score of 28.1 ± 6.8 points) also indicated unsatisfactory quality of dental health. The results of sociological studies revealed low level of awareness regarding dental care during acute IS among doctors. After professional oral care, treatment of oral inflammatory diseases, and removal of significantly damaged teeth, patients with IS had a decrease in the PHP index to 1.17 ± 0.05 and the COSR index to 7.36 ± 0.50 , which corresponds to a satisfactory level of dental hygiene by the end of the acute stroke period. The impact of dental health on quality of life parameters as measured by the OHIP-14 scale (22.4 ± 7.2 points) was satisfactory.

Conclusion. The most important aspect of early dental care in patients with IS is increasing the quality of oral health.

Keywords: ischaemic stroke; oral inflammatory diseases; dental care

Source of funding. The study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology.

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

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

For citation: Maksimova M.Yu., Ryazantsev N.A., Anisimova E.N., Anisimova N.Yu., Piradov M.A. [Ischaemic stroke and oral inflammatory diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 26–34. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.3>

Received 30.04.2021 / Accepted 18.05.2021

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из ведущих проблем здравоохранения в большинстве стран. Благодаря мультидисциплинарным исследованиям определена взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных заболеваний полости рта [1, 2].

Клиническое значение имеют:

- бактериемия, при которой парадонтопатогены и их токсины из биоплёнки зубного налета, зубного камня через карманы пародонта проникают в кровоток и сосудистую стенку;
- системная воспалительная реакция и иммунный ответ на специфические компоненты патогенов полости рта;
- образование проатерогенных факторов патогенными бактериями полости рта [2–4].

Хронический воспалительный процесс в полости рта сопровождается образованием многочисленных активных биологических веществ и приводит к дисфункции эндотелия и образованию протромботических факторов [5].

Инфекции полости рта встречаются у людей разных возрастных групп и часто приводят к хроническим воспалительным заболеваниям твёрдых тканей зубов с образованием кариозных полостей; тканей, окружающих корни зубов (гингивит и эндодонтические поражения), и опорно-удерживающего аппарата зубов (пародонтит) [6].

Распространённость заболеваний пародонта у лиц среднего и пожилого возраста составляет 50–90% [7]. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 5–20% взрослого населения имеют тяжёлую степень хронического пародонтита, которая характеризуется глубиной пародонтальных карманов ≥ 6 мм и подвижностью зубов 2–3 степени [8]. Помимо гингивита и пародонтита встречаются и другие формы воспалительных заболеваний полости рта, которые возникают в результате глубокого кариеса зубов, проникающего через корневого канал к верхушке корня зуба [9]. В ряде скандинавских исследований распространённость эндодонтических поражений составляет 30–60% и увеличивается с возрастом [10].

Гингивит и пародонтит — хронические воспалительные заболевания, индуцируемые парадонтопатогенными бактериями, отличаются между собой по составу биопленок и подтипам инфильтрирующих иммунных клеток. Эпителиальные клетки, которые являются первой линией защиты от инфильтрации бактерий, создают механический и химический защитный барьер, заключающийся в высвобождении антимикробных пептидов и иницировании миграции иммунных клеток, секретирующих хемоаттрактанты, в очаг

воспаления [11–13]. Моноциты, накапливаясь в тканях пародонта, продуцируют провоспалительные цитокины, что усиливает процессы локального воспаления [14], вызывая отёк и кровоточивость десён. Это может способствовать проникновению бактерий из полости рта в кровоток. Транзиторная бактериемия возникает у пациентов с пародонтозом при чистке зубов нитью и проведении любых стоматологических манипуляций в полости рта [3, 15, 16]. Метаанализ, основанный на 63 исследованиях, подтвердил наличие 23 видов бактерий полости рта в образцах атеросклеротических бляшек [17]. Бактерии из очагов эндодонтического поражения также были обнаружены в значительных количествах в биоптатах клапанов сердца (в 40% случаев) и атером аорты (в 48% случаев) [18]. В экспериментальных исследованиях установлено, что парадонтопатогенные бактерии могут проникать в эндотелиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки и вызывать нарушение функции эндотелия [4, 5].

В настоящее время установлена роль маркёров воспаления в развитии дисфункции эндотелия, нарушений гемостаза и системного воспалительного ответа при цереброваскулярных заболеваниях [19–24].

Установлено, что уровень С-реактивного белка (СРБ) отражает тяжесть течения воспалительных заболеваний полости рта (гингивита, пародонтита и эндодонтических поражений). СРБ относится к семейству белков острой фазы воспаления. При повышении уровня СРБ и выявлении одного или нескольких других факторов общий риск развития ИИ увеличивается [21]. Высокий уровень СРБ в крови относится к маркёрам воспалительного процесса в сосудистой стенке и одновременно является предиктором разрушения атеросклеротической бляшки и развития атеротромбоза [4, 20, 22].

При изучении данных 8850 мужчин и женщин старше 40 лет, перенесших инсульт (исследование NHAMES III), было установлено, что даже с учётом вклада всех факторов риска повышение уровня СРБ (более 5,5 ммоль/л) является предиктором ИИ (относительный риск 1,71). Отмечена связь между уровнями СРБ и интерлейкина-6, повышение уровня которого также ассоциируется с риском развития ИИ. Интерлейкин-6 — основной регулятор синтеза СРБ, а его продукция в свою очередь контролируется интерлейкином-1, интерфероном- γ и фактором некроза опухоли- α . Уровень последнего, в свою очередь, коррелирует с выраженностью атеросклероза внутренних сонных артерий и нарушением функции эндотелия [4, 25].

Многочисленные исследования пациентов с агрессивными формами пародонтита позволяют связывать реакции воспалительного каскада, обусловленные активацией иммун-

ных клеток бактериальными эндотоксинами и избыточным высвобождением цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, свободных радикалов, с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Оказание стоматологической помощи при ИИ — последовательный процесс, направленный на профилактику возникновения и прогрессирования инфекционно-воспалительных экстрацеребральных осложнений, а также повышение повседневной жизненной активности. При ИИ пациентам необходим гигиенический уход за полостью рта, а также выявление очагов воспаления пародонта и периапикальных очагов, признаков механической травматизации тканей полости рта [26, 27].

Пациенты, ухаживающий персонал и их семьи имеют недостаточное представление о современных средствах ухода за зубами и съёмными протезами.

Цель работы — определить клиническое значение воспалительных заболеваний полости рта при ИИ, уровень информированности врачей и медицинских сестёр об этой проблеме, безопасность и возможность стоматологической санации полости рта у пациентов в остром периоде ИИ.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 пациентов (58 мужчин и 42 женщины, средний возраст 68 (62; 74) лет) с ИИ в каротидной системе давностью 6–48 ч.

С целью верификации ИИ и уточнения его причины пациентам был проведён ряд инструментальных исследований: МРТ головного мозга на аппаратах «Magnetom Symphony 1,5T» («Siemens»), «Magnetom Avanto 1,5T» («Siemens»); дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий на аппарате «Philips iU 22» («Philips»); стандартная ЭКГ, трансторакальная эхокардиография на аппарате «Philips iE33» («Philips»), суточный мониторинг артериального давления. Подтип ИИ устанавливался согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment).

Степень тяжести ИИ при поступлении и в динамике оценивали с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) и модифицированной шкалы Рэнкина (mRS). Степень уровня повседневной активности оценивали по индексу Бартел. Всем пациентам проводили оценку индексов эффективности гигиены полости рта (PHR) и риска развития хронического орального сепсиса (PXOC) [26, 27].

Качество жизни анализировали с помощью Краткой версии опросника стоматологического здоровья (OHIP-14), в котором варианты ответов на 14 вопросов (нарушение жевательной функции; боль при приеме пищи; психологический дискомфорт; физические ограничения при приеме пищи, общении; изменение социальной ситуации и коммуникативных функций) оцениваются по 5-бальной шкале. Уровень качества жизни от 0–12 баллов определяется как хороший, 13–24 баллов — удовлетворительный, 25–56 баллов — неудовлетворительный [29].

Во время стоматологических вмешательств пациентам с ИИ проводили мониторинг ЭКГ, измеряли артериальное давление и определяли оксигенацию крови.

Стоматологическое лечение проводили по разработанному ранее протоколу [30].

В социологическом исследовании участвовали 100 пациентов с ИИ, 38 медицинских сестер, 18 врачей-неврологов, 354 врача-стоматолога.

Показатели общего анализа крови исследовали на гематологическом анализаторе «Nihon MEK-7222», биохимические показатели — на биохимическом анализаторе «Konelab PRIME 30i» («Thermo Fisher Scientific»), гемостаз — на коагулометрах «ACL-9000» и «ACL Elite Pro» («Instrumentation Laboratory»).

Для статистического анализа данных использовали пакет лицензионных программ «Statistica 12.0» («StatSoft»). При нормальном распределении количественные данные представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), их сравнивали с помощью критерия Вилкоксона. В случаях, отличных от нормального распределения количественных данных, вычисляли значения медианы (Me) и межквартильного интервала (Q_1-Q_3), их сравнение проводили с использованием критерия Вилкоксона. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Для выявления взаимосвязи признаков выполняли корреляционный анализ по методу Спирмана. Для выявления влияния стоматологического здоровья (OHIP-14) на зависимую переменную (исход инсульта) использовали регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные клинические характеристики пациентов с ИИ при поступлении приведены в табл. 1.

Лёгкий инсульт (3–8 баллов) был диагностирован в 15% случаев, инсульт средней степени тяжести (9–12 баллов) — в 46%; тяжёлый инсульт (13–15 баллов) — в 39%. Индекс Бартел при поступлении составил 70 (45; 90) баллов, средний балл по mRS — 2 (1; 3) баллов.

Отмечено, что пациенты с ИИ уделяли меньше внимания гигиене полости рта, чем до ИИ: 15% опрошенных пациентов начинали чистить зубы в 1-е сутки с момента ИИ, 46% — со 2-х по 4-е, 39% — с 4-х по 9-е. Также установлено, что 80% пациентов стали чистить зубы 1 раз в день вместо двух. Обычную зубную щетку заменили на электрическую щетку 7% пациентов.

Количество пациентов, применяющих дополнительные средства гигиены, уменьшилось на 32%.

Среди опрошенных 38 медицинских сестер 6 (15,8%) отметили, что оказывают содействие пациентам в осуществлении гигиены полости рта.

Осмотр полости рта у пациентов с ИИ показал наличие обильного налета на зубах (в пришеечных областях и зубных промежутках), значительного количества зубов, нуждающихся в лечении, а также разрушенных зубов, подлежащих удалению. Исходный индекс PHR у пациентов с ИИ составил $2,28 \pm 0,05$. Уровень гигиены полости рта был расценён как «неудовлетворительный».

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ИИ ($n = 100$)Table 1. General characteristics of patients with IS ($n = 100$)

Характеристика Characteristic	Me (Q ₁ ; Q ₃)
Возраст, лет Age, years	68 (62; 74)
Пол (мужчины/женщины) Gender (male/female)	58/42
Курение табака в настоящее время (за последние 2 года), доля пациентов, %: Current tobacco smoker (in the last 2 years), percentage of patients, %:	
• никогда не курил • never smoked	20
• курит менее 1 пачки сигарет в день • smokes less than 1 cigarette pack/day	41
• курит более 1 пачки сигарет в день • smokes more than 1 cigarette pack/day	28
• не курит более 12 мес • has not smoked for more than 12 months	11
Чрезмерное употребление алкоголя, доля пациентов, % Excessive alcohol use, percentage of patients, %	23
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	28 (25; 31)
Артериальная гипертония 2–3 степени, доля пациентов, % Grade 2–3 hypertension, percentage of patients, %	88
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, доля пациентов, % Brachiocephalic atherosclerosis, percentage of patients, %	71
Ишемическая болезнь сердца, доля пациентов, % Coronary heart disease, percentage of patients, %	49
Фибрилляция предсердий, доля пациентов, % Atrial fibrillation, percentage of patients, %	33
Сахарный диабет 2-го типа, доля пациентов, % Type 2 diabetes mellitus, percentage of patients, %	64
Хроническая сердечная недостаточность, доля пациентов, % Chronic heart failure, percentage of patients, %	45
Ишемический инсульт в анамнезе, доля пациентов, % History of ischaemic stroke, percentage of patients, %	25
Приём гипотензивной терапии, доля пациентов, % Antihypertensive therapy, percentage of patients, %	76
Приём статинов, доля пациентов, % Statin therapy, percentage of patients, %	22
Приём антиагрегантов, доля пациентов, % Antiplatelet therapy, percentage of patients, %	49
Приём антикоагулянтов, доля пациентов, % Anticoagulant therapy, percentage of patients, %	7
Средний балл по шкале NIHSS NIHSS average score	8 (3; 15)
Индекс Бартел Barthel Index	70 (45; 90)
Средний балл по mRS Modified Rankin Scale average score	2 (1; 3)
Атеротромботический инсульт, доля пациентов, % Atherothrombotic stroke, percentage of patients, %	41

Продолжение таблицы на стр. 30

Характеристика Characteristic	Me (Q ₁ ; Q ₃)
Кардиогенный эмболический инсульт, доля пациентов, % Cardioembolic stroke, percentage of patients, %	33
Лакунарный инсульт, доля пациентов, % Lacunar stroke, percentage of patients, %	26
Объём инфарктов мозга, доля пациентов, % Cerebral infarction volume, percentage of patients, %	
• большой • large	8
• средний • moderate	66
• малый • small	26
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ White blood cells, $\times 10^9/\text{l}$	9,4 (8,2; 10,7)
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	7,3 (6,1; 8,6)
СРБ, нмоль/л CRP, nmol/l	12,4 (8,1; 16,7)
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	6,4 (5,8; 7,1)
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л Low density lipoproteins, mmol/l	2,8 (2,4; 3,5)
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,8 (1,4; 2,3)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	4,2 (3,4; 5,1)

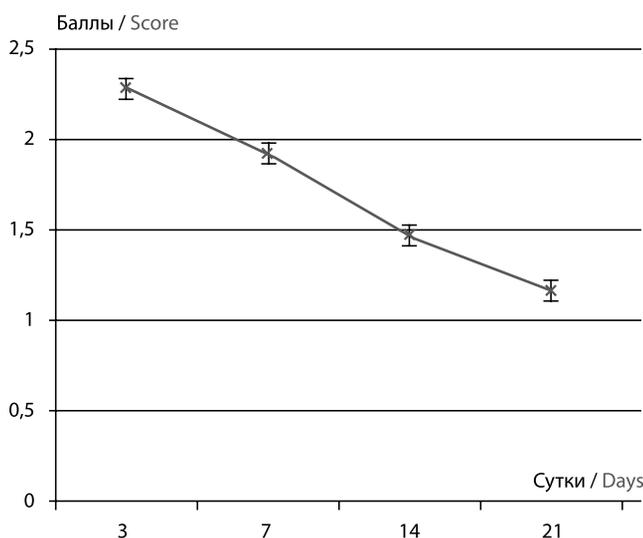


Рис. 1. Динамика индекса РНР у пациентов с ИИ.
* $p < 0,05$ по сравнению с 3-ми сутками ИИ.

Fig. 1. Changes in the PHP index in patients with IS.
* $p < 0.05$ compared to day 3 of IS.

Для повышения гигиены полости рта у пациентов с ИИ были проведены занятия со средним и младшим медицинским персоналом, которые содержали информацию о современных средствах ухода за полостью рта. Были даны рекомендации по применению дополнительных

средств гигиены, таких как зубная нить, ополаскиватели для полости рта. Были освещены особенности гигиены полости рта при наличии несъемных и съемных ортопедических конструкций. Также была предоставлена общая информация об устройстве съемных ортопедических конструкций, принципах их фиксации, путях введения и выведения, основных принципах гигиены протезов. Проведённые профилактические мероприятия привели к повышению гигиены полости рта и снижению гигиенического индекса. Динамика изменения индекса РНР представлена на рис. 1.

Результаты опроса врачей показали, что 276 (78%) стоматологов на вопрос о безопасности стоматологической реабилитации в остром периоде ИИ затруднились ответить, 64 (18%) считают её опасной и лишь 14 (4%) допускают её возможность. Мнение неврологов оказалось еще более консервативным: 6 (33,3%) считают подобное вмешательство опасным, 1 (5,5%) — безопасным, 11 (61,1%) затруднились ответить. Среди неврологов 15 (83%) отметили, что сталкивались в своей практике с воспалительными заболеваниями полости рта в остром периоде ИИ.

Виды и количество стоматологических вмешательств у пациентов с ИИ представлены в табл. 2.

Эффективность стоматологической санации полости рта определяется с помощью индекса РХОС (рис. 2). Основой для снижения индекса РХОС являлось уменьшение зубного налёта и хронического гингивита.

Таблица 2. Стоматологические вмешательства, способы местного обезболивания у пациентов с ИИ

Table 2. Dental interventions and local anaesthesia techniques in patients with IS

Виды стоматологических вмешательств Types of dental intervention	Применяемое местное обезболивание Local anaesthesia used	n
Проведение профессиональной гигиены (K03.63, K03.64, K03.65) Professional oral hygiene (K03.63, K03.64, K03.65)	Аппликационная анестезия путём нанесения 5% лидокаина в форме геля Topical anaesthesia using 5% lidocaine gel	100
Лечение кариеса (K02.0, K02.1, K02.2) Treatment of cavities (K02.0, K02.1, K02.2)	Инфильтрационная анестезия 4% артикаином с эпинефрином 1 : 400 000 и 1 : 200 000 на верхней челюсти и фронтальном отделе нижней челюсти, включая премоляры	3
Лечение пульпита (K04.0, K04.1, K04.2) Treatment of pulpitis (K04.0, K04.1, K04.2)	Инфильтрационная анестезия 4% артикаином с эпинефрином 1:400,000 и 1:200,000 в maxilla and the anterior mandible, including the premolars	2
Лечение периодонтита (K04.4, K04.5, K04.6, K04.7, K04.8) Treatment of periodontitis (K04.4, K04.5, K04.6, K04.7, K04.8)	Инфильтрационная анестезия 4% артикаином с эпинефрином 1 : 400 000 и 1 : 200 000	12
Удаление зубов по поводу K04.5, K04.8, подвижности 3–4 степени по Энтину Tooth extraction due to K04.5, K04.8, grade 3–4 tooth mobility according to Entin	Инфильтрационная анестезия 4% артикаином с эпинефрином 1:400,000 and 1:200,000	42
Лечение кариеса (K02.0, K02.1, K02.2) Treatment of cavities (K02.0, K02.1, K02.2)	Проводниковая анестезия 3% мепивакаином + парадонтальные способы — 4% артикаином с эпинефрином 1 : 400 000 и 1 : 200 000 на нижней челюсти	2
Лечение пульпита (K04.0, K04.1, K04.2) Treatment of pulpitis (K04.0, K04.1, K04.2)	Нerve block anaesthesia with 3% mepivacaine + periodontal methods — 4% articaine with epinephrine 1:400,000 and 1:200,000 in the mandible	2
Лечение периодонтита (K04.4, K04.5, K04.6, K04.7, K04.8) Treatment of periodontitis (K04.4, K04.5, K04.6, K04.7, K04.8)	Проводниковая анестезия 3% мепивакаином + парадонтальные способы — 4% артикаином с эпинефрином 1 : 400 000 и 1 : 200 000 на нижней челюсти.	7
Удаление зубов по поводу K04.5, K04.8, подвижности 3–4 степени по Энтину Tooth extraction due to K04.5, K04.8, grade 3–4 tooth mobility according to Entin	Инфильтрационная анестезия 4% артикаином с эпинефрином 1 : 400 000 и 1 : 200 000 на фронтальном отделе нижней челюсти, включая премоляры Nerve block anaesthesia with 3% mepivacaine + periodontal methods — 4% articaine with epinephrine 1:400,000 and 1:200,000 in the mandible Infiltration anaesthesia with 4% articaine with epinephrine 1:400,000 and 1:200,000 in the anterior mandible, including the premolars	40

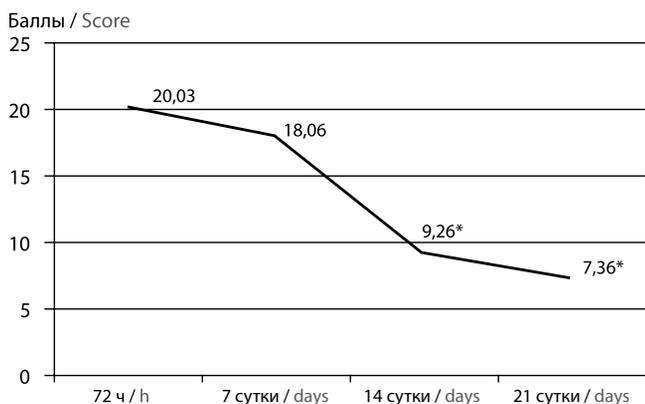


Рис. 2. Динамика индекса РХОС у пациентов с ИИ.

* $p < 0,05$ по сравнению с 3-ми сутками ИИ.

Fig. 2. Changes in the Chronic Oral Sepsis Risk index in patients with IS.
* $p < 0.05$ compared to day 3 of IS.

Результаты тестирования с помощью шкалы ОНП-14 у пациентов с ИИ в момент поступления (суммарная оценка $28,1 \pm 6,8$ балла) свидетельствовали о неудовлетворительном качестве стоматологического здоровья. Снижение качества стоматологического здоровья у пациентов с ИИ было обусловлено затруднениями при приёме пищи в 76% случаев, болью в челюстно-лицевой области — в 53%, речевыми нарушениями — в 40%, неудобствами из-за отсутствия зубов — в 35%, стеснением в общении — в 28%.

В конце острого периода у пациентов с ИИ отмечен регресс неврологической симптоматики (по шкале NIHSS средний балл на 21-е сутки составил 6 (2; 10) баллов, при поступлении — 8 (3; 15); $p = 0,03$) и функциональных нарушений (индекс Бартел на 21-е сутки составил 85 (70; 100), при поступлении — 65 (40; 90); $p = 0,04$). При сравнительном анализе результатов исследования лабораторных показателей в динамике ИИ (1–21-е сутки) выявлено снижение уровня лейкоцитов (от 9,4 (8,2; 10,7) до 7,4 (6,8; 8,6) $\times 10^9/л$;

Таблица 3. Взаимосвязь показателей гигиены полости рта с клиническими и лабораторными данными (корреляционный анализ по Спирмену)
Table 3. Relationship between oral hygiene parameters and clinical and laboratory data (Spearman rank correlation analysis)

Показатели гигиены полости рта Oral hygiene parameters	Δ NIHSS (1–21-е сутки) Δ NIHSS (day 1–21)	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л White blood cells, $\times 10^9$ /l	СРБ, нмоль/л CRP, nmol/l	Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l
Индекс РНР PHP index	$R = 0,302$ $p = 0,059$	$R = 0,281$ $p = 0,070$	$R = 0,396$ $p = 0,090$	$R = 0,536$ $p = 0,069$
Индекс РХОС COSR index	$R = 0,310$ $p = 0,054$	$R = 0,583$ $p = 0,053$	$R = 0,502$ $p = 0,084$	$R = 0,555$ $p = 0,061$

$p = 0,007$) и С-реактивного белка (от 12,4 (8,1; 16,7) до 7,6 (5,2; 10,5) нмоль/л; $p = 0,006$).

После стоматологической санации полости рта, лечения воспалительных заболеваний полости рта, удаления разрушенных зубов у пациентов с ИИ отмечено снижение индекса РНР до $1,17 \pm 0,05$ и индекса РХОС до $7,36 \pm 0,50$, что соответствует удовлетворительному состоянию гигиены полости рта к концу острого периода ИИ.

Оценка воздействия стоматологического здоровья на показатели качества жизни по шкале ОНП-14 составила $22,4 \pm 7,2$ балла и соответствовала удовлетворительным показателям. Повышение показателей качества стоматологического здоровья отмечено по характеристикам приёма пищи и общения.

При корреляционном анализе статистически значимых взаимосвязей между степенью регресса неврологической симптоматики, лабораторными показателями и показателями гигиены полости рта у пациентов с ИИ не выявлено (табл. 3).

Для оценки влияния качества стоматологического здоровья по ОНП-14 на исход инсульта применяли регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной использовано пороговое значение функционального восстановления по mRS. Способность выполнять повседневные обязанности по mRS оценивали как 0–2 балла, 3 балла соответство-

вали умеренным нарушениям повседневной деятельности. В качестве коварианты использовали уровень стоматологического здоровья по ОНП-14. Восстановление неврологических функций при ИИ не было ассоциировано с суммарной оценкой качества стоматологического здоровья по ОНП-14. Стандартизованный коэффициент в модели со свободным членом для независимой переменной с 95% доверительным интервалом составил $-0,507 [-2,135; 1,095]$ ($p = 0,52$).

Заключение

Выявлена неудовлетворительная информированность врачей о способах стоматологической санации полости рта у пациентов с ИИ.

Уровень гигиены полости рта у пациентов с ИИ является неудовлетворительным. Пациенты, а также ухаживающий персонал должны принимать максимально раннее и активное участие в стоматологических мероприятиях.

Различные стоматологические мероприятия после ИИ должны быть организованы и проводиться координированно с участием врача-невролога, врача-терапевта, врача-стоматолога и медицинской сестры.

Наиболее важным аспектом ранней стоматологической помощи пациентам с ИИ является увеличение качества стоматологического здоровья.

Список источников

1. Aarabi G., Eberhard J., Reissmann D.R. et al. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease — fact or fiction? *Atherosclerosis*. 2015;241(2):555–560. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.819. PMID: 26100678.
2. Kebschull M., Demmer R.T., Papapanou P.N. “Gum bug, leave my heart alone”—Epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res*. 2010;89(9):879–902. DOI: 10.1177/0022034510375281. PMID: 20639510.
3. Reyes L., Herrera D., Kozarov E. et al. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S30–S50. DOI: 10.1902/jop.2013.1340012. PMID: 23631583.
4. Aarabi G., Heydecke G., Seedorf U. roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1978. DOI: 10.3390/ijms19071978. PMID: 29986441.
5. Dorn B.R., Harris L.J., Wujick C.T. et al. Invasion of vascular cells in vitro by *Porphyromonas endodontalis*. *Int Endod J*. 2002;35(4):366–371. DOI: 10.1046/j.0143-2885.2001.00489.x. PMID: 12059938.
6. Armitage G.C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol*. 2004;34:9–21. DOI: 10.1046/j.0906-6713.2002.003421.x. PMID: 14717852.

References

1. Aarabi G., Eberhard J., Reissmann D.R. et al. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease — fact or fiction? *Atherosclerosis*. 2015;241(2):555–560. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.819. PMID: 26100678.
2. Kebschull M., Demmer R.T., Papapanou P.N. “Gum bug, leave my heart alone”—Epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res*. 2010;89(9):879–902. DOI: 10.1177/0022034510375281. PMID: 20639510.
3. Reyes L., Herrera D., Kozarov E. et al. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S30–S50. DOI: 10.1902/jop.2013.1340012. PMID: 23631583.
4. Aarabi G., Heydecke G., Seedorf U. roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1978. DOI: 10.3390/ijms19071978. PMID: 29986441.
5. Dorn B.R., Harris L.J., Wujick C.T. et al. Invasion of vascular cells in vitro by *Porphyromonas endodontalis*. *Int Endod J*. 2002;35(4):366–371. DOI: 10.1046/j.0143-2885.2001.00489.x. PMID: 12059938.
6. Armitage G.C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol*. 2004;34:9–21. DOI: 10.1046/j.0906-6713.2002.003421.x. PMID: 14717852.

7. König J., Holtfreter B., Kocher T. Periodontal health in Europe: Future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services — position paper 1. *Eur J Dent Educ.* 2010;14(Suppl. 1):4–24. DOI: 10.1111/j.1600-0579.2010.00620.x. PMID: 20415972.
8. Petersen P.E., Ogawa H. The global burden of periodontal disease: Towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol.* 2012;60(1):15–39. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2011.00425.x. PMID: 22909104.
9. Rôças I.N., Siqueira J.F. Root canal microbiota of teeth with chronic apical periodontitis. *J Clin Microbiol.* 2008;46(11):3599–3606. DOI: 10.1128/JCM.00431-08. PMID: 18768651.
10. Eriksen H.M., Bjertness E. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in middle-aged adults in Norway. *Endod Dent Traumatol.* 1991;7(1):1–4. DOI: 10.1111/j.1600-9657.1991.tb00174.x. PMID: 1915119.
11. Abiko Y., Saitoh M., Nishimura M. et al. Role of beta-defensins in oral epithelial health and disease. *Med Mol Morphol.* 2007;40(4):179–184. DOI: 10.1007/s00795-007-0381-8. PMID: 18085375.
12. Chung W.O., Dommisch H., Yin L., Dale B.A. Expression of defensins in gingiva and their role in periodontal health and disease. *Curr Pharm Des.* 2007;13(30):3073–3083. DOI: 10.2174/138161207782110435. PMID: 17979750.
13. Fukui A., Ohta K., Nishi H. et al. Interleukin-8 and CXCL10 expression in oral keratinocytes and fibroblasts via Toll-like receptors. *Microbiol Immunol.* 2013;57(3):198–206. DOI: 10.1111/1348-0421.12022. PMID: 23278752.
14. Kinane D.F., Lappin D.F. Immune processes in periodontal disease: a review. *Ann Periodontol.* 2002;7(1):62–71. DOI: 10.1902/annals.2002.7.1.62. PMID: 16013218.
15. Forner L., Larsen T., Kilian M., Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33(6):401–407. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x. PMID: 16677328.
16. Tomás I., Diz P., Tobías A. et al. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: Systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2012;39(3):213–228. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x. PMID: 22092606
17. Chhibber-Goel J., Singhal V., Bhowmik D. et al. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2016;2:7. DOI: 10.1038/s41522-016-0009-7. PMID: 28649401.
18. Nakano K., Inaba H., Nomura R. et al. Detection of cariogenic Streptococcus mutans in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3313–3317. DOI: 10.1128/JCM.00377-06. PMID: 16954266.
19. Graunaitė I., Lodiene G., Maciulskienė V. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *J Oral Maxillofac Res.* 2012;2(4):e1. DOI: 10.5037/jomr.2011.2401. PMID: 24421998.
20. Gomes M.S., Blattner T.C., Sant’Ana Filho M. et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2013;39(10):1205–1217. DOI: 10.1016/j.joen.2013.06.014. PMID: 24041380.
21. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020;47(3):268–288. DOI: 10.1111/jcpe.13189. PMID: 32011025.
22. You Z., Cushman M., Jenny N.S. et al. Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in stroke (REGARDS) study. *Atherosclerosis.* 2009;203(2):615–619. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.037. PMID: 18801482.
23. Hosomi N., Aoki S., Matsuo K. et al. Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(5–6):385–392. DOI: 10.1159/000343659. PMID: 23207319.
24. Demmer R.T., Trinquart L., Zuk A. et al. The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(10):e77441. DOI: 10.1371/journal.pone.0077441. PMID: 24155956.
25. Alhadainy H.A., Keefe T., Abdel-Karim A.H. et al. Association between dental diseases and history of stroke in the United States. *Clin Exp Dent Res.* 2021. DOI: 10.1002/cre2.416. PMID: 33797859.
26. Максимова М.Ю., Рязанцев Н.А., Анисимова Е.Н. Стоматологическая реабилитация пациентов в комплексе лечения ишемического инсульта в остром периоде. Часть 1. *Эндодонтия Today.* 2015;13(4):3–7.
27. Максимова М.Ю., Рязанцев Н.А., Анисимова Е.Н. Стоматологическая реабилитация пациентов в комплексе лечения ишемического инсульта в остром периоде. Часть 2. *Эндодонтия Today.* 2016;14(1):8–12.
28. Леус П.А. Патогенетические взаимосвязи хронического острого сепсиса с общими заболеваниями. *Стоматологический журнал.* 2000;2:25–30.
29. Slade G.D., Spencer A.J. development and evaluation of the oral health impact profile. *Community Dent Health.* 1994;11(1):3–11. PMID: 8193981.
30. Максимова М.Ю., Рязанцев Н.А., Анисимова Е.Н. Подходы к оказанию стоматологической помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения. *Фарматека.* 2013;7:47–51.
7. König J., Holtfreter B., Kocher T. Periodontal health in Europe: Future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services — position paper 1. *Eur J Dent Educ.* 2010;14(Suppl. 1):4–24. DOI: 10.1111/j.1600-0579.2010.00620.x. PMID: 20415972.
8. Petersen P.E., Ogawa H. The global burden of periodontal disease: Towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol.* 2012;60(1):15–39. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2011.00425.x. PMID: 22909104.
9. Rôças I.N., Siqueira J.F. Root canal microbiota of teeth with chronic apical periodontitis. *J Clin Microbiol.* 2008;46(11):3599–3606. DOI: 10.1128/JCM.00431-08. PMID: 18768651.
10. Eriksen H.M., Bjertness E. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in middle-aged adults in Norway. *Endod Dent Traumatol.* 1991;7(1):1–4. DOI: 10.1111/j.1600-9657.1991.tb00174.x. PMID: 1915119.
11. Abiko Y., Saitoh M., Nishimura M. et al. Role of beta-defensins in oral epithelial health and disease. *Med Mol Morphol.* 2007;40(4):179–184. DOI: 10.1007/s00795-007-0381-8. PMID: 18085375.
12. Chung W.O., Dommisch H., Yin L., Dale B.A. Expression of defensins in gingiva and their role in periodontal health and disease. *Curr Pharm Des.* 2007;13(30):3073–3083. DOI: 10.2174/138161207782110435. PMID: 17979750.
13. Fukui A., Ohta K., Nishi H. et al. Interleukin-8 and CXCL10 expression in oral keratinocytes and fibroblasts via Toll-like receptors. *Microbiol Immunol.* 2013;57(3):198–206. DOI: 10.1111/1348-0421.12022. PMID: 23278752.
14. Kinane D.F., Lappin D.F. Immune processes in periodontal disease: a review. *Ann Periodontol.* 2002;7(1):62–71. DOI: 10.1902/annals.2002.7.1.62. PMID: 16013218.
15. Forner L., Larsen T., Kilian M., Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33(6):401–407. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x. PMID: 16677328.
16. Tomás I., Diz P., Tobías A. et al. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: Systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2012;39(3):213–228. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x. PMID: 22092606
17. Chhibber-Goel J., Singhal V., Bhowmik D. et al. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2016;2:7. DOI: 10.1038/s41522-016-0009-7. PMID: 28649401.
18. Nakano K., Inaba H., Nomura R. et al. Detection of cariogenic Streptococcus mutans in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3313–3317. DOI: 10.1128/JCM.00377-06. PMID: 16954266.
19. Graunaitė I., Lodiene G., Maciulskienė V. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *J Oral Maxillofac Res.* 2012;2(4):e1. DOI: 10.5037/jomr.2011.2401. PMID: 24421998.
20. Gomes M.S., Blattner T.C., Sant’Ana Filho M. et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2013;39(10):1205–1217. DOI: 10.1016/j.joen.2013.06.014. PMID: 24041380.
21. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020;47(3):268–288. DOI: 10.1111/jcpe.13189. PMID: 32011025.
22. You Z., Cushman M., Jenny N.S. et al. Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in stroke (REGARDS) study. *Atherosclerosis.* 2009;203(2):615–619. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.037. PMID: 18801482.
23. Hosomi N., Aoki S., Matsuo K. et al. Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(5–6):385–392. DOI: 10.1159/000343659. PMID: 23207319.
24. Demmer R.T., Trinquart L., Zuk A. et al. The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(10):e77441. DOI: 10.1371/journal.pone.0077441. PMID: 24155956.
25. Alhadainy H.A., Keefe T., Abdel-Karim A.H. et al. Association between dental diseases and history of stroke in the United States. *Clin Exp Dent Res.* 2021. DOI: 10.1002/cre2.416. PMID: 33797859.
26. Maksimova M.Yu., Ryzantsev N.A., Anisimova E.N. Dental rehabilitation of patients in the complex treatment of ischemic stroke in the acute period. Part 1. *Endodontics Today.* 2015;13(4):3–7. (In Russ.)
27. Maksimova M.Yu., Ryzantsev N.A., Anisimova E.N. Dental rehabilitation of patients in the complex treatment of ischemic stroke in the acute period. Part 2. *Endodontics Today.* 2016;14(1):8–12. (In Russ.)
28. Leus P.A. Method for determining the risk of chronic oral sepsis. *Stomatologicheskij zhurnal.* 2000;2:25–30. (In Russ.)
29. Slade G.D., Spencer A.J. development and evaluation of the oral health impact profile. *Community Dent Health.* 1994;11(1):3–11. PMID: 8193981.
30. Maksimova M.Yu., Ryzantsev N.A., Anisimova E.N. Approaches to providing dental care to patients with cerebrovascular diseases. *Farmateka.* 2013;7:47–51. (In Russ.)

Информация об авторах

Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН; профессор кафедры нервных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-7682-6672

Рязанцев Никита Андреевич — к.м.н., доцент кафедры обезболивания в стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-4071-8098

Анисимова Евгения Николаевна — к.м.н., доцент кафедры обезболивания в стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-7109-6431

Анисимова Наталья Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры обезболивания в стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-3073-7041

Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; зав. каф. нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, orcid.org/0000-0002-6338-0392

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Marina Yu. Maksimova — D. Sci. (Med), Prof., Head, 2nd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; professor, Division of diseases of the nervous system, Department of dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-7682-6672

Nikita A. Ryazantsev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of anesthesia in dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-4071-8098

Evgenia N. Anisimova — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Department of anesthesia in dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-7109-6431

Natalia Yu. Anisimova — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Department of anesthesia in dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-3073-7041

Mikhail A. Piradov — D. Sci. (Med), Prof., Full Member of RAS, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Head, Division of diseases of the nervous system, Department of dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-6338-0392

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Эффективность кинезитерапии при хронической неспецифической люмбалгии

В.А. Парфенов, И.А. Ламкова

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

Цель работы — изучение эффективности физической терапии (кинезитерапии, КТ) при хронической неспецифической люмбалгии (ХНЛ) в отношении боли, функционального и эмоционального состояния пациентов, их общей физической активности.

Материалы и методы. Наблюдали 71 пациента (17 мужчин и 54 женщины) в возрасте 18–75 лет (средний возраст $55,09 \pm 13,0$ лет) с ХНЛ, из которых 34 пациента получали стандартную КТ, 37 пациентов — расширенную КТ. Исходно, через 7 и 90 дней проводили анкетирование с использованием цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) боли, опросника оценки степени нарушения жизнедеятельности (Освестри), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и опросника физической активности (IPAQ-SF).

Результаты. На фоне лечения наблюдались снижение интенсивности боли по ЦРШ с исходного 8 (6–8) до 3 (2–4) баллов через 7 дней и до 2 (0–4) баллов через 3 мес ($p < 0,0001$), выраженность депрессии уменьшалась с 7 (5–9) до 5 (3–7) баллов через 7 дней ($p = 0,002$) и до 4 (3–6) баллов через 90 дней ($p = 0,002$), выраженность тревоги — с 7 (5–10) до 6 (4–8) баллов через 7 дней ($p = 0,0003$) и до 5 (3–7) баллов через 90 дней ($p = 0,0003$), нарушения жизнедеятельности по опроснику Освестри — с 46% (34–57,77%) до 28% (12–35,55%) через 7 дней ($p < 0,0001$) и до 11,11% (4,44–26%) через 90 дней ($p < 0,0001$). Физическая активность по IPAQ-SF повысилась с 11 (7–16) до 16 (13–19) баллов через 7 дней ($p = 0,001$) и до 23 (15–26) баллов через 90 дней ($p = 0,0002$).

В группе пациентов с расширенной КТ в сравнении с группой со стандартной КТ отмечено более значительное снижение боли по ЦРШ через 7 дней и 3 мес ($p = 0,02$ и $p = 0,055$ соответственно), уменьшение выраженности депрессии по HADS ($p < 0,05$), уменьшение функциональных нарушений по опроснику Освестри ($p = 0,015$), повышение физической активности по IPAQ через 90 дней ($p = 0,0002$).

Заключение. КТ при ХНЛ не только уменьшает боль, но и улучшает функциональное и эмоциональное состояние пациентов, повышает их физическую активность. Расширение программы КТ с использованием персонализированного подхода и образовательных программ улучшает отдалённые результаты лечения.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в нижней части спины; кинезитерапия; депрессия; тревожность

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

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

Адрес для корреспонденции: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11/1. ПМГМУ им. И.М. Сеченова.
E-mail: vladimirparfenov@mail.ru. Парфенов В.А.

Для цитирования: Парфенов В.А., Ламкова И.А. Эффективность кинезитерапии при хронической неспецифической люмбалгии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(3): 35–42.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.4>

Поступила 02.04.2021 / Принята в печать 05.07.2021

Effectiveness of kinesiotherapy in chronic non-specific low back pain

Vladimir A. Parfenov, Irina A. Lamkova

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

The **aim** of this study was to evaluate the effectiveness of physical therapy (kinesiotherapy or KT) for chronic non-specific low back pain (CNSLBP) in managing pain, improving functional and emotional state, and overall physical activity.

Materials and methods. The study included 71 patients (17 men and 54 women) aged 18–75 years (mean age 55.09 ± 13.0 years) with CNSLBP, of whom 34 patients received standard KT and 37 patients received enhanced KT. Patients were asked to complete the Numeric Pain Rating Scale (NPRS), the Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF) at baseline, after 7 days and 90 days.

Results. In patients who received treatment, we observed a reduction in pain intensity as measured by the NPRS, from a score of 8 at baseline (6–8) to 3 (2–4) points after 7 days and down to 2 (0–4) after 3 months ($p < 0.0001$). Depression severity decreased from 7 (5–9) points to 5 (3–7) after 7 days ($p = 0.002$) and 4 (3–6) points after 90 days ($p = 0.002$). Anxiety decreased from 7 (5–10) to 6 (4–8) after 7 days ($p = 0.0003$) and 5 (3–7) points after 90 days ($p = 0.0003$). The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire score decreased from 46% (34–57.77) to 28% (12–35.55) after 7 days ($p < 0.0001$), and then to 11.11% (4.44–26) after 90 days ($p < 0.0001$). Physical activity as measured by the IPAQ-SF increased from 11 (7–16) to 16 (13–19) points after 7 days ($p = 0.001$) and to 23 (15–26) points after 90 days ($p = 0.0002$).

The patient group receiving enhanced KT had a more significant reduction in pain as measured by the NPRS after 7 days and 3 months ($p = 0.02$ and $p = 0.055$, respectively), depression as measured by the HADS ($p < 0.05$), and disability as measured by the Oswestry Questionnaire ($p = 0.015$), accompanied by an increase in physical activity as measured by the IPAQ-SF after 90 days ($p = 0.0002$), as compared to the patient group receiving standard KT.

Conclusion. KT not only reduces pain but also improves the functional and emotional state, and increases physical activity in patients with CNSLBP. Enhancing KT by using a personalized approach and educational programmes improves long-term treatment outcomes.

Keywords: chronic nonspecific low back pain; kinesiotherapy; depression; anxiety

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

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

For correspondence: 119021, Russia, Moscow, Rossolimo str., 11/1. Sechenov University. E-mail: vladimirparfenov@mail.ru. Parfenov V.A.

For citation: Parfenov V.A., Lamkova I.A. [Effectiveness of kinesiotherapy in chronic non-specific low back pain]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 35–42. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.4>

Received 02.04.2021 / Accepted 05.07.2021

Введение

Актуальность совершенствования ведения пациентов с болями в спине обусловлена тем, что они занимают 1-е место среди всех неинфекционных заболеваний по количеству лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. Неспецифическая поясничная боль, или неспецифическая люмбагия представляет наиболее частую (90%) причину хронической боли в спине, она может быть вызвана поражением мышц, межпозвоночных дисков, крестцово-подвздошного сочленения, поясничных фасеточных суставов и сочетанием этих факторов, при этом установление точной причины боли не всегда возможно [2]. При хронической неспецифической люмбагии (ХНЛ) наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, который включает лекарственные и нелекарственные методы терапии, повышение физической и социальной активности, выработку эффективных для преодоления боли моделей поведения [3, 4]. Кинезитерапия (КТ), которая основывается на регулярных физических упражнениях под контролем специалиста, выделяется как одно из наиболее эффективных направлений лечения пациента с ХНЛ [3, 5, 6].

При ведении пациентов с ХНЛ наиболее часто используется стандартная КТ, включающая групповые занятия со специалистом по лечебной гимнастике, при этом часто не учитываются индивидуальные особенности пациентов, их отношение к КТ, не используется образовательная программа по болям в спине в комбинации с КТ (расширенная КТ). Цель настоящего исследования — изучение ближайших и отдалённых результатов стандартной (СКТ) и расширенной КТ (РКТ) при ХНЛ не только в отношении боли и связанной с ней инвалидности, но и в отношении эмоционального состояния пациентов, их общей физической активности.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 71 пациент (17 мужчин и 54 женщины) в возрасте 18–75 лет (средний возраст $55,09 \pm 13,0$ лет) с ХНЛ. Пациенты находились на стационарном лечении в неврологическом отделении клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета. Критериями включения в исследование было наличие у пациента неспецифической боли в спине в качестве основной

жалобы, длительность заболевания более 12 нед, отсутствие дискогенной радикулопатии, поясничного стеноза и других неврологических заболеваний, вызывающих боль в спине, отсутствие тяжёлой соматической и психической патологии.

Пациенты были случайным образом распределены в 2 группы: 34 пациента получали СКТ, 37 пациентов — РКТ. Стандартное лечение включало применение лекарственных средств [3], массаж мышц спины, 5 групповых занятий лечебной гимнастикой. В группе РКТ дополнительно проводились 5 индивидуальных занятий в течение периода госпитализации для формирования ежедневного 15-минутного комплекса упражнений (с возможностью амбулаторного выполнения). В комплекс входили упражнения на расслабление, подвижность, силу мышц спины, живота, нижних конечностей, улучшение паттерна ходьбы, дыхания. Давались рекомендации по эргономике, увеличению общей физической активности. Пациентам рекомендовались выполнение 15-минутного комплекса ежедневно, увеличение времени ходьбы до 150 мин в неделю, постепенное включение в режим плавания, езды на велосипеде, танцев, скандинавской ходьбы или другой умеренной физической активности (интересной пациенту). С пациентами также проводилась образовательная программа о причинах болей в спине. Длительность каждого занятия с упражнениями и образовательной программой составляла 45–60 мин.

Пациентам проводилось неврологическое обследование, а также нейроортопедическое обследование, направленное на выяснение возможных причин ХНЛ, в неясных случаях — блокады крестцово-подвздошного сочленения или фасеточных суставов. Выявление источника боли использовалось для подбора упражнений, в рамках образовательной программы и снижения катастрофизации.

У всех пациентов проводилось анкетирование с использованием цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) боли, опросника оценки степени нарушения жизнедеятельности (Освестри) [7], госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [8] и опросника для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity short form, IPAQ-SF) [9, 10], учитывающего активность за последние 2 нед соответственно возрасту и выявляющего гиподинамию. Все пациенты проходили тестирование в 1-й день госпитализации, на 7–10-й день и через 90 дней (± 10 дней).

Клиническая характеристика пациентов с ХНЛ, Me (Q₁–Q₃)
Clinical characteristics of patients with CNSLBP, Me (Q₁–Q₃)

Характеристика Characteristics	СКТ Standard KT group (n = 34)	РКТ Enhanced KT group (n = 37)	p
Возраст, лет Age, years	54,5 (40–61)	62 (54–66)	0,023
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	27,6 (24,8–32,15)	27,7 (24,3–31,6)	0,8
Наличие сахарного диабета, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	6 (17,65%)	8 (21,62%)	0,9
Наличие гипотиреоза, n (%) Hypothyroidism, n (%)	2 (5,88%)	4 (10,81%)	0,68
Наличие гинекологических или урологических заболеваний, n (%) Gynaecological or urological disease, n (%)	18 (52,94%)	22 (59,46%)	0,75
Наличие лёгочных заболеваний, n (%) Lung diseases, n (%)	3 (8,82%)	10 (29,73%)	0,04
Наличие варикозного расширения вен нижних конечностей, n (%) Lower limb varicose veins, n (%)	18 (52,94%)	26 (70,27%)	0,21
Операции на позвоночнике или суставах, n (%) Spinal or joint surgeries, n (%)	5 (14,71%)	7 (18,92%)	0,88
Боль по ЦРШ, баллы Pain, NPRS score	7 (6–8)	8 (6–8)	0,948
Тревога по HADS, баллы HADS anxiety score	7,5 (5,25–10,0)	7 (5–10)	0,899
Депрессия по HADS, баллы HADS depression score	6,5 (4,0–9,75)	7 (5–9)	0,926
Нарушение жизнедеятельности по опроснику Освестри, % Oswestry Low Back Disability Questionnaire, %	46,33 (34–57,58)	46 (34,0–57,77)	0,895
Физическая активность IPAQ-SF, баллы IPAQ-SF score	14 (10,0–21,75)	11 (7–16)	0,056

Анализ собранных данных проводился с помощью методов описательной и непараметрической статистики. Нормальность распределения переменных оценивали с использованием теста Шапиро–Уилка. В качестве описательных статистик переменных использовали медиану (Me) с межквартильным размахом (Q₁–Q₃). Для сравнения групп по количественным переменным использовался U-критерий Манна–Уитни. Для тестирования гипотез о частоте встречаемости признаков для бинарных переменных и переменных, имеющих больше 2 категорий, применяли точный критерий Фишера и тест χ^2 Пирсона. Для сравнения показателей во времени в рамках одной группы использовали критерий Фридмана с последующими попарными сравнениями с помощью критерия Вилкоксона, а также тест симметрии для парных таблиц сопряжённости. P-значения корректировали в соответствии с поправкой на множественные сравнения Холма.

Статистический анализ проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics v.23» («IBM Corporation»). При оценке результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Группы пациентов со СКТ и РКТ не отличались по большинству клинических характеристик, за исключением более высокого процента лёгочных заболеваний, более стар-

шего возраста и меньшей физической активности в группе РКТ (таблица). Коморбидные заболевания устанавливали во время сбора анамнеза и подтверждали медицинскими документами.

Все испытуемые подписывали информированное согласие согласно форме, установленной и одобренной Локальным комитетом по этике при Сеченовском Университете (протокол исследования № 16-19 от 04.12.2019).

Результаты

В качестве причин ХНЛ у пациентов были установлены преимущественное поражение крестцово-подвздошного сочленения (32,4%), фасеточных суставов (7,1%), их комбинация (19,7%), наличие грыж межпозвоночных дисков (1,1%), миофасциального синдрома (8,5%) или комбинация нескольких причин (31%). Ранее большинству (64 из 71; 90,14%) пациентов была проведена МРТ поясничного отдела, при которой были обнаружены грыжи межпозвоночных дисков, поэтому пациенты расценивали обнаруженные грыжи как наиболее вероятную причину боли в спине.

В обеих группах пациентов с ХНЛ на фоне лечения наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности боли в спине по ЦРШ через 1 нед и через 2 мес по срав-

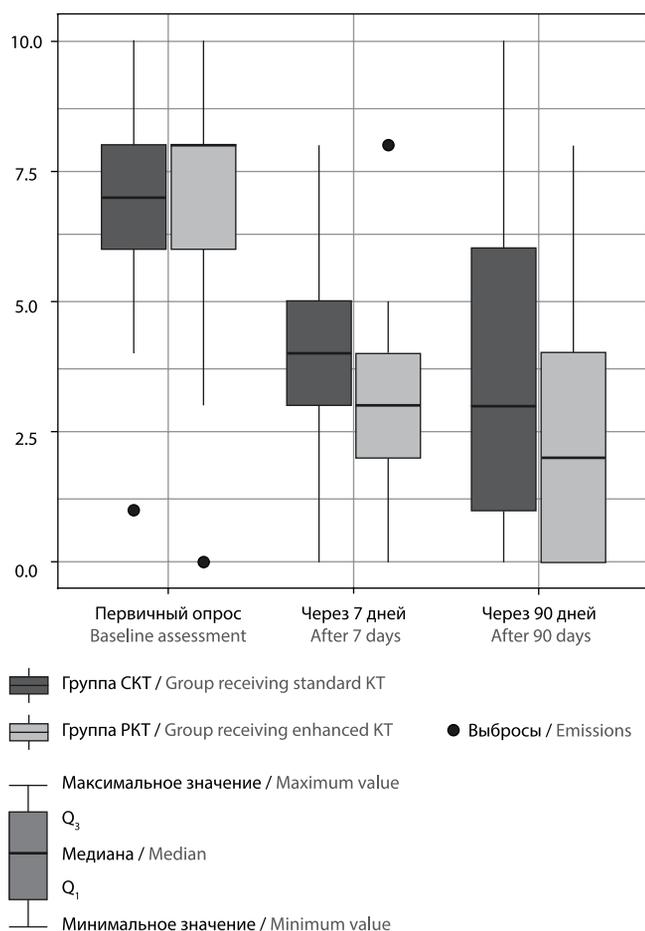


Рис. 1. Интенсивность болевого синдрома в спине по ЦРШ (баллы) исходно и через 7 и 90 дней в группах пациентов с СКТ и ПКТ ($p = 0,02$ и $p = 0,055$ между группами через 7 и 90 дней соответственно).

Fig. 1. Back pain intensity as measured by the NPRS (points) at baseline and after 7 and 90 days in patient groups receiving standard and enhanced KT ($p = 0,02$ and $p = 0,055$ between groups after 7 days and 90 days, respectively).

нению с первичными данными ($p < 0,0001$), для группы СКТ — с исходного 7 (6–8) до 4 (3–5) баллов через 7 дней и до 3 (1–6) баллов через 3 мес ($p < 0,0001$). Более существенное снижение боли по ЦРШ до 3 (2–4) баллов через 7 дней и до 2 (0–4) баллов через 3 мес ($p < 0,0001$) было в группе пациентов группы ПКТ, чем СКТ (рис. 1).

В целом в группах пациентов отмечено улучшение эмоционального состояния по шкале HADS через 7 и 90 дней ($p < 0,05$). В группе ПКТ по шкале HADS выраженность депрессии уменьшалась с 7 (5–9) до 5 (3–7) баллов через 7 дней ($p = 0,002$) и до 4 (3–6) баллов через 90 дней ($p = 0,002$), выраженность тревоги — с 7 (5–10) до 6 (4–8) баллов через 7 дней ($p = 0,0003$) и до 5 (3–7) баллов через 90 дней ($p = 0,0003$). Между группами пациентов не найдено достоверных различий по выраженности тревоги через 7 и 90 дней. При сравнении наличия и уровней депрессии (норма, субклиническая, клиническая) отмечено более значительное улучшение в группе ПКТ (рис. 2).

Снижение степени нарушения жизнедеятельности по шкале Освестри в группах пациентов с ХНЛ отмечено через 7

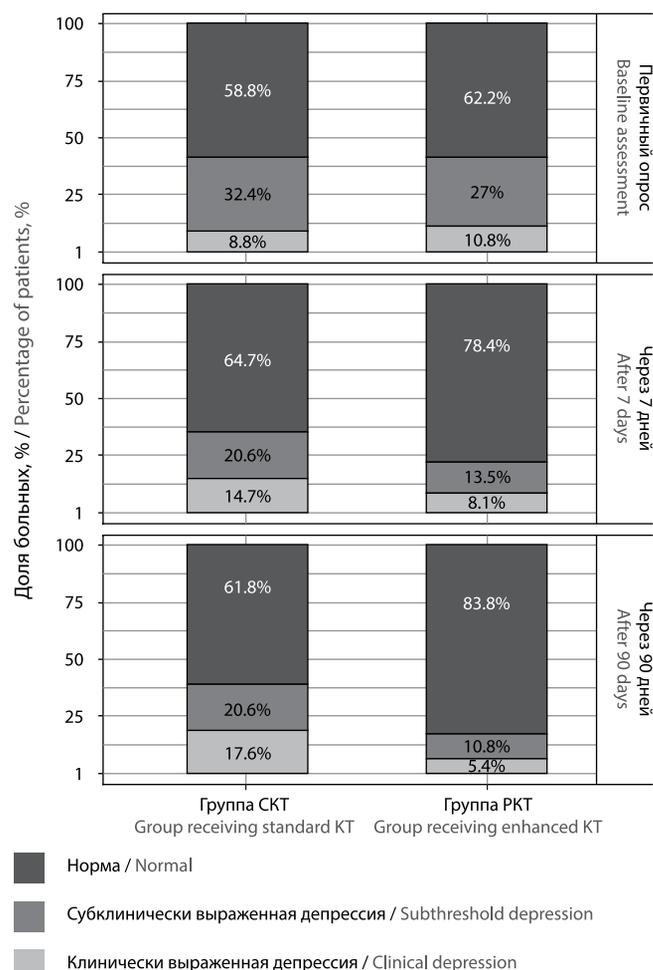


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от оценки депрессивных расстройств по HADS исходно и через 7 и 90 дней в группах СКТ и ПКТ.

Отличия от нормы только в группе с ПКТ ($p < 0,05$).

Fig. 2. Patient distribution according to the HADS depression score at baseline and after 7 and 90 days, in patient groups receiving standard and enhanced KT.

Aberrations were found only in the group receiving enhanced KT ($p < 0,05$).

и 90 дней в сравнении с результатами первичного анкетирования ($p < 0,001$). В группе ПКТ нарушения жизнедеятельности по шкале Освестри снижались с 46% (34–57,77%) до 28% (12–35,55%) через 7 дней ($p < 0,0001$) и до 11,11% (4,44–26%) процентов через 90 дней ($p < 0,0001$), что было более значительно, чем в группе СКТ (статистическая значимость между группами через 90 дней $p = 0,015$; рис. 3).

В обеих группах пациентов отмечено повышение физической активности через 7 и 90 дней. В группе СКТ наблюдалось повышение физической активности с 14 (10–21,75) до 18,5 (14–21) балла через 7 дней ($p = 0,138$) и до 19 (10,25–25,5) баллов через 90 дней ($p = 0,182$). В группе ПКТ отмечено статистически значимое повышение физической активности с 11 (7–16) до 16 (13–19) баллов через 7 дней ($p = 0,001$) и до 23 (15–26) баллов через 90 дней ($p = 0,0002$).

Для каждого пациента определялось наличие гиподинамии в зависимости от возраста и суммы набранных баллов фи-

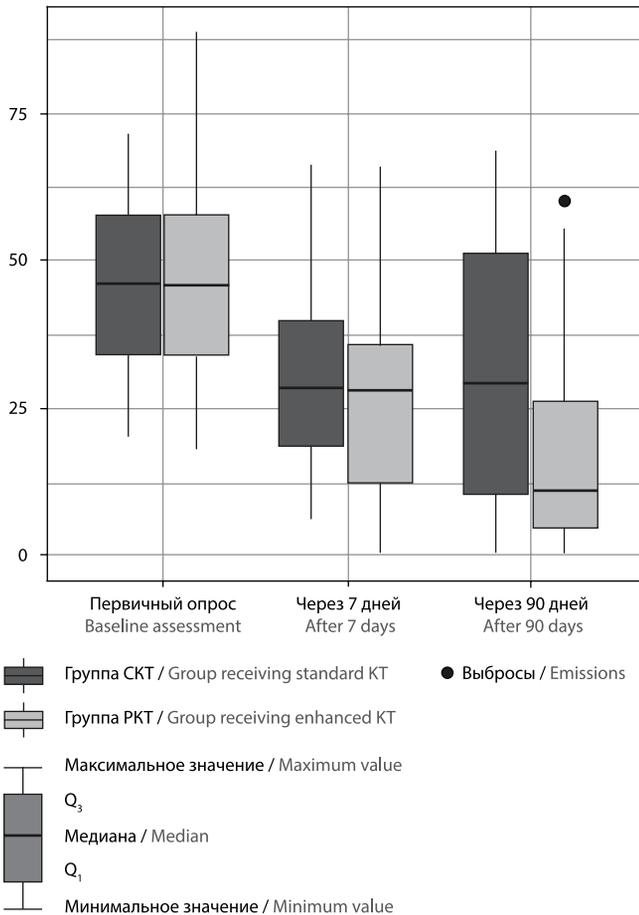


Рис. 3. Нарушение жизнедеятельности по опроснику Освестри (%) исходно и через 7 и 90 дней в группах СКТ и РКТ ($p = 0,015$ между группами через 90 дней).

Fig. 3. Disability according to the Oswestry Low Back Disability Questionnaire (%) at baseline and after 7 and 90 days, in patient groups receiving standard and enhanced KT ($p = 0.015$ between groups after 90 days).

зической активности. У пациентов группы РКТ частота гиподинамии статистически значимо снижалась с 56,76% до 24,32% через 7 дней ($p = 0,0015$) и до 18,92% через 90 дней ($p = 0,0015$). У пациентов группы СКТ частота гиподинамии снижалась с 47,06% до 32,35% через 7 дней ($p = 0,375$), а затем увеличивалась до 41,18% через 90 дней ($p = 1,0$). Изменения частоты гиподинамии в группах отражены на рис. 4.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали эффективность персонализированной КТ в комплексной терапии пациентов с ХНЛ. Комплексное лечение привело к существенному снижению боли, увеличению функциональных возможностей пациентов (по опроснику Освестри), улучшению их эмоционального состояния (по шкале HADS), а также уменьшению распространенности гиподинамии среди пациентов. Полученные данные согласуются с рекомендациями экспертов разных стран по лечению ХНЛ [11–13], в которых выделяется эффективность комплексного (мультимодального) подхода, позволяющего поддерживать положительные эффекты лечения в долгосрочной перспективе. Важно отметить, что в исследованиях, посвященных

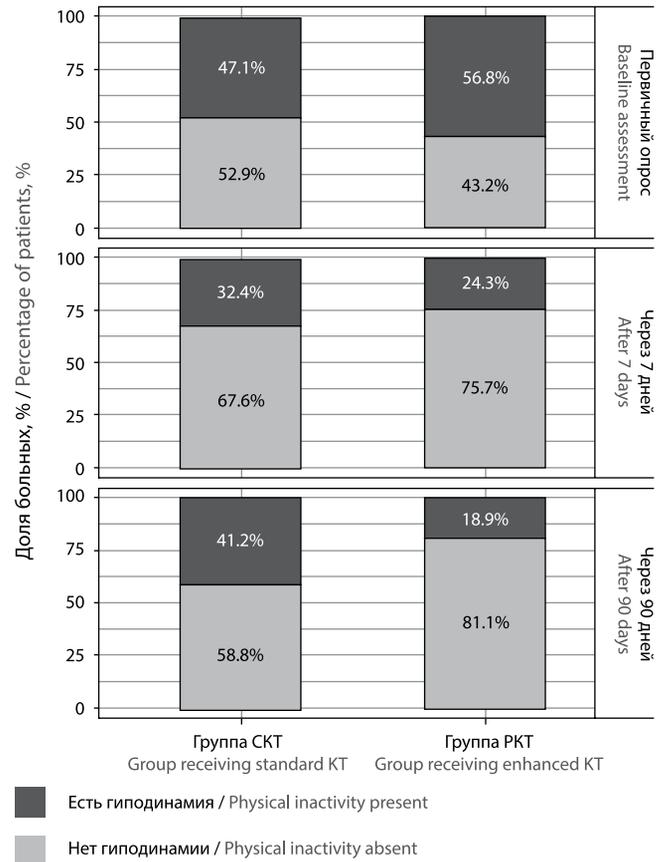


Рис. 4. Доля пациентов с гиподинамией и без гиподинамии исходно и через 7 и 90 дней в группах СКТ и РКТ.

Статистически значимое снижение гиподинамии отмечено только в группе РКТ ($p = 0,0015$).

Fig. 4. The proportion of patients with and without physical inactivity at baseline and after 7 and 90 days, in patient groups receiving standard and enhanced KT.

Statistically significant decrease in physical inactivity was observed only in the group receiving enhanced KT ($p = 0.0015$).

экономической эффективности междисциплинарных программ лечения при хронической боли в целом, обнаружено значительное снижение медицинских затрат после лечения по сравнению с фазой до лечения [14].

В настоящее время КТ расценивается как наиболее эффективное направление лечения ХНЛ [15, 16], при этом продолжают изучаться методы, интенсивность и частота КТ, а также её комбинация с психологическими методами терапии [4, 17]. Важно отметить, что увеличение физической активности ассоциируется со снижением риска развития сердечно-сосудистых и ряда других заболеваний, поэтому расценивается как одно из приоритетных направлений современной медицины [17, 18].

В проведенном исследовании все пациенты группы РКТ были неоднократно информированы о доброкачественном характере заболевания, возможности самопроизвольного регресса грыжи диска (при её наличии), целесообразности сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать постельного режима, что также способствовало повышению эффективности терапии и соответствует рекомендациям экспертов разных стран [19, 20].

Важно отметить, что пациенты связывали боль с грыжами поясничных дисков, обнаруженными при МРТ, и имели ошибочные представления о прогнозе заболевания и возможном негативном влиянии физической активности на течение заболевания (возможность увеличения размеров грыжи дисков, хирургического лечения в дальнейшем). Поэтому большое значение в приверженности терапии могли иметь повторные разъяснения пациентам причин боли при ХНЛ, негативного влияния длительной гиподинамии, чрезмерных физических и статических нагрузок, их информирование об эффективности и безопасности КТ. Пациенты были информированы о том, что грыжи межпозвоночных дисков обнаруживаются у большинства людей среднего и пожилого возраста. Во многих случаях они не служат причиной боли в спине, и даже при их наличии показана КТ без чрезмерных физических и статических нагрузок.

Наши данные согласуются со сведениями других исследователей, которые показывают, что доля пациентов с ХНЛ в популяции составляет 39% с преобладанием среди них женщин (60–75%), а также значительную корреляцию между возрастом, полом, индексом массы тела и структурными причинами хронической боли в пояснице. В более старшем возрасте встречается комбинированное поражение крестцово-подвздошного сочленения и фасеточных суставов, у молодых мужчин чаще встречаются дискогенные боли, у женщин с низким индексом массы тела чаще боли в крестцово-подвздошном сочленении, а с высоким — в фасеточных суставах [21, 22].

Результаты исследования показывают высокую эффективность персонализированной программы КТ при ХНЛ. Данные других исследований подтверждают большую эффективность КТ по сравнению с остальными методами терапии [23, 24]. Установленное преимущество РКТ над СКТ дополняют данные о том, что КТ под контролем специалиста с использованием образовательной программы имеет более высокую терапевтическую эффективность в облегчении боли и улучшении качества жизни, чем СКТ [23–25].

На сегодняшний день нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода КТ или комплекса различных методов, ведущее значение имеют регулярность физических упражнений, исключение резких и чрезмерных движений [23, 24]. По данным Кохрановского обзора выделяется эффективность упражнений, направленных на координацию мышц спины и тазового пояса [26]. В одном из последних метаанализов отмечено небольшое преимущество упражнений с использованием принципов пилатес, а также на улучшение координации мышц спины и тазового пояса, увеличение силы мышц и аэробных упражнений в отношении уменьшения боли и улучшения функционального состояния пациентов [27].

Эффективность и влияние упражнений при коморбидных заболеваниях достаточно подробно описаны в недавних исследованиях [28, 29]. Эти данные мы использовали для формирования комплекса упражнений, рекомендаций по дополнительной физической активности и их интенсивности.

Отмеченное преимущество РКТ над СКТ согласуется с мнением экспертов о том, что следует учитывать предпочтения и способности пациентов к КТ, необходимо соче-

тать КТ с образовательной программой и повышать приверженность пациентов к длительной КТ [30–32].

Полученные данные об улучшении эмоционального состояния пациентов согласуются с данными других исследований, в которых отмечено, что КТ улучшает психологический статус пациентов, снижая тревогу, депрессию, чувство страха, ослабляя проявления катастрофизации и «болевого поведения» [4, 32]. Большое значение могут иметь образовательные программы для пациентов по болям в спине, психологические методы терапии, включающие когнитивно-поведенческую терапию, в комбинации с КТ [4].

Персонализированный подход, использованный нами в группе РКТ, позволяет подбирать двигательную активность в зависимости от уровня гиподинамии и физических возможностей пациента, причины боли в спине, поэтому упражнения вызывают меньше страха, избегания, позволяют постепенно увеличивать нагрузки. Следует отметить, что поскольку скелетно-мышечные боли часто уменьшаются или проходят полностью в покое, у пациентов складываются ошибочные представления о необходимости покоя, формируется «болевое поведение» с боязнью усиления боли при физической активности.

Положительный эффект от КТ во многом был связан с тем, что наблюдаемые пациенты увеличили время ходьбы, которая представляет лёгкий в выполнении метод КТ [18, 33]. Пешие прогулки при ХНЛ способны уменьшить боль, уменьшить инвалидизацию, повысить качество жизни и рекомендуются в комбинации с другими методами КТ [33]. Ходьба помогает преодолевать негативное отношение к физической активности и минимизирует препятствия для других видов упражнений [34]. Пешие прогулки низкой или умеренной интенсивности снижают риски травм, индекс массы тела, артериальное давление, уровни триглицеридов и холестерина как у физически активных людей, так и у людей, ведущих малоподвижный образ жизни [18]. Однако пешие прогулки не заменяют другие виды КТ и должны комбинироваться с ними [33].

Важно отметить, что эксперты не рекомендуют при ХНЛ пассивные методы терапии, включающие различные физиотерапевтические методы, вытяжение [35]. Пассивные методы терапии, в отличие от КТ, могут замедлять выздоровление и приводить к плохим долгосрочным результатам за счёт усиления пассивной роли пациента, его малоподвижности [35].

К сожалению, в нашей стране КТ не всегда используется как ведущий метод ведения пациентов с ХНЛ, при этом часто применяются неэффективные методы ведения пациентов с ХНЛ, пациенты редко информируются о благоприятном прогнозе заболевания и целесообразности сохранения двигательной и социальной активности [3]. После завершения курса КТ целесообразно наблюдение за пациентом в течение нескольких месяцев, что повышает приверженность пациентов к КТ.

Ограничением данного исследования служат относительно небольшой объём наблюдений и простой неавтоматизированный метод рандомизации, вследствие использования которого пациенты в группе РКТ исходно были старше по возрасту и имели более худшие показатели физической активности.

Таким образом, КТ с индивидуальным подходом представляет один из наиболее эффективных методов терапии ХНЛ, который позволяет не только уменьшить боль, но и улучшить функциональное и эмоциональное состояние пациентов, повысить их физическую активность, что составляет основу здорового образа жизни и снижает риск не

только повторов неспецифической лумбалгии, но и риск сердечно-сосудистых и других заболеваний. Расширение программы КТ, использование персонализированного подхода к пациенту, повторные образовательные программы позволяют добиться более выраженного положительного эффекта.

Список источников

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. PMID: 26063472.
2. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet Neurol*. 2017;389(10070):736–747. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)309709. PMID: 27745712.
3. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2S):7–16. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16.
4. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A. et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD000963. DOI: 10.1002/14651858.CD000963.pub3. PMID: 25180773.
5. Byström M.G., Rasmussen-Barr E., Grooten W.J. Motor control exercises reduces pain and disability in chronic and recurrent low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(6):E350–E358. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31828435fb. PMID: 23492976.
6. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15(Suppl 2):S192–S300. DOI: 10.1007/s00586-006-1072-1. PMID: 16550448.
7. Черепанов Е.А. Русская версия опросника Освестри: культурная адаптация и валидность. *Хирургия позвоночника*. 2009;3:93–98. DOI: 10.14531/ss2009.3.93-98.
8. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scand*. 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
9. Craig C.L., Marshall A.L., Sjoström M. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381–1395. DOI: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB. PMID: 12900694.
10. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – short and long forms. November 2005. URL: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbw-Fpbx0aGVpcGFxGd4OjE0NDgxMDk3NDU1YWRlZTM> (дата обращения 30.06.2021).
11. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W. et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19(12):2075–2094. DOI: 10.1007/s00586-010-1502-y. PMID: 20602122.
12. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.
13. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201–216. DOI: 10.1002/ejp.931. PMID: 27712027.
14. Sletten C.D., Kurklinsky S., Chinburapa V., Ghazi S. Economic analysis of a comprehensive pain rehabilitation program: a collaboration between Florida Blue and Mayo Clinic Florida. *Pain Med*. 2015;16(5):898–904. DOI: 10.1111/pme.12679. PMID: 25645237.
15. Takahashi N., Omata J.I., Iwabuchi M. et al. Therapeutic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy versus exercise therapy in patients with chronic nonspecific low back pain: a prospective study. *Fukushima J Med Sci*. 2017;63(1):8–15. DOI: 10.5387/fms.2016-12. PMID: 28331155.
16. Magalhães M.O., Comachio J., Ferreira P.H. et al. Effectiveness of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic nonspecific low back pain: midterm follow up results of a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(1):82–91. DOI: 10.1016/j.bjpt.2017.07.002. PMID: 28803704.
17. Paolucci T., Attanasi C., Cecchini W. et al. Chronic low back pain and postural rehabilitation exercise: a literature review. *J Pain Res*. 2018;12:95–107. DOI: 10.2147/JPR.S171729. PMID: 30588084.
18. Sithipornvorakul E., Klinphon T., Sihawong R., Janwantanakul P. The effects of walking intervention in patients with chronic low back pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;34:38–46. DOI: 10.1016/j.msksp.2017.12.003. PMID: 29257996.

References

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. PMID: 26063472.
2. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet Neurol*. 2017;389(10070):736–747. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)309709. PMID: 27745712.
3. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S. et al. [Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP)]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7–16. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16. (In Russ.)
4. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A. et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD000963. DOI: 10.1002/14651858.CD000963.pub3. PMID: 25180773.
5. Byström M.G., Rasmussen-Barr E., Grooten W.J. Motor control exercises reduces pain and disability in chronic and recurrent low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(6):E350–E358. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31828435fb. PMID: 23492976.
6. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15(Suppl 2):S192–S300. DOI: 10.1007/s00586-006-1072-1. PMID: 16550448.
7. Cherepanov E.A. [Russian version of the Oswestry Disability Index: cross-cultural adaptation and validity]. *Hirurgiya pozvonochnika (Spine Surgery)*. 2009;3:93–98. DOI: 10.14531/ss2009.3.93-98. (In Russ.)
8. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scand*. 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
9. Craig C.L., Marshall A.L., Sjoström M. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381–1395. DOI: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB. PMID: 12900694.
10. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – short and long forms. November 2005. URL: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbw-Fpbx0aGVpcGFxGd4OjE0NDgxMDk3NDU1YWRlZTM> (дата обращения 30.06.2021).
11. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W. et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19(12):2075–2094. DOI: 10.1007/s00586-010-1502-y. PMID: 20602122.
12. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.
13. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201–216. DOI: 10.1002/ejp.931. PMID: 27712027.
14. Sletten C.D., Kurklinsky S., Chinburapa V., Ghazi S. Economic analysis of a comprehensive pain rehabilitation program: a collaboration between Florida Blue and Mayo Clinic Florida. *Pain Med*. 2015;16(5):898–904. DOI: 10.1111/pme.12679. PMID: 25645237.
15. Takahashi N., Omata J.I., Iwabuchi M. et al. Therapeutic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy versus exercise therapy in patients with chronic nonspecific low back pain: a prospective study. *Fukushima J Med Sci*. 2017;63(1):8–15. DOI: 10.5387/fms.2016-12. PMID: 28331155.
16. Magalhães M.O., Comachio J., Ferreira P.H. et al. Effectiveness of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic nonspecific low back pain: midterm follow up results of a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(1):82–91. DOI: 10.1016/j.bjpt.2017.07.002. PMID: 28803704.
17. Paolucci T., Attanasi C., Cecchini W. et al. Chronic low back pain and postural rehabilitation exercise: a literature review. *J Pain Res*. 2018;12:95–107. DOI: 10.2147/JPR.S171729. PMID: 30588084.
18. Sithipornvorakul E., Klinphon T., Sihawong R., Janwantanakul P. The effects of walking intervention in patients with chronic low back pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;34:38–46. DOI: 10.1016/j.msksp.2017.12.003. PMID: 29257996.

19. Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J. et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60–75. DOI: 10.1007/s00586-017-5099-2. PMID: 28429142.
20. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514–530. DOI: 10.7326/M16-2367. PMID: 28192789.
21. DePalma M.J., Ketchum J.M., Saullo T.R. Multivariable analyses of the relationships between age, gender, and body mass index and the source of chronic low back pain. *Pain Med.* 2012;13(4):498–506. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01339.x. PMID: 22390231.
22. Jin P., Tseng L.A., Zhang Y. Chronic low back pain: improving approach to diagnosis and treatment. In: Mao J. (ed.) *Spine Pain Care.* Springer, 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-27447-4_39.
23. Niederer D., Mueller J. Sustainability effects of motor control stabilisation exercises on pain and function in chronic nonspecific low back pain patients: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227423. DOI: 10.1371/journal.pone.0227423. PMID: 31940397.
24. Hayden J.A., Wilson M.N., Stewart S. et al. Exercise treatment effect modifiers in persistent low back pain: an individual participant data meta-analysis of 3,514 participants from 27 randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2020;54(21):1277–1278. DOI: 10.1136/bjsports-2019-101205. PMID: 31780447.
25. Saner J., Bergman E.M., de Bie R.A., Sieben J.M. Low back pain patients' perspectives on long-term adherence to home-based exercise programmes in physiotherapy. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018;38:77–82. DOI: 10.1016/j.msksp.2018.09.002. PMID: 30317015.
26. Saragiotto B.T., Maher C.G., Yamato T.P. et al. Motor control exercise for nonspecific low back pain: a Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41(16):1284–1295. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001645. PMID: 27128390.
27. Owen P.J., Miller C.T., Mundell N.L. et al. Which specific modes of exercise training are most effective for treating low back pain? Network meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2020;54(21):1279–1287. DOI: 10.1136/bjsports-2019-100886. PMID: 31666220.
28. Erdal E.S., Demirgüç A., Kabcacı M., Demirtaş H. Evaluation of physical activity level and exercise capacity in patients with varicose veins and chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 2021;26:83555211002339. DOI: 10.1177/02683555211002339. PMID: 33745365.
29. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine — evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25(Suppl 3):1–72. DOI: 10.1111/sms.12581. PMID: 26606383.
30. Wewege M.A., Booth J., Parmenter B.J. Aerobic vs. resistance exercise for chronic non-specific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018;31(5):889–899. DOI: 10.3233/BMR-170920. PMID: 29889056.
31. Yamato T.P., Maher C.G., Saragiotto B.T. et al. Pilates for low back pain: complete republication of a Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41(12):1013–1021. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001398. PMID: 26679894.
32. Searle A., Spink M., Ho A., Chuter V. Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rehabil.* 2015;29(12):1155–1167. DOI: 10.1177/0269215515570379. PMID: 25681408.
33. O'Connor S.R., Tully M.A., Ryan B. et al. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(6):1182]. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(4):724–734.e3. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. PMID: 25529265.
34. Vanti C., Andreatta S., Borghi S. et al. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil.* 2019;41(6):622–632. DOI: 10.1080/09638288.2017.1410730. PMID: 29207885.
35. White N.T., Delitto A., Manal T.J., Miller S. The American Physical Therapy Association's top five choosing wisely recommendations. *Phys Ther.* 2015;95(1):9–24. DOI: 10.2522/ptj.20140287. PMID: 25223237.
19. Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J. et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60–75. DOI: 10.1007/s00586-017-5099-2. PMID: 28429142.
20. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514–530. DOI: 10.7326/M16-2367. PMID: 28192789.
21. DePalma M.J., Ketchum J.M., Saullo T.R. Multivariable analyses of the relationships between age, gender, and body mass index and the source of chronic low back pain. *Pain Med.* 2012;13(4):498–506. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01339.x. PMID: 22390231.
22. Jin P., Tseng L.A., Zhang Y. Chronic low back pain: improving approach to diagnosis and treatment. In: Mao J. (ed.) *Spine Pain Care.* Springer, 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-27447-4_39.
23. Niederer D., Mueller J. Sustainability effects of motor control stabilisation exercises on pain and function in chronic nonspecific low back pain patients: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227423. DOI: 10.1371/journal.pone.0227423. PMID: 31940397.
24. Hayden J.A., Wilson M.N., Stewart S. et al. Exercise treatment effect modifiers in persistent low back pain: an individual participant data meta-analysis of 3,514 participants from 27 randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2020;54(21):1277–1278. DOI: 10.1136/bjsports-2019-101205. PMID: 31780447.
25. Saner J., Bergman E.M., de Bie R.A., Sieben J.M. Low back pain patients' perspectives on long-term adherence to home-based exercise programmes in physiotherapy. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018;38:77–82. DOI: 10.1016/j.msksp.2018.09.002. PMID: 30317015.
26. Saragiotto B.T., Maher C.G., Yamato T.P. et al. Motor control exercise for nonspecific low back pain: a Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41(16):1284–1295. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001645. PMID: 27128390.
27. Owen P.J., Miller C.T., Mundell N.L. et al. Which specific modes of exercise training are most effective for treating low back pain? Network meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2020;54(21):1279–1287. DOI: 10.1136/bjsports-2019-100886. PMID: 31666220.
28. Erdal E.S., Demirgüç A., Kabcacı M., Demirtaş H. Evaluation of physical activity level and exercise capacity in patients with varicose veins and chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 2021;26:83555211002339. DOI: 10.1177/02683555211002339. PMID: 33745365.
29. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine — evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25(Suppl 3):1–72. DOI: 10.1111/sms.12581. PMID: 26606383.
30. Wewege M.A., Booth J., Parmenter B.J. Aerobic vs. resistance exercise for chronic non-specific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018;31(5):889–899. DOI: 10.3233/BMR-170920. PMID: 29889056.
31. Yamato T.P., Maher C.G., Saragiotto B.T. et al. Pilates for low back pain: complete republication of a Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41(12):1013–1021. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001398. PMID: 26679894.
32. Searle A., Spink M., Ho A., Chuter V. Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rehabil.* 2015;29(12):1155–1167. DOI: 10.1177/0269215515570379. PMID: 25681408.
33. O'Connor S.R., Tully M.A., Ryan B. et al. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(6):1182]. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(4):724–734.e3. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.12.003. PMID: 25529265.
34. Vanti C., Andreatta S., Borghi S. et al. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil.* 2019;41(6):622–632. DOI: 10.1080/09638288.2017.1410730. PMID: 29207885.
35. White N.T., Delitto A., Manal T.J., Miller S. The American Physical Therapy Association's top five choosing wisely recommendations. *Phys Ther.* 2015;95(1):9–24. DOI: 10.2522/ptj.20140287. PMID: 25223237.

Информация об авторах

Парфенов Владимир Анатольевич — д.м.н., проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, orcid.org/0000-0002-1992-7960

Ламкова Ирина Асламбиевна — аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, orcid.org/0000-0003-0392-9037

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Vladimir A. Parfenov — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of nervous diseases and neurosurgery, Sechenov University), Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-1992-7960

Irina A. Lamkova — postgraduate student, Department of nervous diseases and neurosurgery, Sechenov University), Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-0392-9037

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Анализ причин отказа в нейрохирургическом лечении пациентам с болезнью Паркинсона при направлении в экстрапирамидный центр

Е.В. Бриль^{1,2}, А.А. Томский³, А.А. Поддубская³, А.А. Гамалея³, Н.В. Федорова¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Россия;

³ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Представлены данные ретроспективного исследования с анализом причин отказа в нейрохирургическом лечении (стимуляции глубоких структур головного мозга — DBS) пациентам с болезнью Паркинсона при направлении в экстрапирамидный центр и далее в центр нейрохирургии на протяжении 10 лет. После проведения скрининга 78,6% пациентам, направленным как кандидаты на нейрохирургическое лечение в экстрапирамидный центр, было отказано в DBS, 21,4% больных были направлены в центр нейрохирургии, где 12% была проведена операция. Основные причины отказа при отборе пациентов на DBS: «раннее направление», «неадекватная медикаментозная терапия», «леводопа-нечувствительные симптомы», «атипичный/вторичный паркинсонизм», «когнитивные причины», «психические причины», «коморбидность», «аномальная МРТ», «низкая реакция на препараты леводопы» и «воздержавшиеся от операции». Также за 10 лет уменьшилось количество самостоятельных обращений, большее число пациентов стали направляться неврологами, уменьшилось количество отказов в DBS при направлении «неподходящих» кандидатов на операцию и увеличилось количество «подходящих» кандидатов, направленных в экстрапирамидный центр. Кроме того, возросло количество направленных и прооперированных больных в центре нейрохирургии, что позволяет предположить большую информированность врачей о критериях отбора, более высокий уровень знаний и опыта неврологов на уровне как первичного звена, так и специализированного центра.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; deep brain stimulation; нейростимуляция; имплантация электродов в головной мозг; причины отказа в операции; критерии исключения; экстрапирамидный центр

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

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

Адрес для корреспонденции: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23. ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.
E-mail: e.brill@inbox.ru. Бриль Е.В.

Для цитирования: Бриль Е.В., Томский А.А., Поддубская А.А., Гамалея А.А., Федорова Н.В. Анализ причин отказа в нейрохирургическом лечении пациентам с болезнью Паркинсона при направлении в экстрапирамидный центр. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(3): 43–53.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.5>

Поступила 16.02.2021 / Принята в печать 26.04.2021

Analysing the reasons for rejection of neurosurgery intervention in patients with Parkinson's disease referred to an extrapyramidal movement disorders clinic

Ekaterina V. Brill^{1,2}, Aleksey A. Tomskiy², Anna A. Poddubskaya², Anna A. Gamaleya², Natalya V. Fedorova¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia;

²Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

³N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

We present findings of a 10-year retrospective study, analysing the reasons for rejection of neurosurgical intervention (deep brain stimulation or DBS) in patients with Parkinson's disease, who were referred to an extrapyramidal movement disorders clinic and then to a neurosurgery centre. It was found that after screening, 78.6% of patients referred as candidates for neurosurgical treatment to an extrapyramidal movement disorders clinic were rejected, while 21.4% of patients were referred to a neurosurgery centre, where 12% underwent surgery. The main reasons for rejecting potential DBS candidates were: "early referral", "inadequate pharmacotherapy", "levodopa-resistant symptoms", "atypical/secondary Parkinsonism", "cognitive reasons", "psychological reasons", "comorbidity", "abnormal MRI", "poor response to levodopa medication" and "declined surgery". Furthermore, the number of self-referrals decreased, the number of patients referred by neurologists increased, the number of rejections of 'unsuitable' DBS candidates decreased, and the number of 'suitable' candidates referred to the extrapyramidal

centre increased during the time period of 10 years. In addition, the number of patients who were referred to the neurosurgery centre and underwent surgery there increased, which suggests greater awareness of the selection criteria among doctors, as well as increased knowledge and experience among neurologists in both primary healthcare and specialized centres.

Keywords: Parkinson's disease; deep brain stimulation; neurostimulation; electrode implantation in the brain; reasons for refusal to perform surgery; exclusion criteria; extrapyramidal movement disorders clinic

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

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

For correspondence: 123098, Russia, Moscow, Marshala Novikova str., 23. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: e.brill@inbox.ru. Brill' E.V.

For citation: Brill' E.V., Tomskiy A.A., Poddubskaya A.A., Gamaley A.A., Fedorova N.V. [Analysing the reasons for rejection of neurosurgery intervention in patients with Parkinson's disease referred to an extrapyramidal movement disorders clinic]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 43–53. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.5>

Received 16.02.2021 / Accepted 26.04.2021

Введение

Стимуляция глубоких структур головного мозга (deep brain stimulation — DBS) является высокоэффективным методом лечения пациентов с болезнью Паркинсона (БП), имеющих моторные флуктуации и лекарственные дискинезии. Адекватный отбор пациентов с БП на операцию является одним из важных факторов успеха операции.

Существует несколько проблем при решении вопроса о направлении больных на нейрохирургическое вмешательство. Во-первых, по данным литературы, у 30% пациентов, которым была проведена DBS, результаты были признаны неудачными, что связывают с неправильным отбором на оперативное лечение [1]. Во-вторых, существуют значительные различия в понимании неврологами того, кто является подходящим кандидатом на операцию. Это может помешать направлению на операцию тех пациентов, у которых операция будет эффективной или, наоборот, привести к направлению больных, которые не нуждаются в нейрохирургическом лечении.

Одно из ранних исследований (2004) показало, что только 4,5% пациентов, направляемых в специализированный центр DBS, являются хорошими кандидатами для операции [2, 3]. Такой низкий процент, как считают авторы, отражает сложность в выборе процедуры из-за новизны вмешательства (метод был одобрен FDA в 2002 г., исследование опубликовано в 2004 г.). Этот показатель может улучшиться по мере увеличения знания врачей о хирургическом методе лечения БП.

Скрининг пациента — кандидата на нейростимуляцию может занимать много времени. Так, в исследовании G.D. Pal [4] только нейропсихологическая оценка согласно протоколу CAPSIT [5] занимала 90–120 мин, а в некоторых центрах и до 180 мин [6], что может приводить к значительной утомляемости пациента. В данной работе было показано, что только 40% пациентов выдерживают полную батарею тестов при обследовании.

В настоящее время не существует стандартизированного международного или российского протокола скрининга пациентов на DBS несмотря на то, что различными группами осуществлялись попытки разработки такого инстру-

мента [2, 7]. Междисциплинарная команда специализированного центра принимает решение о выборе шкал и протокола индивидуально. При этом следует отметить, что такие инструменты не могут заменить полноценного междисциплинарного предоперационного обследования. Кроме того, существует необходимость в коротких скрининговых тестах или опросниках, которые в условиях ограниченного времени позволяли бы общим неврологам принимать быстрые решения о направлении пациента в центр DBS. Как один из примеров можно привести электронный ресурс STIMULUS (<https://www.earlystimulus.com/>) [7].

Целью данного ретроспективного исследования являлся анализ основных причин отказа от DBS на протяжении 10 лет (с 2008 по 2018 г.) при направлении в специализированный экстрапирамидный центр (ЭЦ) и далее в центр DBS.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, которые были направлены в Центр экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии РМАНПО, с 2016 г. — в Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФМБЦ им А.И. Бурназяна для решения вопроса о нейрохирургическом лечении.

В ЭЦ проводился скрининг пациента, который включал:

- осмотр невролога (уточнение диагноза, оценку адекватности медикаментозной терапии);
- оценку двигательных симптомов в периоде включения и выключения (по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона, The Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS);
- магнитно-резонансную томографию головного мозга (для исключения структурных изменений);
- нейропсихологическую оценку по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) либо Шкале деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS), тест на семантическую и фонетическую речевую активность, тест на зрительную память, батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Batter, FAB);
- психиатрическую оценку (Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale,

HADS), шкала депрессии Гамильтона, шкала тревожности Спилберга);

- интервью-опрос для выявления импульсивно-компульсивных расстройств и психопродуктивной симптоматики.

Если пациент удовлетворял критериям отбора для DBS и не имел противопоказаний к операции, он направлялся в центр DBS (НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко) для оценки мультидисциплинарной командой. В междисциплинарную команду центра DBS входили невролог, нейрохирург, нейропсихолог, при необходимости привлекался психиатр. Анализировались причины отказа от операции как на уровне ЭЦ, так и на уровне нейрохирургического центра.

Было решено не включать в анализ причин отказа от операции на уровне ЭЦ тех пациентов, которые явно не подходили для операции, например, не получавших препараты леводопы либо с только что установленным диагнозом БП.

Результаты исследования

С 2008 по 2018 гг. в ЭЦ для решения вопроса о нейрохирургическом лечении было направлено 668 пациентов с БП, из них 99 (14,8%) больных обратились самостоятельно после того, как узнали о методе лечения (в СМИ или в интернете), остальные 569 (85,2%) были направлены неврологами.

Были проанализированы и классифицированы основные причины отказа от операции как на уровне ЭЦ (первичный скрининг), так и на уровне центра DBS (специализированная оценка междисциплинарной команды).

Причины отказа были классифицированы следующим образом:

- *раннее направление* — пациенты, которые являлись возможными кандидатами на DBS в будущем, но не в момент осмотра;
- *неадекватная медикаментозная терапия* — пациенты, которые имели моторные флуктуации и дискинезии, но им требовалась коррекция медикаментозной терапии, они могли бы быть возможными кандидатами в будущем, но не на момент осмотра;
- *леводопа-нечувствительные симптомы* — пациенты с преобладанием аксиальных нарушений (нарушения ходьбы, застывания в периоде включения, постуральная неустойчивость, выраженные речевые расстройства, дисфагия), а также вегетативных расстройств, которые практически не регрессировали при приеме леводопы;
- *атипичный/вторичный паркинсонизм* — пациенты, у которых при обследовании были диагностированы другие формы паркинсонизма;
- *когнитивные причины* — пациенты, у которых определялись выраженные когнитивные нарушения;
- *психические причины* — пациенты, которые имели очень высокий уровень тревожности или депрессии;
- *коморбидность* — пациенты, которые имели онкологические, сердечно-сосудистые либо другие заболевания, которые потенциально могли отрицательно повлиять на результаты DBS;
- *аномальная МРТ* — группа, имеющая структурные изменения на МРТ головного мозга, например, большое количество лакунарных очагов либо диффузное поражение

Таблица 1. Распределение пациентов ($n = 668$) по основным причинам отказа в DBS на уровне ЭЦ

Table 1. Distribution of patients ($n = 668$) according to the main reasons for rejecting a referral for DBS at the extrapyramidal movement disorders clinic

Причины отказа Reasons for rejection	Количество больных с отказами Number of patients rejected	
	<i>n</i>	%
Раннее направление Early referral	152	29,0
Неадекватная медикаментозная терапия Inadequate pharmacotherapy	118	22,5
Когнитивные причины Cognitive reasons	73	13,9
Атипичный/вторичный паркинсонизм Atypical/secondary parkinsonism	45	8,6
Коморбидность Comorbidities	39	7,4
Психические причины Psychological reasons	32	6,1
Леводопа-нечувствительные симптомы Levodopa-resistant symptoms	28	5,3
Аномальная МРТ Abnormal MRI	17	3,2
Низкая реакция на препараты леводопы Poor response to levodopa medications	17	3,2
Воздержавшиеся (направленные в центр DBS, но не посетившие его) Abstained (patients referred to the DBS centre but never attended)	4	0,8
Всего Total	525	

Таблица 2. Распределение пациентов, направленных в DBS-центр из ЭЦ ($n = 143$), по основным причинам отказа от операцииTable 2. Distribution of patients referred to the DBS centre from the extrapyramidal movement disorders clinic ($n = 143$), according to the main reasons for rejecting a surgery referral

Причины отказа Reasons for rejection	Количество больных с отказами Number of patients rejected	
	n	%
Воздержавшиеся (посетившие центр DBS, но отказавшиеся от операции на момент исследования) Abstained (referred to the DBS centre but refused surgery at the time of the study)	25	39,7
Когнитивные причины Cognitive reasons	10	15,9
Раннее направление Early referral	7	11,1
Неадекватная медикаментозная терапия Inadequate pharmacotherapy	5	7,9
Психические причины Psychological reasons	5	7,9
Потеря контакта Loss of contact	11	17,5
Всего Total	63	

ние белого вещества, сопровождающееся соответствующей клинической симптоматикой, перенесённый инсульт в базальных ганглиях, новообразование головного мозга, кальцификация базальных ганглиев (по данным компьютерной томографии);

- *низкая реакция на препараты леводопы* — группа пациентов, которая по всем признакам имела идиопатическую БП, однако у них отмечалась небольшая разница баллов по данным шкалы UPDRS (менее 30%) в периоде включения и выключения;
- *воздержавшиеся* — пациенты, которые имели показания к DBS, были направлены в центр DBS, однако в тот момент отказались от операции.

Необходимо отметить, что часть пациентов могла иметь несколько характеристик, которые являлись причиной отказа от оперативного вмешательства, однако для удобства анализа мы постарались более чётко сформулировать описание каждой группы, и классификация пациента основывалась на преобладании признаков, характерных именно для этой категории.

После проведения скрининга 525 (78,6%) пациентам было отказано в DBS (табл. 1), 143 (21,4%) больных были направлены в центр DBS, где 80 (12,0% от общего числа направленных в ЭЦ) были прооперированы, 63 (9,4%) не были прооперированы (табл. 2).

Учитывая, что на протяжении 10 лет менялся подход к нейрохирургическому лечению при БП, росло количество прооперированных пациентов, увеличивалось количество центров DBS в нашей стране, повышался уровень знаний неврологов о показаниях к нейрохирургическому лечению, мы решили ответить на следующие вопросы:

- поменялось ли соотношение между количеством направленных пациентов от невролога и количеством пациентов, обратившихся самостоятельно?



Общая тенденция по количеству направляемых пациентов, количеству «подходящих» и «неподходящих» для DBS кандидатов за 10 лет.

The overall trend in the number of referred patients, the number of suitable and unsuitable candidates for DBS over 10 years.

- стало ли меньше отказов от нейрохирургического лечения ввиду совершенствования отбора как на уровне ЭЦ, так и на уровне DBS-центра?

Для этого мы разделили 10-летие на два отрезка: 2008–2012 и 2013–2018 гг. и провели сравнение по ряду показателей (рисунок).

На протяжении 10 лет наблюдения отмечалась следующая тенденция: уменьшилось количество самостоятельных обращений; большее количество пациентов стали направляться неврологами, уменьшилось количество отказов в DBS при направлении неподходящих кандидатов на операцию, увеличилось количество «подходящих кандидатов», направленных в ЭЦ. Кроме того, возросло количество направленных и прооперированных больных в центре DBS, что позволяет предположить большую информированность

врачей о критериях отбора, более высокий уровень знаний и опыта неврологов как на уровне первичного звена, так и на уровне специализированного центра.

Обсуждение

В данном исследовании количество прооперированных больных от общего числа направленных на DBS составило 12%. Много это или мало?

В настоящее время нам удалось найти всего несколько работ, посвящённых анализу этих показателей. Так, в исследовании М. Окуп с соавт. [2], где анализировались только пациенты, направленные в центр DBS, было показано, что 67% пациентов не подходят для этой процедуры (в нашем исследовании при направлении в ЭЦ эта цифра составила 78,6%).

В крупных исследованиях с другим дизайном, где анализировались популяции пациентов БП по разным факторам, приводятся следующие цифры:

- в исследовании А.В. Willis в США (2014) ретроспективно анализировались 665 765 получателей Medicare, имеющих БП, и оказалось, что DBS была проведена 8420 пациентам (приблизительно 1%) [8];
- в международном многоцентровом проспективном обсервационном исследовании «NPF-QII study» (1835 пациентов) системы для нейростимуляции были имплантированы в 22,4% случаев [9].

Показания для DBS постоянно расширяются. Так, группой EARLYSTIM показано, что DBS субталамического ядра привела к уменьшению нейропсихиатрических немоторных флуктуаций и позволила лучше контролировать гипердофаминергическое поведение без существенных неблагоприятных проявлений апатии, депрессии или тревоги по сравнению с оптимальной фармакотерапией [10]. Эти результаты позволили авторам сделать заключение о том, что необходимо изменить фундаментальные установки при отборе пациентов на DBS. Если раньше все типы поведенческих расстройств считались противопоказаниями к хирургическому вмешательству, то сейчас наличие инвалидизирующего гипердофаминергического поведения и нейропсихиатрических немоторных флуктуаций, скорее, следует рассматривать как аргумент в пользу стимуляции субталамического ядра.

В работе А. Hesham и соавт. также анализировались причины отказа от операции [11]. На первом месте были больные с когнитивными нарушениями (32,7%); далее следовала группа, которая, в отличие от нашего исследования, была объединена и включала пациентов либо рано обратившихся, либо имеющих ещё определённое окно для корректировки фармакотерапии (29,5%), 3-е место занимали больные с психическими и поведенческими нарушениями (21,3%). На 4-м месте среди причин отказа от нейрохирургического вмешательства были случаи вторичного/атипичного паркинсонизма (13,1%); 5-е место заняли пациенты с низким ответом на леводопу (11,4%). Авторы исследования выделили отдельно 6-ю группу больных с нереалистичными ожиданиями от операции (9,8%), 7-е место заняли пациенты с преобладанием аксиальных симптомов (6,5%), 8-е — имеющие коморбидные заболевания (6,5%), 9-е — группа с аномальной МРТ (3,2%).

В нашем исследовании при направлении в ЭЦ первое место по частоте причин отказа от операции занимали пациенты, которые являлись возможными кандидатами на DBS в будущем, но не в момент осмотра (29%). При этом группа, которую мы выделили как «неадекватная медикаментозная терапия», включала пациентов, которые имели флуктуации и дискинезии, но имели ещё временное окно для корректировки противопаркинсонической терапии. Этим она отличалась от группы «раннее направление», куда включались пациенты, у которых не требовалось коррекции фармакотерапии.

С тех пор как в 2013 г. были опубликованы результаты исследования EARLYSTIM, в котором на DBS направлялись пациенты с продолжительностью заболевания в среднем 7,5 года и средней длительностью флуктуаций 1,7 года [12], стало ясно, что группа «раннее направление» могла бы быть пересмотрена. При этом в нашем исследовании при направлении в центр DBS из ЭЦ данная причина отказа была на 2-м месте (если исключить группу отказавшихся от операции — 11,1%).

В одной из предыдущих статей [13] мы обсуждали, что количество выделяемых квот на DBS в нашей стране недостаточно, и интеграция такого раннего направления на DBS в условиях дефицита оправдана в случаях, когда пациент, например, трудоспособен. Тем не менее ещё остаётся предметом дискуссий, у каких пациентов потенциальная польза от операции будет выше — у пациента с более или менее тяжёлыми моторными симптомами? Возможно, на этапе центра DBS предпочтение отдавалось пациентам, имеющим более инвалидизирующие симптомы БП. Именно поэтому каждый пациент, которому было отказано на уровне центра DBS по причине раннего направления, активно обсуждался нами с мультидисциплинарной командой центра.

При отборе пациентов на нейрохирургическое лечение необходимо учитывать не только общий стаж заболевания и наличие осложнений дофаминзаместительной терапии, но и возраст пациента. Более пожилой возраст ассоциирован не только с большим риском соматических и интраоперационных осложнений, но и с большей представленностью аксиальных симптомов (постуральные нарушения, застывания при ходьбе, дизартрия) и дефицитностью когнитивных функций, что может ограничивать для таких пациентов улучшение качества жизни после операции в долгосрочной перспективе. В исследовании Н.С. Dafsari с соавт. было показано, что пациенты моложе 59 лет оценивают изменения в своей жизни более значительно и по большему количеству аспектов, чем пациенты старше 60 и 69 лет [14].

Когнитивные нарушения как причина отказа в DBS при направлении в ЭЦ занимали 3-е место. Анализ литературы показывает большое разнообразие используемых нейрокогнитивных шкал для оценки умеренного когнитивного расстройства (УКР) и деменции при БП при отборе на операцию. Нет единой шкалы или теста, которые бы отражали весь профиль когнитивных нарушений при БП. Наиболее часто в исследованиях для общей оценки когнитивных расстройств при скрининге использовались MMSE, MDRS, рейтинговая шкала деменции, в последние годы — MoCA и FAB [15–18].

Недостатки MMSE включают ограниченность тестов, недостаточную чувствительность в отношении УКР и демен-

ции при БП (регуляторные и нейродинамические функции), а также лёгкой когнитивной дисфункции. Кроме того, MMSE не учитывает влияние на показатели возраста и образования [19].

S. Hoops с соавт. (2009) обнаружили, что MoCA обладает большими соответствующими психометрическими свойствами в качестве инструмента скрининга для выявления УКР и деменции при БП, чем MMSE [20]. MDRS также обладает высокой диагностической точностью для исследования когнитивных функций у пациентов с БП, однако для её выполнения требуется больше времени [19].

При оценке когнитивного профиля пациента с БП необходимо учитывать не только суммарные баллы шкал, но и проводить качественный анализ. БП связана с нейродегенеративным процессом, который в большинстве случаев формирует определённый нейропсихологический синдром и часто может приводить к деменции как к крайней степени когнитивного дефицита. Данный синдром является мультидоменным и включает недостаточность регуляторных функций, памяти, внимания, темповых характеристик психических процессов и зрительно-пространственных функций. В случае деменции при БП затрагиваются, как правило, все домены в той или иной степени. Поэтому мультидоменный характер поражения при нейропсихологическом тестировании должен больше настаивать в отношении быстрого развития деменции, чем непосредственные баллы по тестам. Также наличие комплексного нейропсихологического синдрома с распространённым поражением различных когнитивных функций является отрицательным предиктором для возможного улучшения качества жизни прооперированных пациентов [21]. Это важно не только для исключения пациентов с выраженными когнитивными нарушениями, но и для определения тактики выбора структуры-мишени для пациентов с УКР. Более безопасной структурой в отношении возможного влияния на психические функции является внутренний сегмент бледного шара, тогда как стимуляция субталамического ядра, напротив, чаще всего может ухудшать когнитивные функции в долгосрочной перспективе [22].

В нашей работе в первые годы для выявления неподходящих кандидатов использовались MMSE и MDRS; в последующем — шкала MoCA как наиболее удобный скрининговый тест. Кроме того, дополнительно проводились тесты на семантическую и фонематическую речевую активность, зрительную память. Метаанализы результатов влияния DBS различных структур на когнитивный профиль пациента показывают относительно небольшое отрицательное влияние на показатели рабочей памяти, внимания и вербальной беглости (при стимуляции субталамического ядра), однако эти показатели сильно зависят от возраста и предварительного когнитивного статуса пациента [23, 24].

В нашей практике мы рекомендуем проведение MMSE и MoCA как общих скрининговых тестов, дополняющих друг друга, а также, при наличии дополнительного времени на приёме у невролога, проведение FAB [25] и теста рисования часов для прицельного изучения регуляторных и зрительно-пространственных функций.

В большинстве исследований для оценки нейропсихологического профиля больных БП при отборе мультидисципли-

нарной командой используется большая батарея тестов [15], которую при первичном скрининге мы не проводили. На этапе отбора на уровне ЭЦ большая часть пациентов была исключена из кандидатов для оперативного вмешательства по причине наличия деменции или УКР с мультидоменным поражением когнитивных функций и неблагоприятным прогнозом в отношении развития деменции. На уровне центра DBS когнитивные нарушения как причина отсева занимали первое место. Это, возможно, объясняется тем, что MMSE, MoCA и MDRS имеют 65% точности в отношении диагностики УКР при БП [26, 27], и после расширенного нейропсихологического тестирования были выявлены более грубые расстройства в отдельных доменах именно на уровне УКР.

Для определения расстройств настроения пациенты были обследованы с помощью шкалы тревожности Спилберга и шкалы депрессии Гамильтона. В последние годы чаще при скрининге использовался опросник HADS. Меньшая чувствительность и специфичность этого теста для пациентов с БП компенсировалась возможностью быстрого скрининга с оценкой как тревоги, так и депрессии. При выявлении нарушений по HADS или в ходе клинической беседы проводилось более расширенное тестирование. Все эти шкалы и опросник одобрены для использования у пациентов с БП [15].

В исследовании F. Mondolo и соавт. показано, что пороговый балл 10/11 шкалы HADS позволяет определить пациентов с депрессией [28]. Однако подшкала тревожности HADS не позволяет достоверно различить тревогу и депрессию у пациентов с БП [29]. Расстройства настроения распространены при БП и могут значительно уменьшаться с улучшением двигательных симптомов после операции [30]. Остаётся неясным, какой уровень расстройств настроения должен использоваться как абсолютное противопоказание для DBS. В нашем исследовании доля отказа при направлении в ЭЦ по причинам наличия психических расстройств составляла 6,1%, при направлении в центр DBS — 7,9%, что гораздо меньше, чем в исследовании A. Nesham и соавт., где этот показатель составил 21,3% [11].

Импulsивно-компульсивные нарушения и дофаминовый дизрегуляционный синдром не являлись причинами отказа в DBS в связи с тем, что данные по влиянию стимуляции подкорковых структур на их выраженность неоднозначны. Поэтому эта группа пациентов обследовалась отдельно и продолжала наблюдаться и после операции [31].

В последние годы для определения релевантной психопродуктивной симптоматики (галлюцинации, бредовые нарушения, импульсивно-компульсивные расстройства), а также для верификации аффективных нарушений, изменений сна, аппетита, возможного наличия пандинга применяется нейропсихиатрический опросник (Neuropsychiatric Inventory, NPI) [32], который представляет собой структурированное интервью. При выявлении на этапе данного анкетирования какой-либо психопатологии дополнительно привлекался психиатр.

Пациенты с атипичным/вторичным паркинсонизмом, которые были исключены из кандидатов на DBS, составили 8,6%, чаще всего у них диагностировались мультисистемная атрофия и сосудистый паркинсонизм. Известно, что у 10–20% пациентов с мультисистемной атрофией могут

быть асимметричное начало паркинсонизма и положительный ответ на леводопу, а также флуктуации и дискинезии [33]. Эти особенности клинической картины приводили к ошибочному диагнозу БП и неэффективной операции у этой категории пациентов [34].

Отдельно была выделена группа пациентов с низкой реакцией на препараты леводопы (3,2%), однако у них присутствовали другие признаки идиопатической БП, и они не были подозрительны на атипичный паркинсонизм. В исследовании V. Pitz с соавт. анализировался ответ на леводопу у 445 пациентов с патоморфологически подтвержденной БП и оказалось, что у 12,1% пациентов отмечался умеренный ответ, а у 4,6% — ответ отсутствовал или был незначительным [35].

Известно, что хороший ответ на леводопу является предиктором эффективности DBS [36, 37], именно поэтому при отборе пациентов на оперативное вмешательство проводится проба с леводопой, оценивается состояние включения/выключения и разница между показателями UPDRS.

Что считается хорошим ответом на леводопу? До появления критериев БП Международного общества расстройств движений (Movement Disorder Society, MDS) определение «отличного ответа на леводопу» варьировалось. Например, в критериях Банка головного мозга отличным ответом считался ответ от 70 до 100% [38]. Однако в последних критериях MDS хорошим ответом считается ответ, выражающийся в уменьшении количества баллов более чем на 30% III части шкалы UPDRS после приёма леводопы [39].

При направлении в ЭЦ или центр DBS общими неврологами, не имеющими возможности на приёме считать баллы шкалы UPDRS, в критериях MDS прописаны следующие характеристики чёткого отличного положительного ответа: «во время начала терапии пациент вернулся к нормальному или почти нормальному уровню функций».

Первоначальный выраженный ответ на леводопу можно классифицировать как:

- а) заметное улучшение моторных функций с увеличением дозы или заметное ухудшение с уменьшением дозы;
- б) однозначные и заметные моторные флуктуации периода включения и выключения, предсказуемое снижение продолжительности действия [39].

Провокационная (острая) проба с леводопой была описана и регламентирована ещё в критериях Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies (CAPSIT) в 1999 г. при отборе больных для нейрохирургического вмешательства [5]. Она должна проводиться следующим образом: используют обычную или субпороговую утреннюю дозу леводопы либо апоморфина (в странах, где он доступен) после 12-часового перерыва в приёме противопаркинсонических препаратов. Если пациент не переносит такой длительный промежуток отмены препаратов, комитет рекомендует определить максимально допустимую продолжительность вымывания и сохранить этот период для всех последующих оценок. Тест должен вызвать как минимум 33% снижение баллов по II и III частям шкалы UPDRS [40].

Также необходимо учитывать, что шкала MDS-UPDRS, разработанная в 2008 г., имеет некоторые различия в оценке

III части (моторная часть). В последующих исследованиях, анализирующих корреляцию баллов этой шкалы со старой шкалой UPDRS, было показано, что 30% ответ на леводопу по шкале UPDRS эквивалентен 24% улучшению по шкале MDS-UPDRS [41].

В последней публикации G. Saranza и соавт. (2020) чётко описан регламент проведения теста с леводопой: 120% утренней дозы леводопы рекомендуется принять при первичной оценке кандидата на нейрохирургию, при повторной оценке эффективности леводопы можно использовать более высокие дозы (150% и 200% утренней дозы) [37].

В нашей работе при направлении в центр DBS группа с низким ответом была исключена из кандидатов на операцию на этапе ЭЦ. При этом использовалась полуторная доза леводопы. В последние годы в НМИЦ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко чаще используется также полуторная либо, при недостаточном эффекте, двойная доза леводопы, а критерием эффективности считается 50% снижение тяжести двигательных нарушений по III части UPDRS в связи с чёткой корреляцией между выраженностью ответа на леводопу и результатом хирургического лечения [42].

Необходимо иметь в виду, что могут встречаться пациенты БП, которым не удаётся достичь 30% улучшения при приёме однократной дозы леводопы, но у которых есть альтернативные и потенциально эффективные показания для DBS (например, выраженный тремор). Каждый из этих случаев должен быть индивидуально рассмотрен междисциплинарной командой DBS, чтобы определить возможность хирургического лечения и подбора альтернативных вариантов, например, деструктивного вмешательства или фокусированного воздействия ультразвуком [43]. В случае типичной картины БП без преобладания аксиальных нарушений или других признаков атипичного паркинсонизма и низким ответом на леводопу целесообразно рекомендовать пациентам дополнительное подтверждение диагноза при помощи нейровизуализационных методик — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с переносчиком дофамина или позитронно-эмиссионной томографии с флуородопой, при их недоступности — транскраниальную доплерографию чёрной субстанции.

В данном исследовании мы выделили отдельную группу с леводопа- нечувствительными симптомами (4,8%), в которую включили пациентов БП, преимущественно с тяжёлыми аксиальными симптомами (грубая постуральная неустойчивость, нарушения речи, глотания, застывания), а также пациентов с выраженными вегетативными нарушениями (гиперактивный мочевой пузырь, ортостатическая гипотензия, запоры), которые также вследствие ошибочного понимания показаний к операции направлялись на нейрохирургическое лечение. Количество таких пациентов было сопоставимо с исследованием A. Nesham и соавт. (6,5%) [11].

Наличие сопутствующих инвалидирующих заболеваний, которые могут влиять на выживаемость и качество жизни пациентов, являлось противопоказанием у 7,4% больных БП, что сопоставимо с другими исследованиями [12, 44, 45]. Чаще всего причиной были онкологические заболевания с метастазированием, декомпенсированная сердечная недостаточность и неконтролируемая, рефрактерная

к лечению артериальная гипертензия, а также перенесённый геморрагический инсульт.

Интересные данные появляются относительно имплантации водителя ритма при заболеваниях сердца у пациентов, которые уже имеют систему DBS, и наоборот, случаи проведения DBS у пациента с водителем ритма. Несмотря на то, что ранее это являлось противопоказанием к DBS, последние работы не выявили неблагоприятных взаимодействий между системами [46–49], тем не менее следует учитывать возможность неблагоприятного влияния одного устройства на другое. И хотя временное отключение стимуляции головного мозга вряд ли сразу приведёт к тяжёлым последствиям, выключение кардиостимулятора может вызвать обморок и внезапную сердечную смерть.

M.Elliott с соавторами рекомендуют запрограммировать оба устройства на биполярную конфигурацию, обеспечить достаточное расстояние между генераторами DBS и кардиологическими устройствами (на противоположных сторонах на расстоянии не менее 20 см); а также устанавливать DBS на минимальную частоту 60 Гц. Таким образом, кардиологические устройства можно безопасно имплантировать пациентам, получающим глубокую стимуляцию мозга, при условии соблюдения определённых мер предосторожности [50].

В исследовании A. Hesham и соавт. была выделена группа больных БП с нереалистичными ожиданиями от хирургического вмешательства (9,8%), которые получили отказ в операции [11]. В нашей практике также встречались такие пациенты, однако мы не выделяли их в отдельную группу. Как правило, после разъяснения всех плюсов и минусов оперативного вмешательства они направлялись в центр DBS, где с ними работала междисциплинарная команда.

В нашей группе наблюдения отмечался высокий процент воздержавшихся от операции пациентов (39,7%), часть из которых в дальнейшем всё-таки была прооперирована. Беспокойство, связанное с нейрохирургической процедурой, приводит к отказу от лечения у 56,8% подходящих кандидатов (данные CARE Monitor study) [51]. В исследовании, проведённом в Швеции, было показано, что пациенты с умеренно выраженной БП, которые могли быть потенциальными кандидатами на DBS, хорошо были информированы о плюсах и минусах этого метода лечения. Но они не были готовы воспринять новую концепцию «ранней DBS» и рассматривали операцию как средство, которое следует использовать в качестве последнего этапа лечения, когда все другие варианты исчерпаны [52]. В связи с этим становится понятно, что при отборе пациентов на операцию необходима образовательная психологическая работа как с больными, так и с членами их семей. В связи с этим в некоторых центрах в мире существуют психологи, которые дополнительно участвуют в подготовке пациента к оперативному лечению.

Список источников

1. Okun M.S., Tagliati M., Pourfar M. et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1250–1255. DOI: 10.1001/archneur.62.8.noc40425. PMID: 15956104.

Заключение

Таким образом, первичный скрининг больных БП, направленных в ЭЦ, привёл к уменьшению доли неподходящих кандидатов, направленных в центр DBS, которые имели чёткие противопоказания к операции (структурные изменения на МРТ головного мозга, тяжёлые коморбидные заболевания, атипичный/вторичный паркинсонизм, низкий ответ на леводопу, выраженные когнитивные и психические нарушения), а также тех пациентов, которых ещё рано оперировать.

В отношении DBS существует понятие «окно терапевтических возможностей», которое означает, что задержка в направлении пациента может привести к упущенным возможностям.

При отборе пациентов удобно для дальнейшей оценки в динамике использовать разделение пациентов на три группы:

- подходящие кандидаты;
- неподходящие кандидаты;
- пациент требует дальнейшей оценки в динамике.

Разработка удобного быстрого инструмента скрининга для невролога является важной задачей. По данным международной литературы, в настоящее время существуют только два подобных инструмента — Флоридский хирургический опросник по болезни Паркинсона (FLASQ-PD) [2], который недавно был валидизирован в Китае [53], и разработанная компьютерная программа «Stimulus» [7]. Показано, что у пациентов, прошедших скрининг с помощью этого инструмента и направленных в центр DBS, показатель приемлемости для операции составляет 77%. Этот показатель значительно выше, чем у пациентов, которых отправляли неврологи без соответствующего инструмента (48%) [54]. В настоящее время появляются работы по использованию более объективных инструментов, отражающих тяжесть моторных симптомов, например, носимых большим датчиков движения [55]. Однако пока это скорее научные работы в рамках специализированных центров.

Для неврологов-паркинсологов, которые проводят отбор пациентов с БП для направления в центры DBS, также должно быть выделено дополнительное время приёма. Такие пациенты требуют более пристального сбора анамнеза, включающего как моторные, так и немоторные аспекты заболевания, осмотра по шкале UPDRS в OFF- и ON-медикаментозных состояниях, проведения нейропсихологического скрининга и анкетирования с использованием психологических тестов (шкалы депрессии и тревоги, выявление импульсивно-компульсивных нарушений и т.д.).

Расширенное обследование на этом этапе сокращает поток нерелевантных пациентов, направляемых в центр DBS, и позволяет проводить отбор более эффективно, что увеличивает доступность более раннего получения нейрохирургического лечения.

References

1. Okun M.S., Tagliati M., Pourfar M. et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1250–1255. DOI: 10.1001/archneur.62.8.noc40425. PMID: 15956104.

2. Okun M.S., Fernandez H.H., Pedraza O. et al. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology*. 2004;63(1):161–163. DOI: 10.1212/01.wnl.0000133122.14824.25. PMID: 15249630.
3. Morgante L., Morgante F., Moro E. et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:528–531. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2006.12.013. PMID: 17347021
4. Pal G.D., Persinger V., Bernard B. et al. The Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD): tolerability of preoperative neuropsychological testing for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2(4):379–383. DOI: 10.1002/mdc3.12213. PMID: 30363547.
5. Defer G.L., Widner H., Marié R.M. et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*. 1999;14:572–584. DOI: 10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c. PMID: 10435493.
6. Okun M.S., Rodriguez R.L., Mikos A. et al. Deep brain stimulation and the role of the neuropsychologist. *Clin Neuropsychol*. 2007;21:162–189. DOI: 10.1080/13825580601025940. PMID: 17366283.
7. Moro E., Allert N., Eleopra R. et al. A decision tool to support appropriate referral for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009;256(1):83–88. DOI: 10.1007/s00415-009-0069-1. PMID: 19221846.
8. Willis A.W., Schootman M., Kung N. et al. Disparities in deep brain stimulation surgery among insured elders with Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(2):163–171. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000974. PMID: 25349276.
9. Hassan A., Wu S.S., Schmidt P. et al. What are the issues facing Parkinson's disease patients at ten years of disease and beyond? Data from the NPF-QII study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(Suppl 3):S10–S14. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2012.06.014. PMID: 22776044.
10. Lhommée E., Wojtecki L., Czernecki V. et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):223–231. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30035-8. PMID: 29452685.
11. Hesham A., Mehanna R., Machado A. et al. Comprehensive, multidisciplinary deep brain stimulation screening for Parkinson patients: no room for "short cuts". *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1(4):336–341. DOI: 10.1002/mdc3.12090. PMID: 30363983.
12. Schuepbach W.M., Rau J., Knudsen K. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158. PMID: 23406026.
13. Томский А.А., Бриль Е.В., Гамалея А.А. и др. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(4):10–15. DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.2.
14. Dafsari H.S., Reker P., Stalinski L. et al. Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord*. 2018;33(1):99–107. DOI: 10.1002/mds.27222. PMID: 29150860.
15. Romann A.J., Dornelles S., Maineri N.L. et al. Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation. *Dement Neuropsychol*. 2012;6(1):2–11. DOI: 10.1590/S1980-57642012DN06010002. PMID: 29213766.
16. Barbosa E.N.B.E., Charchat-Fichman H. Systematic review of neuropsychological instruments used in subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Dement Neuropsychol*. 2019;13(2):162–171. DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-020004. PMID: 31285790.
17. Fengler S., Kessler J., Timmermann L. et al. Screening for cognitive impairment in Parkinson's disease: improving the diagnostic utility of the MoCA through subtest weighting. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159318. Doi: 10.1371/journal.pone.0159318. PMID: 27437705.
18. Nazem S., Siderowf A.D., Duda J.E. et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):304–308. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x. PMID: 19170786.
19. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М., 2014. 192 с.
20. Hoops S., Nazem S., Siderowf A.D. et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(21):1738–1745. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b47. PMID: 19933974.
21. Rothlind J.C., York M.K., Carlson K. et al. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(6):622–629. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308119. PMID: 25185211.
22. Rughani A., Schwab J.M., Sidiropoulos C. et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep brain stimulation for the treatment of patients with Parkinson's disease: executive summary. *Neurosurgery*. 2018;82(6):753–756. DOI: 10.1093/neuros/nyy037. PMID: 29538685.
2. Okun M.S., Fernandez H.H., Pedraza O. et al. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology*. 2004;63(1):161–163. DOI: 10.1212/01.wnl.0000133122.14824.25. PMID: 15249630.
3. Morgante L., Morgante F., Moro E. et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:528–531. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2006.12.013. PMID: 17347021
4. Pal G.D., Persinger V., Bernard B. et al. The Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD): tolerability of preoperative neuropsychological testing for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2(4):379–383. DOI: 10.1002/mdc3.12213. PMID: 30363547.
5. Defer G.L., Widner H., Marié R.M. et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*. 1999;14:572–584. DOI: 10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c. PMID: 10435493.
6. Okun M.S., Rodriguez R.L., Mikos A. et al. Deep brain stimulation and the role of the neuropsychologist. *Clin Neuropsychol*. 2007;21:162–189. DOI: 10.1080/13825580601025940. PMID: 17366283.
7. Moro E., Allert N., Eleopra R. et al. A decision tool to support appropriate referral for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009;256(1):83–88. DOI: 10.1007/s00415-009-0069-1. PMID: 19221846.
8. Willis A.W., Schootman M., Kung N. et al. Disparities in deep brain stimulation surgery among insured elders with Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(2):163–171. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000974. PMID: 25349276.
9. Hassan A., Wu S.S., Schmidt P. et al. What are the issues facing Parkinson's disease patients at ten years of disease and beyond? Data from the NPF-QII study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(Suppl 3):S10–S14. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2012.06.014. PMID: 22776044.
10. Lhommée E., Wojtecki L., Czernecki V. et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):223–231. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30035-8. PMID: 29452685.
11. Hesham A., Mehanna R., Machado A. et al. Comprehensive, multidisciplinary deep brain stimulation screening for Parkinson patients: no room for "short cuts". *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1(4):336–341. DOI: 10.1002/mdc3.12090. PMID: 30363983.
12. Schuepbach W.M., Rau J., Knudsen K. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158. PMID: 23406026.
13. Tomskiy A.A., Bril' E.V., Gamaleya A.A. Functional neurosurgery in Parkinson's disease in Russia. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019;13(4):10–15. DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.2. (In Russ.)
14. Dafsari H.S., Reker P., Stalinski L. et al. Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord*. 2018;33(1):99–107. DOI: 10.1002/mds.27222. PMID: 29150860.
15. Romann A.J., Dornelles S., Maineri N.L. et al. Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation. *Dement Neuropsychol*. 2012;6(1):2–11. DOI: 10.1590/S1980-57642012DN06010002. PMID: 29213766.
16. Barbosa E.N.B.E., Charchat-Fichman H. Systematic review of neuropsychological instruments used in subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Dement Neuropsychol*. 2019;13(2):162–171. DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-020004. PMID: 31285790.
17. Fengler S., Kessler J., Timmermann L. et al. Screening for cognitive impairment in Parkinson's disease: improving the diagnostic utility of the MoCA through subtest weighting. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159318. Doi: 10.1371/journal.pone.0159318. PMID: 27437705.
18. Nazem S., Siderowf A.D., Duda J.E. et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):304–308. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x. PMID: 19170786.
19. Levin O.S. [Algorithms for the diagnosis and treatment of dementia]. Moscow, 2014. 192 p. (In Russ.)
20. Hoops S., Nazem S., Siderowf A.D. et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(21):1738–1745. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b47. PMID: 19933974.
21. Rothlind J.C., York M.K., Carlson K. et al. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(6):622–629. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308119. PMID: 25185211.
22. Rughani A., Schwab J.M., Sidiropoulos C. et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep brain stimulation for the treatment of patients with Parkinson's disease: executive summary. *Neurosurgery*. 2018;82(6):753–756. DOI: 10.1093/neuros/nyy037. PMID: 29538685.

23. Smeding H.M., Speelman J.D., Koning-Haanstra M. et al. Neuro-psychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology*. 2006;66(12):1830–1836. DOI: 10.1212/01.wnl.0000234881.77830.66. PMID: 16801645.
24. Funkiewiez A., Ardouin C., Caputo E. et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):834–839. DOI: 10.1136/jnnp.2002.009803. PMID: 15145995.
25. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–1626. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621. PMID: 11113214.
26. Chou K.L., Lenhart A., Koeppe R.A. et al. Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(10):1076–1080. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.07.008. PMID: 25085750.
27. Wyman-Chick K.A., Martin P.K., Barrett M.J. et al. Diagnostic accuracy and confidence in the clinical detection of cognitive impairment in early-stage Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2017;30(3):178–183. DOI: 10.1177/0891988717701001. PMID: 28351200.
28. Mondolo F., Jahanshahi M., Grana A. et al. The validity of the hospital anxiety and depression scale and the geriatric depression scale in Parkinson's disease. *Behav. Neurol*. 2006;17(2):109–115. DOI: 10.1155/2006/136945. PMID: 16873922.
29. Leentjens A.F.G., Lousberg R., Verhey F.R.J. The psychometric properties of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatrica*. 2001;13(4):83–85.
30. Accolla E.A., Pollo C. Mood effects after deep brain stimulation for Parkinson's disease: an update. *Front Neurol*. 2019;10:617. DOI: 10.3389/fneur.2019.00617. PMID: 31258509.
31. Омарова С.М., Федорова Н.В., Томский А.А. и др. Синдром дофаминовой дисрегуляции и хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):27–32. DOI: 10.17116/jnevro201711712127-32.
32. Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *J Neurol*. 1994;44(12):2308–2314. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308. PMID: 7991117.
33. Gilman S., Low P.A., Quinn N. et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1999;163(1):94–98. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00304-9. PMID: 10223419.
34. Thavanesan N., Gillies M., Farrell M. et al. Deep brain stimulation in multiple system atrophy mimicking idiopathic Parkinson's disease. *Case Rep Neurol*. 2014;6(3):232–237. DOI: 10.1159/000368571. PMID: 25473395.
35. Pitz V., Malek N., Tobias E.S. et al. The levodopa response varies in pathologically confirmed Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(2):218–222. DOI: 10.1002/mdc3.12885. PMID: 32071945.
36. Machado A.G., Deogaonkar M., Cooper S. Deep brain stimulation for movement disorders: patient selection and technical options. *Cleveland Clin J Med*. 2012;9(Suppl S2):S19–S24. DOI: 10.3949/ccjm.79.s2a.04. PMID: 22761265.
37. Saranza G., Lang A.E. Levodopa challenge test: Indications, protocol, and guide. *J Neurol*. 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-09810-7. PMID: 32333167.
38. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181–184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181. PMID: 1564476.
39. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
40. Benabid A.L., Benazzouz A., Hoffmann D. et al. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord*. 1998;13(Suppl S3):119–125. DOI: 10.1002/mds.870131321. PMID: 9827607.
41. Merello M., Gerschovich E.R., Ballesteros D., Cerquetti D. Correlation between the Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease rating scale (MDS-UPDRS) and the Unified Parkinson's Disease rating scale (UPDRS) during L-dopa acute challenge. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(9):705–707. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.002. PMID: 21784692.
42. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D.N. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S290–S304. DOI: 10.1002/mds.20962. PMID: 16892449.
43. Morishita T., Rahman M., Foote K.D. et al. DBS candidates that fall short on a levodopa challenge test: alternative and important indications. *Neurologist*. 2011;17(5):263–268. DOI: 10.1097/NRL.0b013e31822d1069. PMID: 21881468.
44. Katz M., Kilbane C., Rosengard J. et al. Referring patients for deep brain stimulation: an improving practice. *Arch Neurol*. 2011;68(8):1027–1032. DOI: 10.1001/archneurol.2011.151. PMID: 21825238.
45. Lopiano L., Rizzone M., Bergamasco B. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):167–70. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00008-4. PMID: 11897249.
46. Ooi Y., Falowski S., Wang D. et al. Simultaneous use of neurostimulators in patients with a preexisting cardiovascular implantable electronic device. *Neuromodulation*. 2010;14(1):20–26. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2010.00314.x. PMID: 21992157.
23. Smeding H.M., Speelman J.D., Koning-Haanstra M. et al. Neuro-psychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology*. 2006;66(12):1830–1836. DOI: 10.1212/01.wnl.0000234881.77830.66. PMID: 16801645.
24. Funkiewiez A., Ardouin C., Caputo E. et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):834–839. DOI: 10.1136/jnnp.2002.009803. PMID: 15145995.
25. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–1626. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621. PMID: 11113214.
26. Chou K.L., Lenhart A., Koeppe R.A. et al. Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(10):1076–1080. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.07.008. PMID: 25085750.
27. Wyman-Chick K.A., Martin P.K., Barrett M.J. et al. Diagnostic accuracy and confidence in the clinical detection of cognitive impairment in early-stage Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2017;30(3):178–183. DOI: 10.1177/0891988717701001. PMID: 28351200.
28. Mondolo F., Jahanshahi M., Grana A. et al. The validity of the hospital anxiety and depression scale and the geriatric depression scale in Parkinson's disease. *Behav. Neurol*. 2006;17(2):109–115. DOI: 10.1155/2006/136945. PMID: 16873922.
29. Leentjens A.F.G., Lousberg R., Verhey F.R.J. The psychometric properties of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatrica*. 2001;13(4):83–85.
30. Accolla E.A., Pollo C. Mood effects after deep brain stimulation for Parkinson's disease: an update. *Front Neurol*. 2019;10:617. DOI: 10.3389/fneur.2019.00617. PMID: 31258509.
31. Omarova S.M., Fedorova N.V., Tomskiy A.A. et al. Синдром дофаминовой дисрегуляции и хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):27–32. DOI: 10.17116/jnevro201711712127-32. (In Russ.)
32. Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *J Neurol*. 1994;44(12):2308–2314. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308. PMID: 7991117.
33. Gilman S., Low P.A., Quinn N. et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1999;163(1):94–98. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00304-9. PMID: 10223419.
34. Thavanesan N., Gillies M., Farrell M. et al. Deep brain stimulation in multiple system atrophy mimicking idiopathic Parkinson's disease. *Case Rep Neurol*. 2014;6(3):232–237. DOI: 10.1159/000368571. PMID: 25473395.
35. Pitz V., Malek N., Tobias E.S. et al. The levodopa response varies in pathologically confirmed Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(2):218–222. DOI: 10.1002/mdc3.12885. PMID: 32071945.
36. Machado A.G., Deogaonkar M., Cooper S. Deep brain stimulation for movement disorders: patient selection and technical options. *Cleveland Clin J Med*. 2012;9(Suppl S2):S19–S24. DOI: 10.3949/ccjm.79.s2a.04. PMID: 22761265.
37. Saranza G., Lang A.E. Levodopa challenge test: Indications, protocol, and guide. *J Neurol*. 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-09810-7. PMID: 32333167.
38. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181–184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181. PMID: 1564476.
39. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
40. Benabid A.L., Benazzouz A., Hoffmann D. et al. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord*. 1998;13(Suppl S3):119–125. DOI: 10.1002/mds.870131321. PMID: 9827607.
41. Merello M., Gerschovich E.R., Ballesteros D., Cerquetti D. Correlation between the Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease rating scale (MDS-UPDRS) and the Unified Parkinson's Disease rating scale (UPDRS) during L-dopa acute challenge. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(9):705–707. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.002. PMID: 21784692.
42. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D.N. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S290–S304. DOI: 10.1002/mds.20962. PMID: 16892449.
43. Morishita T., Rahman M., Foote K.D. et al. DBS candidates that fall short on a levodopa challenge test: alternative and important indications. *Neurologist*. 2011;17(5):263–268. DOI: 10.1097/NRL.0b013e31822d1069. PMID: 21881468.
44. Katz M., Kilbane C., Rosengard J. et al. Referring patients for deep brain stimulation: an improving practice. *Arch Neurol*. 2011;68(8):1027–1032. DOI: 10.1001/archneurol.2011.151. PMID: 21825238.
45. Lopiano L., Rizzone M., Bergamasco B. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):167–70. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00008-4. PMID: 11897249.
46. Ooi Y., Falowski S., Wang D. et al. Simultaneous use of neurostimulators in patients with a preexisting cardiovascular implantable electronic device. *Neuromodulation*. 2010;14(1):20–26. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2010.00314.x. PMID: 21992157.

47. Capelle H., Simpson R.K.Jr., Kronenbuerger M. et al. Long-term deep brain stimulation in elderly patients with cardiac pacemakers. *J Neurosurgery*. 2005;102(1):53–59. DOI: 10.3171/jns.2005.102.1.0053. PMID: 15658096.
48. Ozben B., Bilge A., Yilmaz E., Adalet K. Implantation of a permanent pacemaker in a patient with severe Parkinson's disease and a preexisting bilateral deep brain stimulator. *Int Heart J*. 2006;47(5):803–810. DOI: 10.1536/ihj.47.803. PMID: 17106151.
49. Ashino S., Watanabe I., Okumura Y. et al. Implantation of a pacemaker in a patient with severe Parkinson's disease and a pre-existing bilateral deep brain stimulator. *Europace*. 2009;11(6):834–835. DOI: 10.1093/europace/eup117. PMID: 19447809.
50. Elliott M., Momin S., Fiddes B. et al. Pacemaker and defibrillator implantation and programming in patients with deep brain stimulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(2):138–142. DOI: 10.15420/aer.2018.63.2. PMID: 31114689.
51. Dinkelbach L., Möller B., Witt K. et al. How to improve patient education on deep brain stimulation in Parkinson's disease: the CARE Monitor study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):36. DOI: 10.1186/s12883-017-0820-7. PMID: 28222691.
52. Mathers J., Rick C., Jenkinson C. et al. Patients' experiences of deep brain stimulation for Parkinson's disease: a qualitative systematic review and synthesis. *BMJ Open*. 2016;6(6):e011525. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011525. PMID: 27338883.
53. Wang T., Zhang Y., Pan Y. et al. Development and initial validation of the Chinese version of the Florida Surgical Questionnaire for Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:8811435. DOI: 10.1155/2020/8811435. PMID: 33381295.
54. Wächter T., Mínguez-Castellanos A., Valldeoriola F. et al. A tool to improve pre-selection for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(4):641–646. DOI: 10.1007/s00415-010-5814-y. PMID: 21088849.
55. Khodakarami H., Farzanehfar P., Horne M. The use of data from the Parkinson's KinetiGraph to identify potential candidates for device assisted therapies. *Sensors (Basel)*. 2019;19(10):2241. DOI 10.3390/s19102241. PMID: 31096576.
47. Capelle H., Simpson R.K.Jr., Kronenbuerger M. et al. Long-term deep brain stimulation in elderly patients with cardiac pacemakers. *J Neurosurgery*. 2005;102(1):53–59. DOI: 10.3171/jns.2005.102.1.0053. PMID: 15658096.
48. Ozben B., Bilge A., Yilmaz E., Adalet K. Implantation of a permanent pacemaker in a patient with severe Parkinson's disease and a preexisting bilateral deep brain stimulator. *Int Heart J*. 2006;47(5):803–810. DOI: 10.1536/ihj.47.803. PMID: 17106151.
49. Ashino S., Watanabe I., Okumura Y. et al. Implantation of a pacemaker in a patient with severe Parkinson's disease and a pre-existing bilateral deep brain stimulator. *Europace*. 2009;11(6):834–835. DOI: 10.1093/europace/eup117. PMID: 19447809.
50. Elliott M., Momin S., Fiddes B. et al. Pacemaker and defibrillator implantation and programming in patients with deep brain stimulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(2):138–142. DOI: 10.15420/aer.2018.63.2. PMID: 31114689.
51. Dinkelbach L., Möller B., Witt K. et al. How to improve patient education on deep brain stimulation in Parkinson's disease: the CARE Monitor study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):36. DOI: 10.1186/s12883-017-0820-7. PMID: 28222691.
52. Mathers J., Rick C., Jenkinson C. et al. Patients' experiences of deep brain stimulation for Parkinson's disease: a qualitative systematic review and synthesis. *BMJ Open*. 2016;6(6):e011525. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011525. PMID: 27338883.
53. Wang T., Zhang Y., Pan Y. et al. Development and initial validation of the Chinese version of the Florida Surgical Questionnaire for Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:8811435. DOI: 10.1155/2020/8811435. PMID: 33381295.
54. Wächter T., Mínguez-Castellanos A., Valldeoriola F. et al. A tool to improve pre-selection for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(4):641–646. DOI: 10.1007/s00415-010-5814-y. PMID: 21088849.
55. Khodakarami H., Farzanehfar P., Horne M. The use of data from the Parkinson's KinetiGraph to identify potential candidates for device assisted therapies. *Sensors (Basel)*. 2019;19(10):2241. DOI 10.3390/s19102241. PMID: 31096576.

Информация об авторах

Бриль Екатерина Витальевна — к.м.н., доц. каф. неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, рук. Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-6524-4490

Томский Алексей Алексеевич — к.м.н., рук. группы функциональной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-2120-0146

Поддубская Анна Александровна — нейропсихолог группы функциональной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-5776-3442

Гамалея Анна Александровна — врач-невролог группы функциональной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-6412-8148

Федорова Наталья Владимировна — д.м.н., проф. каф. неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-2168-2138

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Ekaterina V. Bril' — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia; Head, Federal Neurological Center for Extrapyramidal Diseases and Mental Health, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
Aleksey A. Tomskiy — Cand. Sci. (Med.), Head, Group of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-2120-0146

Anna A. Poddubskaya — neuropsychologist, neurologist, Group of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-5776-3442

Anna A. Gamaleyeva — neurologist, Group of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-6412-8148

Natalya V. Fedorova — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-2168-2138

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Феномен когнитивно-моторного разобщения среди пациентов с хроническими нарушениями сознания: литературный обзор

В.А. Белкин¹, К.А. Ильина², Ю.В. Рябинкина²

¹ООО «Клиника Института мозга», Березовский, Свердловская область, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

К хроническим нарушениям сознания относится ряд состояний, значительно различающихся как по клинической, так и по нейрофизиологической картине. С развитием медицинских технологий дифференциальная диагностика нарушений сознания выходит за рамки чисто клинической работы. Тем не менее все виды нарушений сознания объединяет выраженная в разной степени диссоциация между бодрствованием, познавательной и двигательной активностью. За внешним сходством и минимальным разнообразием клинических проявлений у ареактивных пациентов могут скрываться различные морфофункциональные варианты такого состояния. В частности, применение методик, основанных на электроэнцефалографии и функциональной магнитно-резонансной томографии, позволяет выявлять наличие скрытого сознания у некоторых клинически ареактивных пациентов. По разным оценкам, частота такого явления составляет 5–15%. Частным случаем скрытого сознания является когнитивно-моторное разобщение (КМР), определяемое как зафиксированная при помощи нейрофизиологических методик активация моторных центров коры в ответ на соответствующую инструкцию осуществить движение без видимой его реализации. Ряд исследователей предполагают, что выявление КМР указывает на более благоприятный прогноз для последующего восстановления сознания, нежели его отсутствие. Цель данного обзора — рассмотреть феномен КМР и его потенциальное значение для исходов у пациентов с хроническим нарушением сознания.

Ключевые слова: хронические нарушения сознания; вегетативное состояние; синдром ареактивного бодрствования; когнитивно-моторное разобщение

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

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

Адрес для корреспонденции: 623702, Свердловская область, Берёзовский, ул. Шиловская, д. 28, корп. 6. ООО «Клиника Института мозга». E-mail: vbelkin@neuro-ural.ru. Белкин В.А.

Для цитирования: Белкин В.А., Ильина К.А., Рябинкина Ю.В. Феномен когнитивно-моторного разобщения среди пациентов с хроническими нарушениями сознания: литературный обзор. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(3): 54–61.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.6>

Поступила 26.03.2020 / Принята в печать 25.08.2020

Cognitive motor dissociation in patients with chronic disorders of consciousness: a literature review

Vladimir A. Belkin¹, Kseniya A. Ilina², Yulia V. Ryabinkina²

¹Clinical Institute of the Brain, Berezovsky, Sverdlovsk Region, Russia;

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Chronic disorders of consciousness include several conditions that differ significantly in both clinical and neurophysiological features. As medical technology continues to develop, the differential diagnosis of disorders of consciousness extends beyond purely clinical work. Nevertheless, all types of consciousness disorders are united by varying degrees of dissociation between wakefulness, cognitive and motor activity. The external similarity and minimal differences in clinical symptoms in unresponsive patients may hide different morphofunctional variants of this condition. In particular, use of electroencephalography and functional magnetic resonance imaging techniques allows us to detect covert consciousness in some clinically unresponsive patients. Based on various estimates, this phenomenon occurs in 5–15% of all cases. A special instance of covert consciousness is cognitive motor dissociation (CMD), defined as activation of cortical motor centers, recorded using neurophysiological techniques, in response to a corresponding instruction to perform a movement without its visible performance. Some researchers believe that detection of CMD indicates a more favourable prognosis for the subsequent restoration of consciousness, rather than its absence. The aim of this review is to examine CMD and its potential significance for outcomes in patients with chronic disorders of consciousness.

Keywords: chronic disorders of consciousness; vegetative state; unresponsive wakefulness syndrome; cognitive motor dissociation

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

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

For correspondence: 623702, Berezovsky, Sverdlovsk Region, Russia, Shilovsky str., 28. build. 6. Clinical Institute of the Brain.
E-mail: vbelkin@neuro-ural.ru. Belkin V.A.

For citation: Belkin V.A., Ilna K.A., Ryabinkina Yu.V. [Cognitive motor dissociation in patients with chronic disorders of consciousness: a literature review]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021;15(3): 54–61. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.6>

Received 26.03.2020 / Accepted 25.08.2020

Эволюция представлений о нарушениях сознания

Попытки создать единую классификацию нарушений сознания не обходятся без разногласий и противоречий на всём протяжении изучения данного вопроса. К настоящему моменту продолжают споры по поводу терминологии и методологии, используемой для установления диагноза [1, 2]. Сложности создания классификации связаны с отсутствием последовательности в использовании терминологии, недостаточным уровнем знаний об описываемых явлениях, неадекватным использованием мультимодальных диагностических протоколов, которые могли бы позволить проводить более точную дифференциальную диагностику сознания как динамически меняющегося явления с учётом клинических и инструментальных данных.

До 1990-х гг. набор определений для проведения дифференциальной диагностики и обозначения форм хронических нарушений сознания (ХНС) был весьма ограничен. Диагнозы выставлялись без учёта явных различий в поведенческих и клинических особенностях пациентов.

Номенклатура ХНС продолжает развиваться, и в последние 15 лет в терминологию был внесён ряд изменений. Даже с учётом нынешнего уровня понимания сложности диагностики нарушений сознания и прогнозирования исходов продолжают споры о том, какие категории должны быть включены в классификацию [3]. Двумя ключевыми нововведениями последних 20 лет были разработка критериев состояния минимального сознания (СМС) [4] и введение альтернативного, не носящего негативную окраску, термина для вегетативного состояния (ВС) — синдрома ареактивного бодрствования (САБ) [5]. Понятие САБ пока остаётся в стадии принятия [6] нейробиологическим сообществом, что, очевидно, обусловлено тем, что термин ВС успел прочно укорениться в нейрохирургической и неврологической литературе и практике [3]. Новизной термина САБ является замещение «состояния» на «синдром». Кроме того, САБ, по сути, объединяет в себе такие старые термины, как «бодрствующая кома» и «апатический синдром». Понятие СМС получило дальнейшее развитие. Впоследствии для более точной дифференцировки клинических особенностей в рамках этой категории были выделены две подгруппы: СМС– и СМС+ [7].

Неверные представления и толкование терминологии продолжают быть основным препятствием для профессиональной и исследовательской деятельности в отношении пациентов с ХНС. Оптимизация использования и применения терминологии ХНС обусловлена распространением клинических рекомендаций, некоторые из которых были направлены на решение данных проблем и содержат конкретные предложения [3, 8]. Тем не менее сохраняется несогласованность и/или некорректное применение таких терминов, как «персистирующее» и «перманентное» ВС,

кома, акинетический мутизм, СМС и синдром запертого человека (СЗЧ). Недостаточная информированность профессионального медицинского сообщества о выделении новых форм ХНС и незнание соответствующей терминологии могут приводить к неверной оценке уровня сознания пациента и дальнейшему выбору ошибочной тактики лечения.

Целью данного обзора является повышение осведомлённости неврологического сообщества о существовании феномена когнитивно-моторного разобщения (КМР) и его потенциального значения для исходов у пациентов с ХНС.

Проблема диссоциации клинических и инструментальных признаков сознания. Понятие когнитивно-моторного разобщения

Классическим и достаточно изученным примером диссоциации между высоким уровнем когнитивных функций и дефицитом их внешних проявлений является СЗЧ, который не относится к ХНС, но может быть ошибочно расценён как таковое по причине затруднённого контакта с пациентом. СЗЧ представляет собой комплекс неврологических нарушений, включающих в себя тетраплегию и оролингвальный паралич за счёт тяжёлого поражения вентральных отделов варолиева моста. Такой пациент доступен контакту только за счёт вертикальных движений глазных яблок и смыкания век. В случае протяжённого поражения, распространяющегося на весь варолиев мост до уровня среднего мозга, может отмечаться «тотальный» СЗЧ с полным окуломоторным параличом, препятствующим какому-либо функциональному контакту с пациентом [9]. Пациенты с тотальным СЗЧ с большой вероятностью могут быть неверно расценены как пациенты с ХНС. В то же время результаты исследований «скрытого сознания» с применением активных парадигм под контролем нейрофизиологических методов [10] показывают, что частота встречаемости пациентов с сохранённым сознанием, имеющих диагноз ВС/САБ, составляет 5–15% [11]. Сложность осуществления коммуникации с такими пациентами, для которой требуется сочетание клинической оценки с функциональной нейровизуализацией, сопоставима с диагностикой тотального СЗЧ [12].

Развитие такого понятия, как «скрытое сознание», выявляемое у пациентов в ВС/САБ с использованием активных парадигм, начало которому было положено работой А.М. Owen и соавт. [13], значительно повлияло на представления о границах между ВС/САБ и СМС. Для обнаружения признаков сознания у таких пациентов использовались нейрофизиологические методики, не предполагающие наличия непосредственного двигательного ответа: функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и электроэнцефалография (ЭЭГ) [14]. При этом в ходе исследования пациенту давалась инструкция осуществить

движение, в частности, попытаться совершить отведение руки назад и затем резко вперед, будто ударяя ракеткой по теннисному мячу. Если при этом отмечалась активация моторных центров, такие данные расценивались как доказательство имеющегося скрытого понимания и попытки выполнения инструкции, т.е. сохранности сложных когнитивных процессов, указывающих на возможное наличие сознания.

Большой интерес исследователей вызывает морфологический субстрат «скрытого сознания»: повреждение каких структур составляет физиологическую основу данного синдрома? Важным вкладом в изучение этого вопроса стала работа D. Fernández-Espejo и соавт., опубликованная в 2015 г. [15], в которой авторы, учитывая имеющиеся данные о связях между таламусом и моторными зонами коры [16], вкпе с предполагаемой ролью таламуса в двигательном контроле, предположили, что дисфункция в моторной таламокортикальной цепи объясняет отсутствие произвольных движений у пациентов со скрытым сознанием. Основываясь на сопоставлении анализа данных фМРТ и диффузионно-тензорной МРТ пациентов с ХНС и здоровых добровольцев, авторы выдвинули гипотезу, что структурное повреждение кортикоталамических волокон нарушает поток информации от таламуса к М1 и препятствует осуществлению движений в ответ на инструкцию исследователя. Авторы работы пришли к выводу, что разная локализация повреждения таламокортикальных путей при черепно-мозговой травме (ЧМТ) может приводить к развитию 2 разных клинических синдромов: при повреждении центральных ядер таламуса и его корковых проекций у пациента будет иметь место истинное ВС/САБ, при повреждении же вентролатеральных ядер и волокон, ведущих к соответствующим зонам коры, у пациента разовьётся не имевшее названия (на момент публикации работы) состояние «скрытого сознания» с отсутствием двигательных проявлений [15]. Данная работа вызвала отклик в научном сообществе, в частности, развёрнутый комментарий опубликовал исследователь нарушений сознания N.D. Schiff [17], по мнению которого применённый авторами подход доказывает значение селективного прерывания возбуждающего влияния таламуса на моторную кору.

N.D. Schiff также заострил внимание на отсутствии подходящего обозначения пациентов со скрытым сознанием: по его мнению, термин «функциональный СЗЧ» не характеризует уровень и качество когнитивных процессов и не подразумевает использования упомянутых выше современных инструментальных методов, применять которые у всех пациентов с тяжёлыми повреждениями головного мозга, демонстрирующих признаки наличия скрытого сознания, не представляется возможным [17]. Понятие же САБ, по сути, объединяет пациентов в ВС и пациентов со скрытым сознанием в одну категорию [18]. Если сравнивать САБ с термином ВС, который САБ и призван заменить, то понятие ВС заключало в себе более конкретное явление, заключающееся в сохранении основных автономных регуляторных функций и отсутствии более высоких интегративных функций. В своём обзоре N.D. Schiff предлагает альтернативный термин — КМР, подчёркивающий диссоциацию между клинической оценкой сознания, проведённой прикроватно, и данными нейрофизиологических исследований. Пациенты с КМР клинически соответствуют ВС/САБ или СМС— (представленным элементам нерелекторного поведения, такими как спонтанная фиксация взгляда

и слежение за предметом без соответствующей инструкции), но демонстрируют способность выполнять инструкции по данным фМРТ или электрофизиологических методик [17]. Практическая ценность выделения такой категории, как КМР, заключается в том, что в свете этого возникают основания для дообследования пациентов с установленным клинически ВС/САБ с сохранёнными таламо-кортикальными связями. ЭЭГ является относительно доступным методом, поэтому, по мнению N.D. Schiff, хотя бы короткий ЭЭГ-скрининг всех пациентов в ВС/САБ мог бы способствовать выявлению КМР [17].

Таким образом, в 2015 г. впервые было сформулировано понятие КМР как одного из вариантов «скрытого сознания». В заключение автор, ссылаясь также на биомедицинского этика J.J. Fins [19], привёл довод в пользу дальнейших исследований КМР: тот факт, что в ходе 2 независимых исследований, проходивших в разных исследовательских центрах [20, 21], каждое из которых включало порядка 50 пациентов с ХНС, было выявлено по 4–5 пациентов с КМР, указывает на необходимость приложить все возможные усилия для восстановления коммуникации с такими пациентами, включая высокотехнологичную медицинскую помощь.

Современные подходы к диагностике когнитивно-моторного разобщения

Диагностика и прогнозирование исходов нарушений сознания на всём протяжении изучения данного вопроса предполагали использование наиболее современных инструментальных методов исследования.

Согласно D. Kondziella и соавт. [22], существуют 3 основных подхода к выявлению скрытого сознания у пациентов с нарушениями сознания:

- использование активных парадигм, в рамках которых от пациентов требуется выполнять инструкции;
- пассивные парадигмы, в основе которых лежит подтверждение сохранности функциональной корковой коннективности в ответ на внешний стимул;
- анализ мозговой активности покоя, при проведении которого заключение об уровне сознания пациента производится путём экстраполяции паттерна фоновой мозговой активности [23].

Активные парадигмы, теоретически, являются более достоверными, нежели пассивные парадигмы и анализ активности покоя, однако последние допускают обнаружение признаков сознания и у пациентов, которые не в состоянии выполнять инструкции из-за афазии, негативизма, неглекта, нарушения управляющих функций, тяжёлой депрессии или снижения слуха.

Современные теории сознания предполагают, что ранние пики вызванных потенциалов соответствуют первичным, неосознанным стадиям обработки информации, тогда как потенциалы, связанные с событием, обладают широким топографическим корковым представительством и отражают процессы, указывающие на наличие сознания [24].

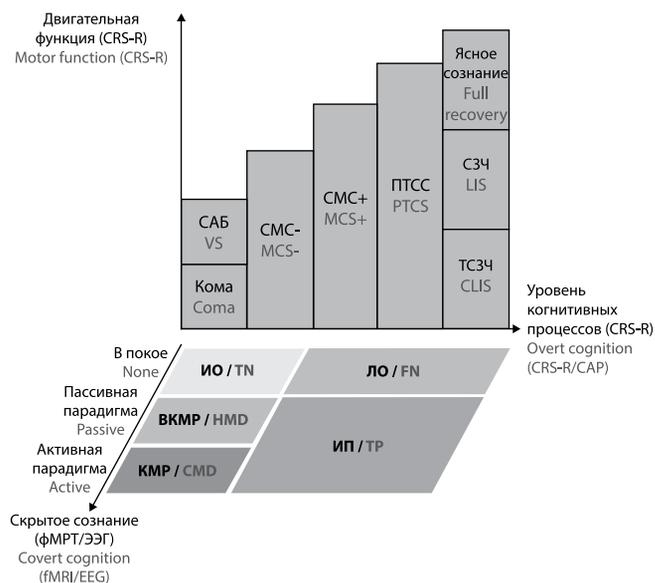
В ходе проведённого D. Kondziella и соавт. метаанализа было обнаружено, что пассивные парадигмы чаще сочетались с признаками сохранного сознания, чем активные парадигмы (38% против 24%). Активные парадигмы с ис-

пользованием ЭЭГ и фМРТ, с точки зрения выполнения инструкций, значимо между собой не различались. Оценка, основанная на потенциалах, связанных с событием, нагляднее демонстрировала корковую активацию во время пассивных парадигм (40% против 28%). Из 292 пациентов с диагнозом ВС/САБ, установленным клинически, 42 (14,4%) смогли произвольно активизировать корковые зоны в соответствии с озвученной инструкцией, что позволяет утверждать, что они находились в сознании, но не могли продемонстрировать этого, т.е. соответствовали критериям КМР [22].

В работе В. Edlow и соавт. по оценке скрытого сознания у пациентов с тяжёлыми повреждениями головного мозга, находящихся в отделении интенсивной терапии и клинически соответствующих ВС/САБ [23], в качестве методик определения скрытого сознания использовались фМРТ и ЭЭГ. Выборка пациентов была немногочисленной (всего 16 пациентов), однако в данной работе авторы представили заслуживающую внимания схему нарушения в виде системы координат (рисунк).

Определение видимого уровня сознания у пациентов проводилось путём оценки по шкале восстановления после комы Coma Recovery Scale (CRS-R) [24]. Скрытое сознание оценивали при помощи фМРТ и ЭЭГ. Среди видимых уровней сознания были выделены следующие категории: кома, ВС/САБ, СМС-, СМС+, посттравматическая спутанность сознания, СЗЧ, тотальный СЗЧ и полное восстановление сознания (ясное сознание). Наличие попыток выполнения инструкций, связанных с выполнением движений, по данным фМРТ или ЭЭГ в отсутствие видимых движений, расценивалось как КМР (т.е. активная парадигма). Также в качестве отдельной категории авторами было выделено разобщение высших корковых и моторных функций, определяемое как возбуждение ассоциативной коры (например, зоны Вернике) в ответ на пассивные стимулы, такие как речь или музыка (пассивная парадигма). Таким образом, по В. Edlow и соавт., отсутствие нейрофизиологических признаков сложных когнитивных процессов у пациентов, клинически расцененных как находящихся в коме, ВС/САБ, СМС-, является истинно отрицательным; такие же нейрофизиологические данные у пациентов с СМС+, посттравматической спутанностью сознания, СЗЧ, тотальным СЗЧ и ясным сознанием являются ложноотрицательными. Наличие соответствующих реакций на активные и пассивные парадигмы по данным фМРТ или ЭЭГ у пациентов с уровнем сознания выше СМС- расценивается как истинно-положительный результат.

В 2019 г. были опубликованы результаты более крупного исследования J. Claassen и соавт. [25], в которое были включены 104 пациента с нарушениями сознания различной этиологии. Оценка наличия КМР проводилась путём фиксации реактивности ЭЭГ в ответ на инструкцию по осуществлению движения («сжимайте и разжимайте правую руку»/«перестаньте сжимать и разжимать правую руку»). ЭЭГ-мониторинг проводился с использованием стандартного 21-электродного монтажа; для каждого пациента записывалось по 3 блока сжимания/разжимания для правой и для левой руки. Общая продолжительность записи реакций на озвучиваемые инструкции составляла не менее 25 мин. По результатам статистического анализа данных ЭЭГ 104 пациентов у 16 (15%) было выявлено КМР. По данным катамнеза, спустя 1 год восстановление качества



Виды нарушений сознания по В. Edlow и соавт. [23].

САБ — синдром ареактивного бодрствования; СМС — состояние минимального сознания; ПТСС — посттравматическая спутанность сознания; СЗЧ — синдром запертого человека; ТСЗЧ — тотальный синдром запертого человека; ИО — истинно отрицательный результат; ВКМР — разобщение высших корковых и моторных функций; КМР — когнитивно-моторное разобщение; ЛО — ложноотрицательный результат; ИП — истинно положительный результат.

Types of disorders of consciousness according to B. Edlow et al. [23].

VS — vegetative state; MCS — minimally conscious state; PTCS — post-traumatic confusional state; LIS — locked-in syndrome; TLIS — complete locked-in syndrome; TN — true negative result; HMD — higher cortical and motor function dissociation; CMD — cognitive motor dissociation; FN — false negative result; TP — true positive result.

жизни до уровня 4 балла и выше по расширенной Шкале исходов Глазо составило 44% в группе пациентов с выявленным КМР и 14% среди пациентов без признаков КМР. Авторы обращают внимание на тот факт, что, по данным литературы, среди пациентов с ХНС травматического генеза распространённость КМР оценивается на уровне 14% [26, 27], в то время как в данной работе доля пациентов с КМР в выборке составила 15%, несмотря на то, что для диагностики скрытого сознания использовалась только ЭЭГ, и высказывают предположение, что использование фМРТ в дополнение к ЭЭГ могло бы привести к ещё более частому выявлению КМР.

С другой стороны, в предшествующих работах [26, 27] преобладали пациенты с травматическим генезом нарушения сознания и более длительным сроком давности заболевания; в исследовании же J. Claassen и соавт. значительная доля пациентов (85%) имели нетравматический генез нарушения сознания и включались в исследование в раннем периоде заболевания, что сами авторы считают ограничениями своей работы. Данное исследование было высоко оценено J.T. Giacino, корифеем в сфере нарушений сознания и создателем шкалы CRS-R: в своём комментарии [28] он высказал мнение, что подход J. Claassen и соавт., подразумевающий раннюю диагностику скрытого сознания на этапе пребывания пациента в палате интенсивной терапии, может кардинально изменить клиническую практику, подчёркивая, что выявление у пациента с нарушением сознания КМР существенно повышает его шансы в течение

Сводная характеристика публикаций на тему скрытого сознания, рассмотренных в обзоре

Summary of articles on covert consciousness examined in the review

Источник Source	Период наблюдений Observation period	Число пациентов Number of patients	Возраст пациентов, лет Patient age, years	Нозологическая характеристика — n (%) Aetiology — n (%)
Cruse D. <i>et al.</i> [27]	07.2010–06.2011	16	40,6 ± 14,85	<ul style="list-style-type: none"> • Аноксия / Anoxia — 9 (57) • ЧМТ / TBI — 5 (31) • Ишемический инсульт / Ischaemic stroke — 2 (12)
Fernández-Espejo D. <i>et al.</i> [14]	02.2012–09.2014	19	38,7 ± 10,46	<ul style="list-style-type: none"> • Аноксия / Anoxia — 9 (8) • ЧМТ / TBI — 41 (39) • Геморрагический инсульт / Haemorrhagic stroke — 36 (35) • Ишемический инсульт / Ischaemic stroke — 10 (9) • Токсическое воздействие / Toxicity — 5 (5) • Онкологические заболевания / Oncology — 4
Edlow B. <i>et al.</i> [23]	06.2012–11.2014	16	28,9 ± 9,2	<ul style="list-style-type: none"> • ЧМТ / TBI — 16 (100%).
Jöhr J. <i>et al.</i> [29]	11.2011–08.2018	105	54,4 ± 16,2	<ul style="list-style-type: none"> • Аноксия / Anoxia — 9 (8) • ЧМТ / TBI — 41 (39) • Геморрагический инсульт / Haemorrhagic stroke — 36 (35) • Ишемический инсульт / Ischaemic stroke — 10 (9) • Токсическое воздействие / Toxicity — 5 (5) • Онкологические заболевания / Oncology — 4 (4)
Claassen J. <i>et al.</i> [25]	07.2014–09.2017	104	61 ± 17	<ul style="list-style-type: none"> • Аноксия / Anoxia — 33 (32) • Геморрагический инсульт / Haemorrhagic stroke — 26 (25) • ЧМТ или субдуральная гематома / TBI or subdural haematoma — 15 (14) • Субарахноидальное кровоизлияние / Subarachnoid haemorrhage — 13 (12) • Иные / Others — 17 (16)
Curley W.H. <i>et al.</i> [26]	02.2015–05.2017	28	31,7 ± 11,72	<ul style="list-style-type: none"> • Аноксия / Anoxia — 5 (18) • ЧМТ / TBI — 20 (71) • Субарахноидальное кровоизлияние / Subarachnoid haemorrhage — 2 (7) • Ишемический инсульт / Ischaemic stroke — 1 (4)

12 мес восстановиться до уровня, который позволит оставаться без посторонней помощи до 8 ч в сутки, т.е. повышает реабилитационный потенциал такого пациента.

Значительный интерес представляет работа коллектива отделения ранней реабилитации Университетского госпиталя г. Лозанна, Швейцария [29]. Принципиальным отличием от других исследований было использование ими клинических шкал как основного инструмента диагностики КМР, а именно — разработанной авторами шкалы оценки двигательных и поведенческих реакций Motor Behavior tool (МВТ-Р). Примечательно, что шкала МВТ-Р была создана непосредственно для диагностики КМР. С ноября 2011 г. по август 2018 г. в исследование был включён 141 пациент, путём тестирования по МВТ-Р у 105 из них выявлено КМР. По результатам статистического анализа обнаружено, что

распределение исходов у пациентов с КМР значительно отличается от пациентов с ХНС, оказавшихся схожим с исходами пациентов, перенёвших тяжёлое повреждение головного мозга без длительного нарушения сознания, т.е. выявление КМР на основании оценки по МВТ-Р служило достоверным признаком более благоприятного исхода. В то же время авторы отметили, что считают ограничением своего исследования отсутствие сопоставления клинических данных с нейрофизиологическими методиками, использование которых, вероятно, позволило бы выявить КМР у ряда пациентов, не отнесённых к таковым на основании оценки по МВТ-Р.

Одним из наиболее масштабных исследований скрытого сознания, в настоящее время находящихся в стадии набора пациентов, является CONNECT-МЕ под руководством

D. Kondziella [30]. Дизайн исследования, помимо фМРТ, ЭЭГ и клинической оценки по шкале CRS-R, предполагает проведение пупиллометрии и сбор биоматериалов (кровь, цереброспинальная жидкость и, при возможности, ткань мозга) для последующего геномного и микробиомного исследования с целью выявления маркёров восстановления сознания. Целью работы является создание передового подхода к ведению пациентов с нарушениями сознания, включающего в себя разработку и валидацию активных и пассивных парадигм фМРТ и ЭЭГ для повышения достоверности выявления скрытого сознания и осуществления контакта с такими пациентами в условиях отделений интенсивной терапии, неврологических и нейрохирургических отделений, а также разработка всеобъемлющего мультидисциплинарного подхода к изучению нарушений сознания.

Таким образом, технологии, основанные на ЭЭГ, фМРТ и потенциалах, связанных с событием, не заменяют, а, скорее, дополняют друг друга [22]. В свете этого оптимальным решением было бы исследовать уровень сознания и сохранность высших корковых функций у пациентов с ХНС, сочетая все эти методы. Клинические шкалы, такие как CRS-R, и методы, основанные на технологиях ЭЭГ, фМРТ и потенциалах, связанных с событием, могли бы составить комплексный диагностический стандарт [31].

Социальные и этические аспекты когнитивно-моторного разобщения

Как уже упоминалось выше, выявление пациентов с КМР ставит новые задачи не только перед клиницистами, но и перед обществом в целом. В некоторых европейских странах [32] практикуется прекращение нутритивной поддержки и гидратации пациентов с ХНС, которых лечащие врачи сочли бесперспективными с точки зрения восстановления сознания. В США за последние 30 лет имели место несколько случаев противостояния родственников пациентов с ХНС и врачей либо представителей государства, сопровождавшихся общественным резонансом. К примеру, в случае пациенток N. Stuzan и T. Schiavo за прекращение нутритивной поддержки и гидратации выступали родственники, считавшие жизнь с нарушением сознания мучительной и не желавшие дальнейшего пребывания своих близких в таком состоянии [5]. Разрешение ситуации в этих случаях затягивалось на несколько лет и сопровождалось судебными процессами. В частности, на суде по делу K. Quinlan в качестве эксперта был приглашён F. Plum, соавтор термина ВС. Основываясь на его свидетельствах, судья постановил, что «государство не заинтересовано в том, чтобы заставить пациентку выносить невыносимое только ради того, чтобы прозябать ещё несколько месяцев без реальных шансов для возвращения к любому подобию полноценной жизни» [5]. С учётом обнаружения феномена КМР невозможно исключить, что среди абсолютно ареактивных внешне пациентов были и индивидуумы со скрытым сознанием, расценённые как не имеющие перспектив для восстановления сознания, лишённые вследствие этого нутритивной поддержки и гидратации и, таким образом, обречённые на гибель.

В своих комментариях к Клиническим рекомендациям Американской академии неврологии и Американского конгресса реабилитационной медицины по диагностике и лечению пациентов с ХНС [5] американские врачи и спе-

циалисты в области биоэтики и юриспруденции J.J. Fins и соавт. отметили, что появление новых данных о природе нарушений сознания может указывать на возможную целесообразность пересмотра их классификации не только с научной, но и с практической точки зрения. По их мнению, возможно выделение нескольких групп пациентов с неясным диагнозом.

Первая группа — это пациенты, которым просто был поставлен неверный диагноз, что является нередкой ситуацией из-за высокой распространённости диагностических ошибок [33]. Для минимизации таких ошибок необходим тщательный неврологический осмотр с использованием специализированных инструментов, таких как CRS-R [24].

Вторая группа — те, кто действительно исходно находился на уровне ВС/САБ, но достиг уровня СМС на фоне медикаментозного лечения [34] или немедикаментозной стимуляции (глубокая стимуляция мозга, транскраниальная магнитная стимуляция или стимуляция блуждающего нерва) [3]. Таких пациентов было бы более правильно расценивать как пациентов с СМС, у которых нейронные сети в целом остались интактными, но без стимуляции находились в неактивном состоянии. По этой причине клинически они могли быть исходно оценены как ВС/САБ.

Третья категория — пациенты с КМР, которые не демонстрировали поведенческих признаков осознанности, но при проведении экспертизы с использованием дополнительных методов исследования обнаружили наличие сознания [5]. Среди пациентов этой группы отмечается наибольшее разнообразие функциональных статусов: от СМС до ясного сознания на фоне СЗЧ [3].

К четвертой группе относятся те пациенты, у которых спустя длительный период времени восстановились нейронные связи между структурами, ответственными за наличие сознания [35]. Пациенты из этой группы в дальнейшем могут начать демонстрировать поведенческие признаки сознания, что позволило бы расценить их как СМС; также у таких пациентов возможно развитие КМР.

Несмотря на то что самым доказанным методом диагностики является тестирование с использованием шкалы CRS-R [24], в свете появления такого понятия, как КМР, J.J. Fins и соавт. настаивают на применении вспомогательных инструментов оценки, если имеют место какие-либо сомнения в диагнозе. Учитывая, что сознание — это непреодолимый компонент индивидуальности личности, использование таких дополнительных методов вполне соответствует принципам Отчёта Бельмонта¹, одного из краеугольных камней современной биоэтики: обеспечение защиты лиц с нарушением автономии, максимизация пользы и минимизация вреда для пациента.

Заключение

К длительным нарушениям сознания относится ряд состояний, значительно различающихся между собой как клинической, так и нейрофизиологической картиной. С развитием медицинских технологий дифференциальная диагностика нарушений сознания выходит за рамки чи-

¹ URL: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>

сто клинической работы, что делает классификацию нарушений сознания ещё менее однозначной и однородной. Тем не менее все виды нарушений сознания объединяет выраженная в разной степени диссоциация между бодрствованием и познавательной активностью. За внешним сходством и минимальным разнообразием клинических проявлений у ареактивных пациентов могут скрываться различные морфофункциональные варианты такого состояния, и с позиции положительного прогноза восстановления сознания понятие КМР представляется наиболее перспективным.

Список источников

- Zasler N.D. Terminology in evolution: caveats, conundrums and controversies. *NeuroRehabilitation*. 2004;19(4):285–892. DOI: 10.3233/NRE-2004-19404. PMID: 15671582.
- Gosseries O., Zasler N.D., Laureys S. Recent advances in disorders of consciousness: focus on the diagnosis. *Brain Inj*. 2014;28(9):1141–1150. DOI: 10.3109/02699052.2014.920522. PMID: 25099018.
- Zasler N.D., Aloisi M., Contrada M., Formisano R. Disorders of consciousness terminology: history, evolution and future directions. *Brain Inj*. 2019;33(13-14):1684–1689. DOI: 10.1080/02699052.2019.1656821. PMID: 31498704.
- Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;12(58):349–353. DOI: 10.1212/WNL.58.3.349. PMID: 11839831.
- Fins J.J., Bernat J.L. Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness. *Neurology*. 2018;91(10):471–475. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005927. PMID: 30089621.
- Gosseries O., Bruno M.A., Chatelle C. et al. Disorders of consciousness: what's in a name? *NeuroRehabilitation*. 2011;28(1):3–14. DOI: 10.3233/NRE-2011-0625. PMID: 21335671.
- Bruno M.A., Vanhaudenhuyse A., Thibaut A. et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol*. 2011;258:1373–1384. DOI: 10.1007/s00415-011-6114-x. PMID: 2167419.
- Белкин В.А. Обзор клинических рекомендаций Американского конгресса реабилитационной медицины (ACRM) по диагностике и лечению пациентов с хроническим нарушением сознания. *Фарматека*. 2019;26(3):14–19. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.3.14–19.
- Schnakers C., Perrin F., Schabus M. et al. Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: an active event-related paradigm. *Neurocase*. 2009;15(4):271–277. DOI: 10.1080/13554790902724904. PMID: 19241281.
- Bardin J.C., Fins J.J., Katz D.I. et al. Dissociations between behavioral and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain*. 2011;134(Pt 3):769–782. DOI: 10.1093/brain/awr005. PMID: 21354974.
- Naci L., Sinai L., Owen A.M. Detecting and interpreting conscious experiences in behaviorally non-responsive patients. *Neuroimage*. 2015;145(Pt B):304–313. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.059. PMID: 26679327.
- Rohaut B., Eliseyev A., Claassen J. Uncovering consciousness in unresponsive ICU patients: technical, medical and ethical considerations. *Crit Care*. 2019;23(1):78. DOI: 10.1186/s13054-019-2370-4. PMID: 30850022.
- Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006;313:1402–1402. DOI: 10.1126/science.1130197. PMID: 18591475.
- Fernandez-Espejo D., Owen A.M. Detecting awareness after severe brain injury. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(11):801–809. DOI: 10.1038/nrn3608. PMID: 24088810.
- Fernandez-Espejo D., Rossit S., Owen A.M. A thalamocortical mechanism for the absence of overt motor behavior in covertly aware patients. *JAMA Neurol*. 2015;72(12):1442–1450. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2614. PMID: 26501399.
- Parent A., Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev*. 1995;20(1):91–127. DOI: 10.1016/0165-0173(94)00007-C. PMID: 7711769.
- Schiff N.D. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries. *JAMA Neurol*. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2899. PMID: 26502348.
- Laureys S., Schiff N.D. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage*. 2012;61(2):478–491. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041. PMID: 22227888.
- Fins J.J. Rights come to mind: brain injury, ethics, and the struggle for consciousness. New York: Cambridge University Press; 2015. DOI: 10.1017/CBO9781139051279.
- Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R. et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010b;362(7):579–589. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370. PMID: 20130250.

Медленная (либо отсутствующая) клиническая динамика у пациентов с ХНС, их абсолютная зависимость от постороннего ухода, высокий риск вторичных осложнений и неопределённый прогноз являются факторами, препятствующими полноценному сбору анамнеза и выявлению закономерностей, которые могли бы сформировать алгоритм для определения положительного прогноза. Ввиду этого приобретает принципиальное значение разработка методик, которые бы позволили определить наличие у ареактивного пациента скрытого сознания как индикатора высокого потенциала к восстановлению, в частности — выявить КМР.

References

- Zasler N.D. Terminology in evolution: caveats, conundrums and controversies. *NeuroRehabilitation*. 2004;19(4):285–892. DOI: 10.3233/NRE-2004-19404. PMID: 15671582.
- Gosseries O., Zasler N.D., Laureys S. Recent advances in disorders of consciousness: focus on the diagnosis. *Brain Inj*. 2014;28(9):1141–1150. DOI: 10.3109/02699052.2014.920522. PMID: 25099018.
- Zasler N.D., Aloisi M., Contrada M., Formisano R. Disorders of consciousness terminology: history, evolution and future directions. *Brain Inj*. 2019;33(13-14):1684–1689. DOI: 10.1080/02699052.2019.1656821. PMID: 31498704.
- Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;12(58):349–353. DOI: 10.1212/WNL.58.3.349. PMID: 11839831.
- Fins J.J., Bernat J.L. Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness. *Neurology*. 2018;91(10):471–475. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005927. PMID: 30089621.
- Gosseries O., Bruno M.A., Chatelle C. et al. Disorders of consciousness: what's in a name? *NeuroRehabilitation*. 2011;28(1):3–14. DOI: 10.3233/NRE-2011-0625. PMID: 21335671.
- Bruno M.A., Vanhaudenhuyse A., Thibaut A. et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol*. 2011;258:1373–1384. DOI: 10.1007/s00415-011-6114-x. PMID: 2167419.
- Belkin V.A. Review of the American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM) clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with chronic impairment of consciousness. *Фарматека*. 2019;26(3):14–19. (In Russ.)
- Schnakers C., Perrin F., Schabus M. et al. Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: an active event-related paradigm. *Neurocase*. 2009;15(4):271–277. DOI: 10.1080/13554790902724904. PMID: 19241281.
- Bardin J.C., Fins J.J., Katz D.I. et al. Dissociations between behavioral and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain*. 2011;134(Pt 3):769–782. DOI: 10.1093/brain/awr005. PMID: 21354974.
- Naci L., Sinai L., Owen A.M. Detecting and interpreting conscious experiences in behaviorally non-responsive patients. *Neuroimage*. 2015;145(Pt B):304–313. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.059. PMID: 26679327.
- Rohaut B., Eliseyev A., Claassen J. Uncovering consciousness in unresponsive ICU patients: technical, medical and ethical considerations. *Crit Care*. 2019;23(1):78. DOI: 10.1186/s13054-019-2370-4. PMID: 30850022.
- Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006;313:1402–1402. DOI: 10.1126/science.1130197. PMID: 18591475.
- Fernandez-Espejo D., Owen A.M. Detecting awareness after severe brain injury. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(11):801–809. DOI: 10.1038/nrn3608. PMID: 24088810.
- Fernandez-Espejo D., Rossit S., Owen A.M. A thalamocortical mechanism for the absence of overt motor behavior in covertly aware patients. *JAMA Neurol*. 2015;72(12):1442–1450. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2614. PMID: 26501399.
- Parent A., Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev*. 1995;20(1):91–127. DOI: 10.1016/0165-0173(94)00007-C. PMID: 7711769.
- Schiff N.D. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries. *JAMA Neurol*. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2899. PMID: 26502348.
- Laureys S., Schiff N.D. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage*. 2012;61(2):478–491. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041. PMID: 22227888.
- Fins J.J. Rights come to mind: brain injury, ethics, and the struggle for consciousness. New York: Cambridge University Press; 2015. DOI: 10.1017/CBO9781139051279.
- Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R. et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010b;362(7):579–589. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370. PMID: 20130250.

21. Forgas P.B., Conte M.M., Fridman E.A. et al. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Ann Neurol.* 2014;76(6):869–879. DOI: 10.1002/ana.24283. PMID: 25270034.
22. Kondziella D., Friberg C.K., Frokjaer V.G. et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(5):485–492. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310958. PMID: 26139551.
23. Edlow B., Fins J.J. Assessment of covert consciousness in the intensive care unit: clinical and ethical considerations. *J Head Trauma Rehabil.* 2018;33(6):424–434. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000448. PMID: 30395042.
24. Iazeva E.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A. et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj.* 2019;33(2):218–225. DOI: 10.1080/02699052.2018.1539248. PMID: 30388893.
25. Claassen J., Doyle K., Matory A. et al. Detection of brain activation in unresponsive patients with acute brain injury. *N Engl J Med.* 2019; 380(26):2497–2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1812757. PMID: 31242361.
26. Curley W.H., Forgas P.B., Voss H.U. et al. Characterization of EEG signals revealing covert cognition in the injured brain. *Brain.* 2018;141(5):1404–1421. DOI: 10.1093/brain/awy070. PMID: 29562312.
27. Cruse D., Chennu S., Chatelle C. et al. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet.* 2011;378(9809):2088–2094. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61224-5. PMID: 22078855.
28. Giacino J.T., Edlow B. Covert consciousness in the intensive care unit. *Trends Neurosci.* 2019;42(12):844–847. DOI: 10.1016/j.tins.2019.08.011. PMID: 3151497.
29. Jöhr J., Halimi F., Pasquier J. et al. Recovery in cognitive motor dissociation after severe brain injury: a cohort study. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228474. DOI: 10.1371/journal.pone.0228474. PMID: 32023323.
30. Skibsted A.P., Amiri M., Fisher P.M. et al. Consciousness in Neurocritical Care Cohort Study using fMRI and EEG (CONNECT-ME): protocol for a longitudinal prospective study and a tertiary clinical care service. *Front Neurol.* 2018;9:1012. DOI: 10.3389/fneur.2018.01012. PMID: 30542319.
31. Reitsma J.B., Rutjes A.W., Khan K.S. et al. A review of solutions for diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(8):797–806. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.02.005. PMID: 19447581.
32. Van Erp W.S., Lavrijsen J.C., van de Laar F.A. et al. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies. *Eur J Neurol.* 2014;21:1361–1368. DOI: 10.1111/ene.12483. PMID: 25039901.
33. Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J. et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol.* 2009;9:35 DOI: 10.1186/1471-2377-9-35. PMID: 19622138.
34. Brefel-Courbon C., Payoux P., Ory F. et al. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2007;62:102–105. DOI: 10.1002/ana.21110. PMID: 17357126.
35. Thengone D.J., Voss H.U., Fridman E.A., Schiff N.D. Local changes in network structure contribute to late communication recovery after severe brain injury. *Sci Trans Med.* 2016;8(368):368re5. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6113. PMID: 27928029.

Информация об авторах

Белкин Владимир Андреевич — врач-невролог, отделение реанимации и интенсивной терапии ООО «Клиника Института мозга». Березовский, Свердловская область, Россия, orcid.org/0000-0002-4043-743X

Ильина Ксения Александровна — врач-невролог отд. анестезиологии-реанимации ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-3014-4350

Рябинкина Юлия Валерьевна — д.м.н., зав. отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-8576-9983

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Vladimir A. Belkin — neurologist, Intensive care unit, Clinical Institute of the Brain, Berezovsky, Sverdlovsk Region, Russia, orcid.org/0000-0002-4043-743X
Kseniya A. Ilina — neurologist, Department of anesthesiology and intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-3014-4350

Yulia V. Ryabinkina — D. Sci. (Med.), Head, Department of anesthesiology and intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-8576-9983

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте: обзор литературы

Е.С. Королева, В.М. Алифирова

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия

Научные достижения последних десятилетий свидетельствуют о том, что нейрогенез и ангиогенез являются взаимосвязанными процессами в борьбе за функциональное восстановление после ишемического инсульта головного мозга. В обзоре литературы приведены современные данные о нейрососудистых взаимодействиях при ишемическом инсульте, описана роль сигнальных молекул и факторов роста в регуляции нейрогенеза и ангиогенеза, имеющих решающее значение в нейронном выживании и нейропластичности. Авторами проведён поиск литературы об атипичной миграции нейробластов в зону ишемической полутени и роли сигнальных молекул, о молекулярных мишенях ангиогенеза, роли эндогенных факторов роста и нейрохимических маркерах регуляции постинсультной сосудистой активности при острой ишемии головного мозга с использованием соответствующих ключевых слов в поисковых системах PubMed и Google Scholar, по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, eLibrary и др. Несмотря на многообещающие результаты, полученные на животных моделях, и данные клинических исследований, глубинные взаимосвязи молекулярно-клеточных взаимодействий нейрогенеза и ангиогенеза до конца не ясны. Дальнейшее изучение и понимание сложных взаимодействий нейрогенеза и ангиогенеза целесообразно с точки зрения поиска мишеней для экзогенного введения факторов роста и изменения экспрессии эндогенно продуцируемых молекул для лечения ишемического повреждения головного мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт; нейрогенез; ангиогенез; эндогенные факторы роста; нейропластичность; функциональное восстановление

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

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

Адрес для корреспонденции: 634055, Томск, Московский тракт, д. 2. ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: kattarina@list.ru. Королева Е.С.

Для цитирования: Королева В.М., Алифирова В.М. Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте: обзор литературы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(3): 62–71.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.7>

Поступила 17.11.2020 / Принята в печать 11.05.2021

Mechanisms of neurogenesis and angiogenesis in ischaemic stroke: literature review

Ekaterina S. Koroleva, Valentina M. Alifirova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Scientific achievements of recent decades indicate that neurogenesis and angiogenesis are interrelated processes in the struggle for functional recovery after ischaemic stroke. This literature review presents current data on the neurovascular interactions in ischaemic stroke, and describes the role of signalling molecules and growth factors in the regulation of neurogenesis and angiogenesis, which are crucial for neuronal survival and neuroplasticity. The authors conducted a literature search for abnormal neuroblast migration into the ischaemic penumbra and the role of signalling molecules, molecular targets of angiogenesis, and role of endogenous growth factors and neurochemical markers in post-stroke vascular regulation in acute cerebral ischaemia. Relevant keywords were entered into the PubMed and Google Scholar search engines, as well as Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, eLibrary, and other databases. Despite promising results obtained in animal models, and the data from clinical studies, deeper interrelationships between molecular and cellular interactions of neurogenesis and angiogenesis are still not entirely clear. Further study and understanding of complex interactions between neurogenesis and angiogenesis is needed to find targets for exogenous growth factor administration and changes in endogenous molecule expression for treatment of ischaemic brain injury.

Keywords: ischaemic stroke; neurogenesis; angiogenesis; endogenous growth factors; neuroplasticity; functional recovery

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

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

For correspondence: 634055, Tomsk, Moskovsky trakt, 2. Siberian State Medical University. E-mail: kattarina@list.ru. Koroleva E.S.

For citation: Koroleva E.S., Alifirova V.M. [Mechanisms of neurogenesis and angiogenesis in ischaemic stroke: literature review]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 62–71. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.7>

Received 17.11.2020 / Accepted 11.05.2021

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга — это огромная медико-социальная проблема современного общества. Церебральный инсульт является ведущей причиной смертности и тяжёлой инвалидизации пациентов во всём мире. Ежегодно в России регистрируется более 450 тыс. случаев инсульта. Постинсультная инвалидизация занимает 1-е место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10 тыс. населения. В России смертность от cerebrovascularной патологии за 7 мес 2018 г. составила 182,6 на 100 тыс. человек. В связи с этим активно изучаются вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1–3].

На протяжении многих лет в нейробиологии существовала догма, не допускающая самой возможности нейрогенеза в центральной нервной системе (ЦНС) взрослого человека и утверждающая о неизменности морфологической структуры сформировавшегося мозга. В настоящее время доказано, что нейрогенез продолжается на протяжении всей жизни человека в двух различных областях интактного мозга: субвентрикулярной зоне боковых желудочков (СВЗ) и субгранулярной зоне в зубчатой извилине гиппокампа. Некоторые исследователи также рассматривают эти области как единую нейрогенную зону [4–6]. Исторически первые исследования, установившие образование новых нейронов в мозге млекопитающих, были проведены с использованием автордиографического исследования ³H-тимидин-меченных делящихся клеток новорождённых нейронов. Однако нейрогенез в мозге взрослого млекопитающего долгое время не признавался научным сообществом. Существование нейрогенеза было признано только после методологического усовершенствования и замены радиоактивного аналога тимидина на бромдезоксисуридин, который мог быть обнаружен с помощью иммуногистохимии, что способствовало дальнейшим исследованиям [5].

Нейрогенез — это многоступенчатый регулируемый процесс получения новых нейронов, астроцитов, олигодендроцитов в ЦНС из нейрональных стволовых клеток (НСК), включающий пролиферацию эндогенных НСК, их миграцию и дифференцировку в зрелые функциональные нейроны. Этот процесс лежит в основе адаптивной функции мозга и обеспечивает нейропластичность, выражающуюся в структурной и функциональной реорганизации нейронных сетей. Ишемическое повреждение стимулирует нейрогенез в головном мозге [6]. Доказательства превращения исходных прогениторных структур в специализированные нервные клетки в условиях ишемического повреждения ткани мозга получены на экспериментальных животных моделях и у пациентов [7, 8].

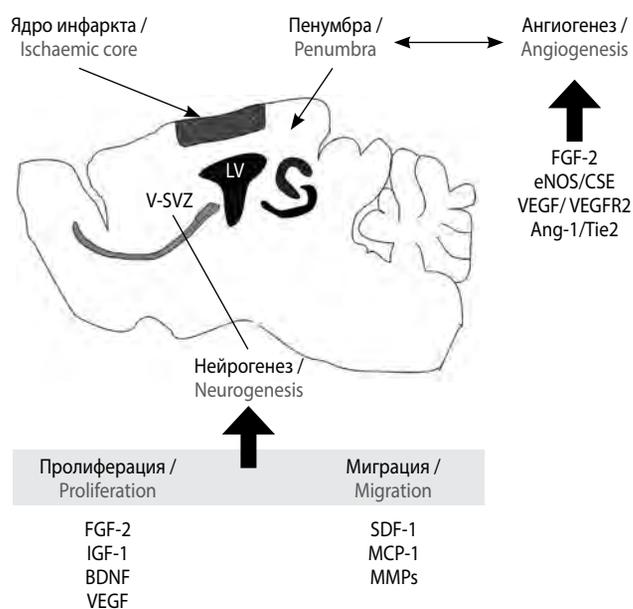
Однако нейрогенез не является самостоятельным фактором в борьбе за функциональное восстановление после инсульта. Не менее важная роль принадлежит ангиогенезу — процессу образования новых микрососудов, включающему пролиферацию и прорастание эндотелиальных клеток (ЭК), формирование трубчатых сосудистых структур, разветвлений и анастомозов [9]. Ангиогенез обнаружен в зоне ишемической полутени у крыс с фокальной ишемией головного мозга в бассейне средней мозговой артерии (СМА). Молекулярные биомаркеры, свидетельствующие об активации процессов ангиогенеза в нервной ткани,

выявлены у пациентов с острым ишемическим инсультом [10]. Таким образом, нейрогенез и ангиогенез являются взаимосвязанными процессами при ишемическом повреждении головного мозга и протекают параллельно.

Целью данного научного обзора является описание молекулярных механизмов эндогенной регуляции нейрогенеза и ангиогенеза при остром ишемическом инсульте.

Нейрогенез при острой ишемии головного мозга

Нейрогенез представляет собой этапно развивающийся процесс: стволовая нервная клетка → транзиторная прогениторная клетка → нейробласт → мигрирующий про-нейрон → недифференцированный нейрон → зрелый нейрон → интегрированный нейрон [11]. Иммуногистохимическое исследование ткани головного мозга крыс с фокальной ишемией СМА показало увеличение бромдезоксисуридин-реактивных клеток в СВЗ, доказывая тем самым факт активации нейрогенеза при нарушении церебрального кровотока. Индуцированная инсультом эндогенная пролиферация НСК и увеличение пула стволовых предшественников происходит за счёт сокращения продолжительности клеточного цикла и перехода с асимметричного на симметричный тип деления, в результате чего образуются две идентичные дочерние клетки вместо одной. Доля активно делящихся НСК в СВЗ мозга взрослых крыс составляет около 15–21%. Экспериментальные работы, выполненные на традиционных моделях фокальной ишемии СМА у крыс, продемонстрировали увеличение доли пролиферирующих клеток СВЗ до 24% через 2 дня после ишемии и до 31% через 7 дней. Продолжительность клеточного цикла НСК в СВЗ составляет 18–21 ч в интактном мозге крыс на протяжении всей жизни. Однако ишемическое повреждение сокращает продолжительность клеточного цикла до 11 ч уже через 2 дня [12–14].



Ключевые сигнальные пути нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте.

Key signalling pathways of neurogenesis and angiogenesis in ischaemic stroke.

Для реализации механизмов нейропластичности необходимы последовательная трансформация НСК через стадии «экспансии» и селекции», миграция, дифференцировка в клетки нервной ткани определённого фенотипа и интеграция в нейрональную сеть. Свидетельства трансформации НСК остаются на сегодняшний день весьма опосредованными и до конца не изученными [11]. Однако в настоящее время идентифицировано и подробно изучено несколько внеклеточных сигнальных молекул, эндогенных факторов роста, которые участвуют в регуляции этапов нейрогенеза при остром ишемическом инсульте (рисунок).

Роль сигнальных молекул в механизмах клеточной миграции

Инсульт инициирует миграцию НСК в зону поражения из уже существующей в физиологических условиях нейрогенной ниши — СВЗ вблизи боковых желудочков, с одной стороны. С другой стороны, недавние исследования убедительно продемонстрировали локальную генерацию новых нейронов вблизи очага поражения в различных отделах мозга. Стриатум, кора и область CA1 гиппокампа являлись местами расположения таких новых нейрогенных зон при тотальной ишемии головного мозга у взрослых крыс-самцов Вистар. В то же время у мышей в физиологических условиях активность процессов нейрогенеза в коре головного мозга и стрии крайне низкая [5]. Несмотря на то что ишемическое повреждение головного мозга провоцирует генерацию новых кортикальных нейронов, выживание и функциональность этих нейронов обычно ставятся под сомнение [15].

Механизмы миграции нейробластов во взрослом нативном мозге и в условиях церебральной ишемии остаются до конца не изученными. Доказано, что у взрослых грызунов НСК из СВЗ мигрируют в другие области мозга, где они дифференцируются в нейроны и могут интегрироваться в локальные нейронные сети [16]. На фиксированных и культивируемых срезах головного мозга мозга мыши показано, что в первые недели жизни нейробласты перемещаются по 4 различным путям — ростральному, вентральному, внешнему и дорсальному — от боковых желудочков [5]. Некоторые авторы сообщают о миграции нейробластов из СВЗ через мозолистое тело в нижние слои коры больших полушарий [17]. В мозге взрослого человека СВЗ остаётся основной зоной нейрогенеза. Однако его интенсивность уменьшается вскоре после рождения, и большинство путей миграции становятся в значительной степени неактивными. Исключение составляет миграция НСК из СВЗ в обонятельную луковицу, которая остается активной во взрослом возрасте, по крайней мере у грызунов [18, 19].

Некоторые исследователи обнаружили, что ишемическое повреждение коры головного мозга может привести к миграции нейробластов из СВЗ в кору не только ипсилатерального полушария, но и из СВЗ здорового полушария в повреждённое. В фиксированных срезах головного мозга 60 взрослых крыс-самцов Вистар распределение клеток, мигрирующих из СВЗ, наблюдалось по контралатеральной средней линии, далее ипсилатерально к мозолистому телу и, наконец, к повреждённой коре [20]. В других экспериментальных исследованиях методом предварительного введения флюоресцентных микросфер показана миграция НСК из ипсилатеральной СВЗ не только в область поражения в коре, но и в неповреждённое полушарие. Предпо-

лагают, что подобная миграция НСК в контралатеральное полушарие может функционально компенсировать повреждение ипсилатеральной коры и взять на себя функции повреждённой области [5].

Несмотря на то, что механизмы перенаправленной миграции нейробластов в пограничную зону инфаркта до конца не ясны, на животных моделях инсульта научно доказано, что НСК успешно мигрируют, интегрируются в нейронную сеть и генерируют спонтанные потенциалы действия в повреждённой коре головного мозга. Вопреки оптимистичным результатам, большинство исследований показали два важных ограничения в восстановлении нейронных цепей путём добавления новых нейронов: низкий уровень клеточной выживаемости и слабый объём дифференцировочного потенциала. Также не следует забывать о соответствии функциональных особенностей интегрированных новых нейронов ранее существовавшей функциональности сети [5]. Ниша стволовых клеток СВЗ имеет мозаичную организацию. НСК из субрегионов СВЗ различаются по потенциалу дифференцировки. НСК из определённого СВЗ-субрегиона могут давать начало только определённому типу нейронов, даже при культивировании *in vitro*. В связи с этим кажется маловероятным, что эти строго определённые клетки могут производить другие типы нейронов, необходимые для восстановления различных областей мозга.

На сегодняшний день идентифицировано несколько сигнальных молекул, участвующих в индуцированной ишемическим повреждением эндогенной миграции НСК [8, 10, 21].

Хемокин-стромальный клеточный фактор-1 (SDF-1) в физиологических условиях секретируется эпидимальными клетками и способствует сохранению нормальной пролиферации НСК. Роль фактора изучалась при иммуногистохимическом исследовании ткани мозга взрослых мышей дикого типа с трансплантированными в СВЗ донорскими НСК, полученными от взрослых мышей-самцов линии Swiss Webster. В условиях ишемии SDF-1 высвобождается из реактивных астроцитов и ЭК и активирует продукцию НСК. Рецептор хемокина типа 4 (CXCR 4) экспрессируется на НСК и мигрирующих нейробластах после инсульта и обеспечивает их направленную миграцию в зону пенумбры по механизму SDF-1/CXCR 4 через нейроваскулярную взаимосвязь [22, 23].

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) играет решающую роль в руководстве миграцией нейробластов после ишемического инсульта. MCP-1 взаимодействует со своим рецептором CCR2, который широко экспрессируется на НСК для увеличения миграции нейробластов *in vitro*. Фокальная ишемия головного мозга в бассейне СМА у крыс вызвала увеличение экспрессии мРНК MCP-1 в активированных астроцитах и микроглии в течение 3 дней после реперфузии [24]. Приведённые данные подтверждают, что мигрирующие нейробласты экспрессируют свой соответствующий рецептор CCR2 в мозге взрослого грызуна. Кроме того, после фокальной ишемии у нокаутированных мышей, лишённых MCP-1 или CCR2, наблюдалось значительное снижение количества мигрирующих нейробластов из ипсилатеральной СВЗ в повреждённый стриатум. Механизм MCP-1/CCR2-зависимой миграции нейробластов в настоящее время до конца не выяснен [10].

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) играют ключевую роль в деградации внеклеточного матрикса и миграции нейробластов, ассоциированной с экспрессией MMP-3 и MMP-9 в НСК экспериментальных животных. В клеточных культурах, состоящих из НСК СВЗ и ЭК головного мозга взрослой мыши, в условиях имитации микроокружения перинфарктной области показано, что секреция MMP-2 и MMP-9 способствует миграции нейробластов [4, 10, 25]. Более точное понимание роли MMPs в механизмах миграции нейробластов требует дальнейших исследований.

Обобщая результаты экспериментальных исследований, можно сказать, что у животных, подвергнутых церебральной ишемии, имеют место активация пролиферации НСК в СВЗ и коре поражённого полушария, направленная миграция нейробластов в зону ишемической полутени, где функционально «молчащие» нейроны являются потенциальным резервом постинсультного восстановления. Исследования аутопсийного материала пациентов с ишемическим инсультом подтвердили повышение пролиферации прогениторных клеток в СВЗ и атипичную миграцию клеток в зону пенумбры [11].

Роль эндогенных факторов роста в регуляции нейрогенеза при инсульте

Все этапы нейрогенеза находятся под контролем сигнальных молекул. Механизмы эндогенного ответа после воздействия ишемии включают стабилизацию нейрональных транскрипционных факторов и усиление экспрессии ряда цитокинов и факторов роста. Эти факторы роста являются внеклеточными сигнальными молекулами, которые опосредуют изменения в апоптозе, воспалении, ангиогенезе, дифференцировке и пролиферации клеток.

В 2005 г. группа учёных из США показала, что при фокальной ишемии головного мозга в бассейне СМА у взрослых крыс в течение 1-го часа достоверно увеличивалась пролиферация клеток-предшественников. При этом 45% НСК, пролиферировавших в течение 1-й недели, дожили до 3-й недели, и 21% из них созрели в нейроны. Наряду с этим была зарегистрирована высокая церебральная экспрессия мРНК факторов роста: фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [26].

FGF-2 — это гепаринсвязывающий фактор роста, который участвует в ангиогенезе, нейрогенезе и нейропластичности. В экспериментах *in vitro* экзогенно вводимый FGF-2 оказывает митогенное и дифференцирующее действие на эмбриональные нейроны гиппокампа в культуре клеток, стимулирует пролиферацию кортикальных клеток-предшественников и регулирует генерацию нейронов и астроцитов из НСК [27, 28]. Многочисленные исследования продемонстрировали снижение пролиферации НСК в условиях ишемии у мышей с генетическим дефицитом эндогенного FGF-2 по сравнению с мышами дикого типа, а внутрижелудочковая инъекция вирусом простого герпеса 1-го типа, несущего ген *FGF-2*, увеличивала количество пролиферирующих НСК у постинсультных мышей. Трансплантация гена *FGF-2* крысам усиливала функциональное восстановление после ишемии мозга, что подтверждает роль этого фактора в механизмах нейропластичности и репаративных процессах [29].

Согласно данным аутопсии, очаговая церебральная ишемия индуцирует экспрессию FGF-2 ЭК в мозге взрослого человека [20]. Белок ткани мозга был взят в течение 12 ч после смерти у 10 пациентов, которые выжили в течение 24–43 дней после ишемического инсульта, вызванного тромбозом или эмболией. Вестерн-блот-анализ показал повышенную экспрессию FGF-2 как в сером, так и в белом веществе в зоне ядра инфаркта и в зоне ишемической полутени по сравнению с нормальным контралатеральным полушарием на всех 10 препаратах. Методом иммунопероксидазного окрашивания парафиновых срезов обнаружили присутствие FGF-2 в нейронах, астроцитах, макрофагах и ЭК. Кроме того, уровень сывороточного FGF-2 был значительно повышен у пациентов между 1-м и 14-м днями инсульта по сравнению с лицами контрольной группы [15]. Имеющиеся данные позволяют предположить ангиогенное и нейропротекторное действие FGF-2 на нервную систему человека.

IGF-1 — плейотропный пептид, состоящий из 70 аминокислот, широко представленный в нейронах и клетках глии всех отделов головного мозга, отвечающий за разнообразные механизмы сигнальных путей нейронного выживания и нейропластичности на протяжении всей жизни человека [30, 31]. Результаты экспериментальных работ убедительно доказали, что IGF-1 способствует нейрогенезу и пролиферации НСК после инсульта, а также ангиогенезу и миелинизации в ЦНС. В экспериментах *in vivo* показано увеличение эндогенной экспрессии IGF-1 у крыс с окклюзией церебральных артерий и усиление пролиферации нейрональных и олигодендроцитарных клеток-предшественников в СВЗ [32]. Сообщалось также, что IGF-1 прямо влияет на пролиферацию взрослых гиппокампальных НСК *in vitro*. Постинсультные системные инъекции IGF-1 оказывали нейропротекторное действие и уменьшали размер очага некроза в ткани мозга на 34 и 38% у пожилых и взрослых крыс соответственно, способствуя улучшению сенсомоторных функций после инсульта [33].

IGF-1 является ключевым регулятором клеточной пролиферации и ингибитором клеточного апоптоза и некроза. В когорте пациентов с острым ишемическим инсультом сывороточные уровни IGF-1 оказались значительно ниже, чем у лиц без ОНМК. В связи с этим низкие уровни IGF-1 в сыворотке крови ассоциируют с риском возникновения инсульта [34]. Эндогенная экспрессия IGF-1 и его рецептора повышается у взрослых людей после церебральной ишемии. Низкие концентрации сывороточного IGF-1 у пациентов связаны с плохим прогнозом и высоким риском летального исхода инсульта. В настоящее время изучается регуляция IGF-1 посредством физических упражнений на моделях ишемии у животных, а также у пациентов без ОНМК [35–38].

Результаты экспериментальных работ, направленных на изучение нейротрофических и ангиогенных свойств IGF-1, оказались двоякими. С одной стороны, на фоне стереотаксической инъекции аденоассоциированного вирусного вектора, содержащего ген *IGF-1*, мышам с фокальной ишемией головного мозга имело место увеличение плотности сосудистой сети в перинфарктной области на 8-й неделе инсульта, с другой — активация нейрогенеза на 7-й день инсульта. Поэтому вопрос о возможности усиления нейрогенеза в результате улучшения локальной сосудистой перфузии остаётся открытым [10, 39].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) — протеин, имеющий самую высокую экспрессию в головном мозге из всех белков семейства нейротрофинов, секретлируемый постсинаптической мембраной в ответ на возбуждение нейронов, свободно проникающий через гематоэнцефалический барьер и играющий решающую роль в нейрогенезе, нейропластичности и нейронном выживании. BDNF синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме в качестве предшественника (proBDNF) и преобразуется в зрелую форму посредством протеолитических процессов с участием пропротеиновой конвертазы PC7. Связываясь с рецепторами тропомиозин-зависимой киназы B на клеточной поверхности, BDNF способствует выживанию и дифференцировке нейронов, участвует в регуляции феномена долговременной потенциации и синаптической пластичности [40]. При связывании с рецептором нейротрофина p75 BDNF активирует каскад внутриклеточных сигнальных путей, ингибирующих аксональную регенерацию и приводящих к инициации апоптоза. BDNF может секретироваться нейронами как из аксонов, так и из дендритов в ответ на нейрональную активность [29, 41–45]. BDNF способствует пролиферации и дифференцировке клеток-предшественников олигодендроцитов и миелинизации, биосинтезу простаглицина в артериях мозга [46, 47].

Эндогенный BDNF является ключевым медиатором выживания и восстановления клеток в ЦНС после ишемического инсульта. Через 2 ч после ишемии—реперфузии у взрослых крыс уровни BDNF повышаются на 133–213% в поясной и лобной коре, а через 24 ч снижаются на 40% в стриатуме, что связано с нейрональным антероградным транспортом BDNF в ткань мозга. Показано, что астроциты, экспрессирующие тропомиозин-зависимую киназу B, связывают и секвестрируют BDNF, поступающий из сосудистого русла, чтобы стимулировать миграцию НСК из СВЗ в зону ишемии [29]. Ишемический инсульт индуцирует синтез BDNF и экспрессию его рецепторов. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) снижает экспрессию BDNF после инсульта у экспериментальных мышей. Однако механизм регуляции экспрессии BDNF, опосредованной ЭК и нейронами, в большей степени не ясен.

Белок BDNF кодируется геном BDNF, расположенным на 11 хромосоме (11p13). Сигнализация BDNF зависит от экспрессии генов. Поэтому генетическая изменчивость может повлиять на восстановление после инсульта. Среди однонуклеотидных полиморфизмов гена *BDNF* клинически значимым считается *rs6265 SNP*. Именно он влияет на пластичность мозга, связанную с движением, и представляет интерес для клинических исследований. В последние годы активно изучается связь между уровнем BDNF и риском развития инсульта, функциональным исходом и смертностью больных с ОНМК [48].

Факторы роста сосудов (VEGFs) — группа ангиогенных белков, участвующих в процессах ангиогенеза, нейропротекции, нейрогенезе, ангиогенезе, постишемической репарации мозга и сосудов. Увеличение экспрессии VEGF-A зарегистрировано в нейронах, астроцитах и макрофагах в течение нескольких дней/недель после окклюзии СМА у взрослых крыс. Сравнение транзиторной и постоянной церебральной окклюзии у крыс показало повышение уровня VEGF-A (в нейронах и ЭК), VEGFR-1 (в нейронах, ЭК и астроцитах) и VEGFR-2 (в ЭК и астроцитах) на 1–3- и сутки в ипсилатеральном полушарии мозга. Уровень VEGF-A

и его экспрессия в нейронах также повышались в течение первых 24 ч после окклюзии СМА в неонатальной модели перинатального гипоксически-ишемического повреждения у крыс [49]. Показана также повышенная экспрессия VEGF-A, VEGFR-1 и VEGFR-2 в нейронах гиппокампа и коры головного мозга в течение нескольких часов и дней после транзиторной глобальной церебральной ишемии у крыс [50]. VEGF-A способствовал выживанию нейронов при глюкозо-кислородной депривации, которая моделирует гипоксию/ишемию на клеточных культурах в экспериментах *in vitro*. Местное применение VEGF-A на кортикальной поверхности уменьшало объем инфаркта у крыс. Показано, что VEGF-A и VEGF-B усиливают нейрогенез не только в нормальной, но и в ишемизированной ткани мозга [49, 51–53].

В то же время эффекты VEGFs в ЦНС противоположны. С одной стороны, активация VEGFR-2 индуцирует внутриклеточные пути, связанные с нейропротекцией. Сигнальный путь VEGFR-2-PI3K-Акт был связан с выживаемостью нейронов и уменьшением размера ядра инфаркта у мышей, подвергнутых 90-минутной окклюзии СМА. С другой стороны, VEGFR-2-опосредованная сигнализация PI3K-Акт индуцирует проницаемость гематоэнцефалического барьера, а VEGFR-1 участвует в модуляции воспалительных реакций [54, 55].

Таким образом, ишемический инсульт потенцирует экспрессию факторов роста, которые способствуют регуляции всех этапов нейрогенеза, обеспечивая индукцию сопряженных процессов.

Молекулярные мишени ангиогенеза при инфаркте головного мозга

Коллатеральные сосуды представляют собой первую линию защиты от ишемии тканей, обеспечивая альтернативные пути доставки артериальной крови в зону инфаркта. Рост капилляров и кровеносных сосудов в пограничных с ишемией зонах наблюдался на животных моделях через 12–24 ч после инсульта и продолжался не менее 3 нед. Аутопсия тканей мозга человека обнаружила ангиогенез на границе ишемического очага. Установлено, что у пациентов ангиогенная активность возникает через 3–4 дня после инсульта, но как долго она сохраняется, полностью не изучено [10, 14, 49, 56, 57].

В процессе развития нейронные и сосудистые сети формируют сходные механизмы роста и созревания. В зрелом мозге отношения между нервными и сосудистыми клетками обеспечивают функциональное соответствие, поэтому изменения в нейронной функциональности связаны с изменениями мозгового кровотока — нейроваскулярная связь, подразумевающая сбалансированную секрецию сосудосуживающих и сосудорасширяющих молекул, в том числе оксида азота (NO) и простагландина E₂ [55].

Ангиогенез и вазодилатация регулируются посредством взаимодействия двух газов: NO, через активацию eNOS, и сероводорода через фермент, необходимый для его синтеза, — цистатионин-γ-лиазу [8]. Дизрегуляция активности eNOS приводит к патологическим состояниям, сосудистому старению, сосудистой деменции [58, 59]. eNOS конститутивно экспрессируется ЭК, кратковременно активируется увеличением внутриклеточного Ca²⁺ и лежит

в основе индуцированной агонистом (например, ацетилхолином) эндотелийзависимой вазодилатации. NO, высвобождаемый ЭК, вызывает релаксацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, а частичная модуляция eNOS достаточна для индуцирования изменений церебрального кровотока. Ишемический инсульт, приводящий к острой потере регионарного кровотока в ткани головного мозга, быстро инициирует ремоделирование сосудов с помощью eNOS. У мышей с окклюзией СМА ингибиторы eNOS уменьшают церебральный кровоток и увеличивают объём инфаркта, тогда как внутриаартериальное введение доноров NO приводит к противоположным эффектам [55]. Таким образом, очевидна нейротекторная функция eNOS.

Коллатеральное сосудистое ремоделирование — процесс, который инициируется напряжением сдвига жидкости, а не гипоксией. Повышенное напряжение тока крови при механической артериальной окклюзии по коллатеральным сосудам запускает экспрессию белка ионного канала, который у человека кодируется геном *TRPV4*. Этот механочувствительный Ca^{2+} -канал в значительной мере индуцирует длину и диаметр коллатерального роста у крыс, подвергнутых двусторонней окклюзии общей сонной артерии [60, 61]. Динамика молекулярных факторов и коллатерального кровообращения пока не ясна. Недавнее исследование показало, что коллатеральные сосуды имеют различные фенотипы ЭК и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, что также потенцирует интерес учёных к изучению вопросов ангио- и артериогенеза [62].

Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK) является еще одним ключевым регулятором функции эндотелия, участвует в клеточной адгезии, миграции и пролиферации, регулирует сократительную способность гладкомышечных клеток кровеносных сосудов. Изоформы ROCK1 и ROCK2 экспрессируются ЭК. ROCK2 в избытке встречается в головном мозге и играет ключевую роль в эндотелиальном гомеостазе. Неселективное ингибирование ROCKs после церебральной окклюзии у мышей оказывает нейроваскулярную защиту, значительно уменьшая ядро инфаркта и улучшая церебральный кровоток эндотелийзависимым образом. Интересно, что экспрессия и активность eNOS конститутивно усиливаются в ЭК мозга гетерозиготных мышей с нокаутом ROCK2, которые демонстрируют уменьшение объёма ишемии после окклюзии СМА. Таким образом, ROCK непосредственно ингибирует экспрессию eNOS, снижая стабильность мРНК eNOS [63]. Накопленные данные *in vitro* также демонстрируют, что повышенная экспрессия и активность ROCKs в ЭК обуславливают вызванную ишемией дисфункцию гематоэнцефалического барьера [55].

В зоне, граничащей с ядром ишемии, VEGFs индуцируют ангиогенез, необходимый для выживания резидентных и вновь генерируемых нейронов. VEGF и его рецепторы (VEGFR-1 и VEGFR-2) играют центральную роль в инициации ангиогенеза в ЦНС, стимулируя выживание, пролиферацию и миграцию ЭК. Повышенная экспрессия VEGF была обнаружена в течение первых 24 ч после окклюзии в периинфарктных тканях головного мозга крыс с ишемией СМА и сохранялась в течение нескольких дней. Через 48 и 72 ч ишемии было отмечено резкое увеличение пролиферирующих ЭК в периинфарктной зоне и на пиальной поверхности. Доказано, что экспрессия VEGF и мРНК его рецептора VEGFR2 возрастают после инсульта и обладают проангиогенным эффектом.

Повышение экспрессии VEGF-A — ключевого медиатора ангиогенеза — в зоне пенумбры приводит к увеличению плотности микрососудов в этой области и предопределяет клинический исход инсульта. У пациентов с ишемическим инсультом пик концентрации сывороточного VEGF зарегистрирован на 7-й день ОНМК и сохранялся до 14 дней [49, 51, 52, 55]. Таким образом, церебральная ишемия является движущей силой ангиогенеза в остром периоде инсульта и опосредуется VEGF и его рецепторами. В настоящее время продолжаются клинические исследования, включающие измерение уровней VEGFs после инсульта. Сообщалось о стойком повышении VEGFs в плазме крови пациентов в течение 3 мес при всех подтипах инсульта. Выявлена корреляция между уровнем VEGFs в плазме крови, неврологическим и функциональным исходами в зависимости от подтипа ишемии [64]. Неблагоприятные эффекты эндотелиальной экспрессии VEGF-A в острый период инсульта связаны с активацией астроцитарной глии, нарушением эндотелиального барьера, развитием отёка мозга и риском геморрагии [34, 49, 55, 56, 65].

Взаимосвязь нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте

Основной структурой нейроваскулярного взаимодействия является нейроваскулярная единица (NVU), объединяющая ЭК, нейроны, перициты, астроциты и микроглию в регуляции функций головного мозга и контроле гомеостаза. Ремоделирование NVU быстро активируется после инсульта и происходит на молекулярном и клеточном уровнях. В течение нескольких минут после ишемического инсульта повышается экспрессия проангиогенных генов и секретируются факторы роста, способствующие как ангиогенезу, так и выживанию глиальных и нейрональных клеток в периинфарктных тканях [55].

Связь между ангиогенезом и нейрогенезом заключается в том, что регуляция последнего зависит непосредственно от сосудистой системы головного мозга. Перициты и астроцитарные концевые ножки неплотно огибают капилляры СВЗ, создавая тем самым неполный гематоэнцефалический барьер и позволяя диффундировать молекулам VEGFs и FGF-2, секретируемым ЭК. Взрослые НСК при этом экспрессируют α -субъединицу $\alpha\beta 1$ интегринов рецепторов ламинина (VLA6), которая регулирует их связывание с ЭК [66]. Кроме того, нейрогенез и ангиогенез причастны связаны в постинсультной нейроваскулярной нише. Нейробласты мигрируют из СВЗ в зону ишемической полутени, где инициирован постинсультный ангиогенез. При этом мигрирующие нейробласты локализуются в кровеносных сосудах в зонах активного сосудистого прорастания и ремоделирования на границе инфаркта. Таким образом, ангиогенез и сосудистая сеть важны для миграции нейробластов в периинфарктные ткани.

ЭК в зоне ишемической полутени выделяют молекулярные факторы, регулирующие биологическую активность НСК и миграцию нейробластов. Наряду с хемокинами, VEGF-A не только участвует в мобилизации циркулирующих прогениторных ЭК в ответ на ишемию, но и стимулирует нейрогенез. Поэтому справедливо считать взаимосвязь ангиогенеза и нейрогенеза VEGF-опосредованной. Известно, что НСК в экспериментальных моделях инсульта секретируют высокий уровень VEGF, который усиливает образование капиллярных трубок, но с введением антагониста VEGFR2

ангиогенез полностью прекращается. Наряду с этим нельзя исключать определённую роль других ангиогенных и нейrogenных факторов [14].

Особый интерес в исследовании нейрорецепторных взаимодействий при церебральной ишемии представляют прогениторные ЭК. Они участвуют в репарации повреждённых кровеносных сосудов и ангиогенезе как непосредственно (мобилизация прогениторных ЭК из костного мозга, взаимодействие с ЭК, экстравазация и миграция в зону ишемии, встраивание в сосудистую стенку), так и косвенно — через паракринную сигнализацию. Прогениторные ЭК высвобождают SDF-1, VEGF, IGF-1 и другие паракринные проангиогенные факторы, которые способствуют не только пролиферации ЭК и снижают апоптоз, но и участвуют в регуляции рекрутирования НСК, процессах ремоделирования и обладают нейротекторными свойствами [56, 67].

Таким образом, данные последних исследований сложных структурных и молекулярных нейрососудистых взаимодействий подтверждают идею о том, что усиление постинсультного ангиогенеза может представлять собой ценную стратегию содействия функциональному восстановлению [68].

Выводы

Обобщая результаты, важно подчеркнуть сложность постинсультных изменений в головном мозге. Ангио- и нейро-

генез высококоординированы и взаимосвязаны для усиления восстановления после ишемического инсульта. Правильная межклеточная коммуникация в сосудистых нишах нейрогенеза имеет решающее значение для регенеративных механизмов во взрослом мозге. Тесные молекулярные взаимодействия между ЭК и НСК регулируют нейрогенез в развивающемся и взрослом мозге. ЭК секретируют факторы, модулирующие нейрогенез, а нейрональная активность контролирует ангиогенез и барьерные функции мозга. Регуляция этих процессов при церебральной ишемии связана с рядом сигнальных молекул и факторов роста, обеспечивающих пролиферацию НСК, их миграцию в перинфарктные ткани, дифференцировку и интеграцию, а также выживание в условиях окислительного стресса и нейровоспаления. Регуляция ангиогенеза в нейрогенной нише предопределяет поведение резидентных НСК. VEGF-A играет ключевую роль в стимулировании васкулогенеза в зоне инфаркта. BDNF является ключевым регулятором стволовых и прогениторных клеток в СВЗ [69].

Глубинные взаимосвязи молекулярно-клеточных взаимодействий и их регуляций в настоящее время до конца не ясны. Новые молекулярные подходы в трансляционных исследованиях, включая использование моделей грызунов, которые более репрезентативны для человеческих инсультов, направлены на изучение сосудистой системы головного мозга в контексте поиска терапевтических мишеней [70, 71].

Список источников

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашиян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
2. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655–679. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018. PMID: 21896369.
3. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):143–152. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad. PMID: 23239837.
4. Wang B., Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis.* 2015;30(2):355–365. DOI: 10.1007/s11011-014-9523-6. PMID: 24623361.
5. Nemirovich-Danchenko N.M., Khodanovich M.Yu. New neurons in the post-ischemic and injured brain: migrating or resident? *Front Neurosci.* 2019;13:588. DOI: 10.3389/fnins.2019.005887. PMID: 31275097.
6. Mizrak D., Levitin H.M., Delgado A.C. et al. Single-cell analysis of regional differences in adult CB3 neural stem cell lineages. *Cell Rep.* 2019;26(2):394–406. e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.044. PMID: 30625322.
7. Jin K., Wang X., Xie L. et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(35):13198–13202. DOI: 10.1073/pnas.0603512103. PMID: 16924107.
8. Thored P., Arvidsson A., Cacci E. et al. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells.* 2006;24(3):739–747. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0281. PMID: 16210404.
9. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298–307. DOI: 10.1038/nature10144. PMID: 21593862.
10. Ruan L., Wang B., ZhuGe Q., Jin K. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res.* 2015;1623:166–173. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.042. PMID: 25736182.
11. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: Икар; 2013.
12. Tang H., Wang Y., Xie L. et al. Effect of neural precursor proliferation level on neurogenesis in rat brain during aging and after focal ischemia. *Neurobiol Aging.* 2009;30(2):299–308. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.06.004. PMID: 17644223.
13. Zhang R.L., Zhang Z.G., Lu M. et al. Reduction of the cell cycle length by decreasing G1 phase and cell cycle reentry expand neuronal progenitor cells in the subventricular zone of adult rat after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(6):857–863. DOI: 10.1038/sj.cbfm.9600237. PMID: 16251885.

References

1. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Stroke: step by step instructions. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)
2. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655–679. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018. PMID: 21896369.
3. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):143–152. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad. PMID: 23239837.
4. Wang B., Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis.* 2015;30(2):355–365. DOI: 10.1007/s11011-014-9523-6. PMID: 24623361.
5. Nemirovich-Danchenko N.M., Khodanovich M.Yu. New neurons in the post-ischemic and injured brain: migrating or resident? *Front Neurosci.* 2019;13:588. DOI: 10.3389/fnins.2019.005887. PMID: 31275097.
6. Mizrak D., Levitin H.M., Delgado A.C. et al. Single-cell analysis of regional differences in adult CB3 neural stem cell lineages. *Cell Rep.* 2019;26(2):394–406. e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.044. PMID: 30625322.
7. Jin K., Wang X., Xie L. et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(35):13198–13202. DOI: 10.1073/pnas.0603512103. PMID: 16924107.
8. Thored P., Arvidsson A., Cacci E. et al. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells.* 2006;24(3):739–747. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0281. PMID: 16210404.
9. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298–307. DOI: 10.1038/nature10144. PMID: 21593862.
10. Ruan L., Wang B., ZhuGe Q., Jin K. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res.* 2015;1623:166–173. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.042. PMID: 25736182.
11. Gomazkov O.A. Neurogenesis as an adaptive function of the brain. Moscow: Icarus; 2013. (In Russ.)
12. Tang H., Wang Y., Xie L. et al. Effect of neural precursor proliferation level on neurogenesis in rat brain during aging and after focal ischemia. *Neurobiol Aging.* 2009;30(2):299–308. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.06.004. PMID: 17644223.
13. Zhang R.L., Zhang Z.G., Lu M. et al. Reduction of the cell cycle length by decreasing G1 phase and cell cycle reentry expand neuronal progenitor cells in the subventricular zone of adult rat after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(6):857–863. DOI: 10.1038/sj.cbfm.9600237. PMID: 16251885.

14. Zhang R.L., Chopp M., Roberts C. et al. Stroke increases neural stem cells and angiogenesis in the neurogenic niche of the adult mouse. *PLoS One*. 2014;9(12):e113972. DOI: 10.1371/journal.pone.0113972. PMID: 25437857.
15. Faiz M., Sachewsky N., Gascón S. et al. Adult neural stem cells from the subventricular zone give rise to reactive astrocytes in the cortex after stroke. *Cell Stem Cell*. 2015;17(5):624–634. DOI: 10.1016/j.stem.2015.08.002. PMID: 26456685.
16. Sakamoto M., Kageyama R., Imayoshi I. The functional significance of newly born neurons integrated into olfactory bulb circuits. *Front Neurosci*. 2014;8:121. DOI: 10.3389/fnins.2014.00121. PMID: 24904263.
17. Le Magueresse C., Alfonso J., Bark C. et al. Subventricular zone-derived neuroblasts use vasculature as a scaffold to migrate radially to the cortex in neonatal mice. *Cereb Cortex*. 2012;22(10):2285–2296. DOI: 10.1093/cercor/bhr302. PMID: 22095212.
18. Fuentealba L.C., Rompani S.B., Parraguez J.I. et al. Embryonic origin of postnatal neural stem cells. *Cell*. 2015;161(7):1644–1655. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.041. PMID: 26091041.
19. Lim D.A., Alvarez-Buylla A. The adult ventricular — subventricular zone and olfactory bulb neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(5):a018820. DOI: 10.1101/cshperspect.a018820. PMID: 27048191.
20. Wan F., Bai H.J., Liu J.Q. et al. Proliferation and glia-directed differentiation of neural stem cells in the subventricular zone of the lateral ventricle and the migratory pathway to the lesions after cortical devascularization of adult rats. *BioMed Res Int*. 2016;2016: 3625959. DOI: 10.1155/2016/3625959. PMID: 27294116.
21. Thored P., Wood J., Arvidsson A. et al. Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke. *Stroke*. 2007;38(11):3032–3039. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488445. PMID: 17901386.
22. Sawada M., Matsumoto M., Sawamoto K. Vascular regulation of adult neurogenesis under physiological and pathological conditions. *Front Neurosci*. 2014;8:53. DOI: 10.3389/fnins.2014.00053. PMID: 24672424.
23. Kokovay E., Goderie S., Wang Y. et al. Adult SVZ lineage cells home to and leave the vascular niche via differential responses to SDF1/CXCR4 signaling. *Cell Stem Cell*. 2010;7(2):163–173. DOI: 10.1016/j.stem.2010.05.019. PMID: 20682445.
24. Wang B., Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis*. 2015;30(2):355–365. DOI: 10.1007/s11011-014-9523-6. PMID: 24623361.
25. Barkho B.Z., Munoz A.E., Li X. et al. Endogenous matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-9 promote the differentiation and migration of adult neural progenitor cells in response to chemokines. *Stem Cells*. 2008;26(12):3139–3149. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0519. PMID: 18818437.
26. Naylor M., Bowen K.K., Sailor K.A. et al. Preconditioning-induced ischemic tolerance stimulates growth factor expression and neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neurochem Int*. 2005;47(8):565–572. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.07.003. PMID: 16154234.
27. Benington L., Rajan G., Locher C., Lim L.Y. Fibroblast Growth Factor 2 — a review of stabilisation approaches for clinical applications. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):508. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060508. PMID: 32498439.
28. Simonato M., Zucchini S. Neurotrophic factors. Fibroblast Growth Factor-2. *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*. Elsevier, 2009:916–921. DOI: 10.1016/B978-012373961-2.00252-6.
29. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain Sci*. 2015;5(2):165–177. DOI: 10.3390/brainsci5020165. PMID: 25942688.
30. Wrigley S., Arafat D., Tropea D. Insulin-like growth factor 1: at the crossroads of brain development and aging. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:14. DOI: 10.3389/fncel.2017.00014. PMID: 28203146.
31. Rosenzweig S.A. The continuing evolution of insulin-like growth factor signaling. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-205. DOI: 10.12688/f1000research.22198.1. PMID: 32226608.
32. Genis L., Davila D., Fernandez S. et al. Astrocytes require insulin-like growth factor I to protect neurons against oxidative injury. *F1000Res*. 2014;3:28. DOI: 10.12688/f1000research.3-28.v2. PMID: 24715976.
33. Serhan A., Boddeke E., Kooijman R. Insulin-like growth factor-1 is neuroprotective in aged rats with ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:349. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00349. PMID: 31920629.
34. Shaheen H., Sobhy S., El Mously S. et al. Insulin-like growth factor-1 in acute ischemic stroke. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):42. DOI: 10.1186/s41983-018-0042-y. PMID: 30595648.
35. Tang J.H., Ma L.L., Yu T.X. et al. Insulin-like growth factor-1 as a prognostic marker in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9(6):e99186. DOI: 10.1371/journal.pone.0099186. PMID: 24911265.
36. Okazaki H., Beppu H., Mizutani K. et al. Changes in serum growth factors in stroke rehabilitation patients and their relation to hemiparesis improvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(6):1703–1708. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.015. PMID: 24768137.
37. Zheng H.Q., Zhang L.Y., Luo J. et al. Physical exercise promotes recovery of neurological function after ischemic stroke in rats. *Int J Molec Sci*. 2014;15(6):10974–10988. DOI: 10.3390/ijms150610974. PMID: 24945308.
38. Gregory S.M., Spiering B.A., Alemany J.A. et al. Exercise-induced insulin-like growth factor I system concentrations after training in women. *Med Sci*
14. Zhang R.L., Chopp M., Roberts C. et al. Stroke increases neural stem cells and angiogenesis in the neurogenic niche of the adult mouse. *PLoS One*. 2014;9(12):e113972. DOI: 10.1371/journal.pone.0113972. PMID: 25437857.
15. Faiz M., Sachewsky N., Gascón S. et al. Adult neural stem cells from the subventricular zone give rise to reactive astrocytes in the cortex after stroke. *Cell Stem Cell*. 2015;17(5):624–634. DOI: 10.1016/j.stem.2015.08.002. PMID: 26456685.
16. Sakamoto M., Kageyama R., Imayoshi I. The functional significance of newly born neurons integrated into olfactory bulb circuits. *Front Neurosci*. 2014;8:121. DOI: 10.3389/fnins.2014.00121. PMID: 24904263.
17. Le Magueresse C., Alfonso J., Bark C. et al. Subventricular zone-derived neuroblasts use vasculature as a scaffold to migrate radially to the cortex in neonatal mice. *Cereb Cortex*. 2012;22(10):2285–2296. DOI: 10.1093/cercor/bhr302. PMID: 22095212.
18. Fuentealba L.C., Rompani S.B., Parraguez J.I. et al. Embryonic origin of postnatal neural stem cells. *Cell*. 2015;161(7):1644–1655. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.041. PMID: 26091041.
19. Lim D.A., Alvarez-Buylla A. The adult ventricular — subventricular zone and olfactory bulb neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(5):a018820. DOI: 10.1101/cshperspect.a018820. PMID: 27048191.
20. Wan F., Bai H.J., Liu J.Q. et al. Proliferation and glia-directed differentiation of neural stem cells in the subventricular zone of the lateral ventricle and the migratory pathway to the lesions after cortical devascularization of adult rats. *BioMed Res Int*. 2016;2016: 3625959. DOI: 10.1155/2016/3625959. PMID: 27294116.
21. Thored P., Wood J., Arvidsson A. et al. Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke. *Stroke*. 2007;38(11):3032–3039. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488445. PMID: 17901386.
22. Sawada M., Matsumoto M., Sawamoto K. Vascular regulation of adult neurogenesis under physiological and pathological conditions. *Front Neurosci*. 2014;8:53. DOI: 10.3389/fnins.2014.00053. PMID: 24672424.
23. Kokovay E., Goderie S., Wang Y. et al. Adult SVZ lineage cells home to and leave the vascular niche via differential responses to SDF1/CXCR4 signaling. *Cell Stem Cell*. 2010;7(2):163–173. DOI: 10.1016/j.stem.2010.05.019. PMID: 20682445.
24. Wang B., Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis*. 2015;30(2):355–365. DOI: 10.1007/s11011-014-9523-6. PMID: 24623361.
25. Barkho B.Z., Munoz A.E., Li X. et al. Endogenous matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-9 promote the differentiation and migration of adult neural progenitor cells in response to chemokines. *Stem Cells*. 2008;26(12):3139–3149. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0519. PMID: 18818437.
26. Naylor M., Bowen K.K., Sailor K.A. et al. Preconditioning-induced ischemic tolerance stimulates growth factor expression and neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neurochem Int*. 2005;47(8):565–572. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.07.003. PMID: 16154234.
27. Benington L., Rajan G., Locher C., Lim L.Y. Fibroblast Growth Factor 2 — a review of stabilisation approaches for clinical applications. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):508. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060508. PMID: 32498439.
28. Simonato M., Zucchini S. Neurotrophic factors. Fibroblast Growth Factor-2. *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*. Elsevier, 2009:916–921. DOI: 10.1016/B978-012373961-2.00252-6.
29. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain Sci*. 2015;5(2):165–177. DOI: 10.3390/brainsci5020165. PMID: 25942688.
30. Wrigley S., Arafat D., Tropea D. Insulin-like growth factor 1: at the crossroads of brain development and aging. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:14. DOI: 10.3389/fncel.2017.00014. PMID: 28203146.
31. Rosenzweig S.A. The continuing evolution of insulin-like growth factor signaling. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-205. DOI: 10.12688/f1000research.22198.1. PMID: 32226608.
32. Genis L., Davila D., Fernandez S. et al. Astrocytes require insulin-like growth factor I to protect neurons against oxidative injury. *F1000Res*. 2014;3:28. DOI: 10.12688/f1000research.3-28.v2. PMID: 24715976.
33. Serhan A., Boddeke E., Kooijman R. Insulin-like growth factor-1 is neuroprotective in aged rats with ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:349. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00349. PMID: 31920629.
34. Shaheen H., Sobhy S., El Mously S. et al. Insulin-like growth factor-1 in acute ischemic stroke. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):42. DOI: 10.1186/s41983-018-0042-y. PMID: 30595648.
35. Tang J.H., Ma L.L., Yu T.X. et al. Insulin-like growth factor-1 as a prognostic marker in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9(6):e99186. DOI: 10.1371/journal.pone.0099186. PMID: 24911265.
36. Okazaki H., Beppu H., Mizutani K. et al. Changes in serum growth factors in stroke rehabilitation patients and their relation to hemiparesis improvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(6):1703–1708. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.015. PMID: 24768137.
37. Zheng H.Q., Zhang L.Y., Luo J. et al. Physical exercise promotes recovery of neurological function after ischemic stroke in rats. *Int J Molec Sci*. 2014;15(6):10974–10988. DOI: 10.3390/ijms150610974. PMID: 24945308.
38. Gregory S.M., Spiering B.A., Alemany J.A. et al. Exercise-induced insulin-like growth factor I system concentrations after training in women. *Med Sci*

- Sports Exerc. 2013;45(3):420–428. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182750bd4. PMID: 23034644.
39. Zhu W., Fan Y., Hao Q. et al. Posts ischemic IGF-1 gene transfer promotes neurovascular regeneration after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(9):1528–1537. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.75. PMID: 19513085.
40. Liu W., Wang X., O'Connor M. et al. Brain-derived neurotrophic factor and its potential therapeutic role in stroke comorbidities. *Neural Plast.* 2020;2020:1969482. DOI: 10.1155/2020/1969482. PMID: 32399020.
41. Liu P.Z., Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci.* 2018;12:52. DOI: 10.3389/fnins.2018.00052. PMID: 29467613.
42. Balkaya M., Cho S. Genetics of stroke recovery: BDNF val66met polymorphism in stroke recovery and its interaction with aging. *Neurobiol Dis.* 2019;126:36–46. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.08.009. PMID: 30118755.
43. Yoshii A., Constantine-Paton M. Post-synaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity and disease. *Dev Neurobiol.* 2010;70(5):304–322. DOI: 10.1002/dneu.20765. PMID: 20186705.
44. Phillips C., Baktir M.A., Srivatsan M., Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:170. DOI: 10.3389/fncel.2014.00170. PMID: 24999318.
45. Zhao H., Alam A., San C.Y. et al. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: Recent developments. *Brain Res.* 2017;1665:1–21. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.029. PMID: 28396009.
46. Ramos-Cejudo J., Gutierrez-Fernandez M., Otero-Ortega L. et al. Brain-derived neurotrophic factor administration mediated oligodendrocyte differentiation and myelin formation in subcortical ischemic stroke. *Stroke.* 2015;46(1):221–228. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006692. PMID: 25395417.
47. Li S.T., Pan J., Hua X.M. et al. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(2):154–164. DOI: 10.1111/cns.12182. PMID: 24397751.
48. Kotlega D., Peda B., Zembron-Lacny A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2017;51(3):240–246. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.02.008. PMID: 28291539.
49. Greenberg D.A., Jin K. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(10):1753–1761. DOI: 10.1007/s00018-013-1282-8. PMID: 23475070.
50. Jin K.L., Mao X.O., Nagayama T. et al. Induction of vascular endothelial growth factor receptors and phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling by global cerebral ischemia in the rat. *Neuroscience.* 2000;100(4):713–717. DOI: 10.1016/S0306-4522(00)00331-6. PMID: 11036205.
51. Jiang C., Zuo F., Wang Y. et al. Progesterone changes VEGF and BDNF expression and promotes neurogenesis after ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2017;54:571–581. DOI: 10.1007/s12035-015-9651-y. PMID: 26746666.
52. Horie N., Pereira M.P., Niizuma K. et al. Transplanted stem cell-secreted vascular endothelial growth factor effects poststroke recovery, inflammation, and vascular repair. *Stem Cells.* 2011;29(2):274–285. DOI: 10.1002/stem.584. PMID: 21732485.
53. Harms K.M., Lu L., Cunningham L.A. Murine neural stem/progenitor cells protect neurons against ischemia by HIF-1 α -regulated VEGF signaling. *PLoS One.* 2010;5(3):e9767. DOI: 10.1371/journal.pone.0009767. PMID: 20339541.
54. Cardenas-Rivera A., Campero-Romero A.N., Heras-Romero Y. et al. Early post-stroke activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 hinders the receptor 1-dependent neuroprotection afforded by the endogenous ligand. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:270. DOI: 10.3389/fncel.2019.00270. PMID: 31312121.
55. Freitas-Andrade M., Raman-Nair J., Lacoste B. Structural and functional remodeling of the brain vasculature following stroke. *Front Physiol.* 2020;11:948. DOI: 10.3389/fphys.2020.00948. PMID: 32848875.
56. Font M.A., Arboix A., Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(3):238–244. DOI: 10.2174/157340310791658802. PMID: 21804783.
57. Ergul A., Alhusban A., Fagan S.C. Angiogenesis: a harmonized target for recovery after stroke. *Stroke.* 2012;43(8):2270–2274. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.642710. PMID: 22618382.
58. Coletta C., Papapetropoulos A., Erdelyi K. et al. Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(23):9161–9166. DOI: 10.1073/pnas.1202916109. PMID: 22570497.
59. Wang F., Cao Y., Ma L. et al. Dysfunction of cerebrovascular endothelial cells: prelude to vascular dementia. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:376. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00376. PMID: 30505270.
60. Kimmel E.R., Al Kasab S., Harvey J.B. et al. Absence of collaterals is associated with larger infarct volume and worse outcome in patients with large vessel occlusion and mild symptoms. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):1987–1992. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.032. PMID: 31036341.
61. Nannoni S., Cereda C.W., Sirimarco G. et al. Collaterals are a major determinant of the core but not the penumbra volume in acute ischemic stroke. *Neuroradiology.* 2019;61(9):971–978. DOI: 10.1007/s00234-019-02224-x. PMID: 31123760.
- Sports Exerc. 2013;45(3):420–428. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182750bd4. PMID: 23034644.
39. Zhu W., Fan Y., Hao Q. et al. Posts ischemic IGF-1 gene transfer promotes neurovascular regeneration after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(9):1528–1537. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.75. PMID: 19513085.
40. Liu W., Wang X., O'Connor M. et al. Brain-derived neurotrophic factor and its potential therapeutic role in stroke comorbidities. *Neural Plast.* 2020;2020:1969482. DOI: 10.1155/2020/1969482. PMID: 32399020.
41. Liu P.Z., Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci.* 2018;12:52. DOI: 10.3389/fnins.2018.00052. PMID: 29467613.
42. Balkaya M., Cho S. Genetics of stroke recovery: BDNF val66met polymorphism in stroke recovery and its interaction with aging. *Neurobiol Dis.* 2019;126:36–46. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.08.009. PMID: 30118755.
43. Yoshii A., Constantine-Paton M. Post-synaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity and disease. *Dev Neurobiol.* 2010;70(5):304–322. DOI: 10.1002/dneu.20765. PMID: 20186705.
44. Phillips C., Baktir M.A., Srivatsan M., Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:170. DOI: 10.3389/fncel.2014.00170. PMID: 24999318.
45. Zhao H., Alam A., San C.Y. et al. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: Recent developments. *Brain Res.* 2017;1665:1–21. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.029. PMID: 28396009.
46. Ramos-Cejudo J., Gutierrez-Fernandez M., Otero-Ortega L. et al. Brain-derived neurotrophic factor administration mediated oligodendrocyte differentiation and myelin formation in subcortical ischemic stroke. *Stroke.* 2015;46(1):221–228. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006692. PMID: 25395417.
47. Li S.T., Pan J., Hua X.M. et al. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(2):154–164. DOI: 10.1111/cns.12182. PMID: 24397751.
48. Kotlega D., Peda B., Zembron-Lacny A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2017;51(3):240–246. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.02.008. PMID: 28291539.
49. Greenberg D.A., Jin K. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(10):1753–1761. DOI: 10.1007/s00018-013-1282-8. PMID: 23475070.
50. Jin K.L., Mao X.O., Nagayama T. et al. Induction of vascular endothelial growth factor receptors and phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling by global cerebral ischemia in the rat. *Neuroscience.* 2000;100(4):713–717. DOI: 10.1016/S0306-4522(00)00331-6. PMID: 11036205.
51. Jiang C., Zuo F., Wang Y. et al. Progesterone changes VEGF and BDNF expression and promotes neurogenesis after ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2017;54:571–581. DOI: 10.1007/s12035-015-9651-y. PMID: 26746666.
52. Horie N., Pereira M.P., Niizuma K. et al. Transplanted stem cell-secreted vascular endothelial growth factor effects poststroke recovery, inflammation, and vascular repair. *Stem Cells.* 2011;29(2):274–285. DOI: 10.1002/stem.584. PMID: 21732485.
53. Harms K.M., Lu L., Cunningham L.A. Murine neural stem/progenitor cells protect neurons against ischemia by HIF-1 α -regulated VEGF signaling. *PLoS One.* 2010;5(3):e9767. DOI: 10.1371/journal.pone.0009767. PMID: 20339541.
54. Cardenas-Rivera A., Campero-Romero A.N., Heras-Romero Y. et al. Early post-stroke activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 hinders the receptor 1-dependent neuroprotection afforded by the endogenous ligand. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:270. DOI: 10.3389/fncel.2019.00270. PMID: 31312121.
55. Freitas-Andrade M., Raman-Nair J., Lacoste B. Structural and functional remodeling of the brain vasculature following stroke. *Front Physiol.* 2020;11:948. DOI: 10.3389/fphys.2020.00948. PMID: 32848875.
56. Font M.A., Arboix A., Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(3):238–244. DOI: 10.2174/157340310791658802. PMID: 21804783.
57. Ergul A., Alhusban A., Fagan S.C. Angiogenesis: a harmonized target for recovery after stroke. *Stroke.* 2012;43(8):2270–2274. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.642710. PMID: 22618382.
58. Coletta C., Papapetropoulos A., Erdelyi K. et al. Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(23):9161–9166. DOI: 10.1073/pnas.1202916109. PMID: 22570497.
59. Wang F., Cao Y., Ma L. et al. Dysfunction of cerebrovascular endothelial cells: prelude to vascular dementia. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:376. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00376. PMID: 30505270.
60. Kimmel E.R., Al Kasab S., Harvey J.B. et al. Absence of collaterals is associated with larger infarct volume and worse outcome in patients with large vessel occlusion and mild symptoms. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):1987–1992. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.032. PMID: 31036341.
61. Nannoni S., Cereda C.W., Sirimarco G. et al. Collaterals are a major determinant of the core but not the penumbra volume in acute ischemic stroke. *Neuroradiology.* 2019;61(9):971–978. DOI: 10.1007/s00234-019-02224-x. PMID: 31123760.

62. Zhang H., Chalothorn D., Faber J.E. Collateral vessels have unique endothelial and smooth muscle cell phenotypes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3608. DOI: 10.3390/ijms20153608. PMID: 31344780.
63. Hiroi Y., Noma K., Kim H.H. et al. Neuroprotection mediated by upregulation of endothelial nitric oxide synthase in Rho-associated, coiled-coil-containing Kinase 2 deficient mice. *Circ J.* 2018;82(4):1195–1204. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0732. PMID: 29353861.
64. Khaibullina A.A., Rosenstein J.M., Krum J.M. Vascular endothelial growth factor promotes neurite maturation in primary CNS neuronal cultures. *Brain Res Dev Brain Res.* 2004;148(1):59–68. DOI: 10.1016/j.devbrainres.2003.09.022. PMID: 14757519.
65. Sobrino T., Perez-Mato M., Brea D. et al. Temporal profile of molecular signatures associated with circulating endothelial progenitor cells in human ischemic stroke. *J Neurosci Res.* 2012;90(9):1788–1793. DOI: 10.1002/jnr.23068. PMID: 22513751.
66. Lacar B., Herman P., Platel J.C. et al. Neural progenitor cells regulate capillary blood flow in the postnatal subventricular zone. *J Neurosci.* 2012;32(46):16435–16448. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1457-12.2012. PMID: 23152626.
67. Esquiva G., Grayston A., Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315(5):C664–C674. DOI: 10.1152/ajpcell.00200.2018. PMID: 30133323.
68. Hatakeyama M., Ninomiya I., Kanazawa M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2020;15(1):16–19. DOI: 10.4103/1673-5374.264442. PMID: 31535636.
69. Tata M., Ruhrberg C. Cross-talk between blood vessels and neural progenitors in the developing brain. *Neuronal Signal.* 2018;2(1):NS20170139. DOI: 10.1042/NS20170139. PMID: 32714582.
70. Stanimirovic D.B., Sandhu J.K., Costain W.J. Emerging technologies for delivery of biotherapeutics and gene therapy across the blood-brain barrier. *Bio-Drugs.* 2018;32(6):547–559. DOI: 10.1007/s40259-018-0309-y. PMID: 30306341.
71. Kanazawa M., Takahashi T., Ishikawa M. et al. Angiogenesis in the ischemic core: a potential treatment target? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(5):753–769. DOI: 10.1177/0271678X19834158. PMID: 30841779.
62. Zhang H., Chalothorn D., Faber J.E. Collateral vessels have unique endothelial and smooth muscle cell phenotypes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3608. DOI: 10.3390/ijms20153608. PMID: 31344780.
63. Hiroi Y., Noma K., Kim H.H. et al. Neuroprotection mediated by upregulation of endothelial nitric oxide synthase in Rho-associated, coiled-coil-containing Kinase 2 deficient mice. *Circ J.* 2018;82(4):1195–1204. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0732. PMID: 29353861.
64. Khaibullina A.A., Rosenstein J.M., Krum J.M. Vascular endothelial growth factor promotes neurite maturation in primary CNS neuronal cultures. *Brain Res Dev Brain Res.* 2004;148(1):59–68. DOI: 10.1016/j.devbrainres.2003.09.022. PMID: 14757519.
65. Sobrino T., Perez-Mato M., Brea D. et al. Temporal profile of molecular signatures associated with circulating endothelial progenitor cells in human ischemic stroke. *J Neurosci Res.* 2012;90(9):1788–1793. DOI: 10.1002/jnr.23068. PMID: 22513751.
66. Lacar B., Herman P., Platel J.C. et al. Neural progenitor cells regulate capillary blood flow in the postnatal subventricular zone. *J Neurosci.* 2012;32(46):16435–16448. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1457-12.2012. PMID: 23152626.
67. Esquiva G., Grayston A., Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315(5):C664–C674. DOI: 10.1152/ajpcell.00200.2018. PMID: 30133323.
68. Hatakeyama M., Ninomiya I., Kanazawa M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2020;15(1):16–19. DOI: 10.4103/1673-5374.264442. PMID: 31535636.
69. Tata M., Ruhrberg C. Cross-talk between blood vessels and neural progenitors in the developing brain. *Neuronal Signal.* 2018;2(1):NS20170139. DOI: 10.1042/NS20170139. PMID: 32714582.
70. Stanimirovic D.B., Sandhu J.K., Costain W.J. Emerging technologies for delivery of biotherapeutics and gene therapy across the blood-brain barrier. *Bio-Drugs.* 2018;32(6):547–559. DOI: 10.1007/s40259-018-0309-y. PMID: 30306341.
71. Kanazawa M., Takahashi T., Ishikawa M. et al. Angiogenesis in the ischemic core: a potential treatment target? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(5):753–769. DOI: 10.1177/0271678X19834158. PMID: 30841779.

Информация об авторах

Королева Екатерина Сергеевна — к.м.н., доцент каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СГМУ, Томск, Россия, orcid.org/0000-0003-1911-166X

Алифиров Валентина Михайловна — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СГМУ, Томск, Россия, orcid.org/0000-0002-4140-3223

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Ekaterina S. Koroleva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. prof., Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, orcid.org/0000-0003-1911-166X

Valentina M. Alifirova — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, orcid.org/0000-0002-4140-3223

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Особенности методики натриевой магнитно-резонансной спектроскопии и её применение в неврологии

В.В. Синькова, И.А. Кротенкова, А.А. Лясковик, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Магнитно-резонансная спектроскопия является важным неинвазивным методом, основанным на определении концентрации и оценке пространственного распределения конкретных биохимически значимых тканевых метаболитов. Сегодня он превратился из научно-исследовательского инструмента в самостоятельный диагностический метод нейровизуализации, позволяющий ответить на ряд важных клинико-диагностических вопросов на ранней стадии заболевания, а также оценить эффективность проводимой терапии и дать клинический прогноз.

В статье приводится обзор данных о натриевой магнитно-резонансной спектроскопии, которая является очень чувствительным методом оценки жизнеспособности клеток и ионного гомеостаза, может использоваться для измерения ранних биохимических нарушений в тканях при различных дегенеративных заболеваниях. Изложены патофизиологические основы натриевой магнитно-резонансной спектроскопии, технические основы её применения, а также основные перспективные точки приложения данного метода в контексте различных заболеваний центральной нервной системы, которые встречаются в практике рентгенологов и неврологов.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; магнитно-резонансная спектроскопия; натриевая МР-спектроскопия; физические принципы натриевой МР-спектроскопии; нарушение мозгового кровообращения; рассеянный склероз; болезнь Альцгеймера

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников 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 «Научный центр неврологии». E-mail: krotenkova_mrt@mail.ru. Кротенкова И.А.

Для цитирования: Синькова В.В., Кротенкова И.А., Лясковик А.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Особенности методики натриевой магнитно-резонансной спектроскопии и её применение в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(3): 72–79.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.8>

Поступила 26.04.2021 / Принята в печать 27.05.2021

Features of sodium magnetic resonance spectroscopy and its application in neurology

Viktoriya V. Sinkova, Irina A. Krotenkova, Alina A. Lyaskovik, Rodion N. Konovalov, Marina V. Krotenkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Magnetic resonance spectroscopy is an important non-invasive method that measures concentration and spatial distribution of certain biochemically significant tissue metabolites. This relatively new method has now evolved from a research tool to an independent diagnostic neuroimaging method, which provides answers to a number of important clinical and diagnostic questions at the early stages of the disease, and allows evaluation of treatment efficacy and determination of clinical outcome.

The article provides a review of data on sodium magnetic resonance spectroscopy, which is a very sensitive method for assessing cell viability and ion homeostasis. It can be used to measure early biochemical disturbances in the tissues in various degenerative diseases. We describe pathophysiology and technology underlying sodium magnetic resonance spectroscopy, as well as the most promising points of application of this method in central nervous system disorders seen by radiologists and neurologists in their clinical practice.

Keywords: magnetic resonance imaging; magnetic resonance spectroscopy; sodium MRS; physical principles of sodium MRS; cerebrovascular event; multiple sclerosis; Alzheimer's disease

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

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

For correspondence: 125367 Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: krotenkova_mrt@mail.ru. Krotenkova I.A.

For citation: Sinkova V.V., Krotchenkova I.A., Lyaskovik A.A., Konovalov R.N., Krotchenkova M.V. [Features of sodium magnetic resonance spectroscopy and its application in neurology]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 72–79. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.8>

Received 26.04.2021 / Accepted 27.05.2021

Введение

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является мощным инструментом для визуализации и диагностики большого спектра заболеваний практически во всех отделах человеческого организма. Стандартная МРТ основана на обнаружении протонов водорода, присутствующих в воде, липидах и макромолекулах организма, что позволяет оценить анатомическую структуру и получить информацию о функциональном состоянии исследуемой области. Она, как правило, не может дать представление о биохимических процессах и жизнеспособности тканей (например, о гомеостазе или целостности клеточных мембран). Однако такого рода информация может иметь первостепенное значение для диагностики и прогнозирования заболеваний или для оценки эффективности лечения, в том числе новыми лекарственными препаратами.

На эти вопросы позволяет ответить магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), основанная на измерении концентрации определённых метаболитов в тканях. При рутинной МРС определяют, как правило, содержание N-ацетиласпартата, холина и креатина, при этом оценивают не абсолютные их концентрации, а отношения N-ацетиласпартата и холина к креатину.

Самый большой пик после воды в ядерно-магнитно-резонансном (ЯМР) спектре тканей головного мозга соответствует N-ацетиласпартату — одной из наиболее распространённых аминокислот в центральной нервной системе. Его содержание считается маркером целостности нервных клеток, т.к. он содержится в телах нейронов, аксонах и дендритах. При заболеваниях, сопровождающихся разрушением нервной ткани (инсульты, опухоли, демиелинизирующие заболевания и др.), наблюдается его снижение.

Пик холина состоит из пиков триметиламиновых групп фосфохолина и глицерофосфохолина и небольшого количества свободного холина. Эти соединения являются важными промежуточными продуктами липидного метаболизма, они связаны с распадом и синтезом мембран, и содержание их повышено при заболеваниях, при которых наблюдается ускоренное обновление мембран. Усиленный рост клетки может сопровождаться увеличением количества промежуточных продуктов липидного метаболизма. Большое количество их обнаружено также в глиальных клетках. Повышение уровня холина характерно для активной демиелинизации, нейровоспаления — процессов, при которых происходит распад мембран. Повышение пика холина в спектре ЯМР также является характерным для многих типов опухолей. Низкий уровень холина обнаружен при печёночных энцефалопатиях.

Креатин участвует в энергетическом обмене в мышечных и нервных клетках, а фосфокреатин, вероятно, играет роль энергетического буфера [1].

Что касается протонной МРС, то на сегодняшний день основными наиболее изученными ядрами являются протоны водорода (H^1), 31-фосфора и 13-углерода. Из всех магнитных ядер протоны дают наибольший МР-сигнал и входят в состав всех биологических объектов, что делает их наиболее привлекательными для оценки метаболизма как в целом, так и в отдельных структурных анатомических единицах.

Отдельного и более пристального внимания заслуживает натриевая МРС. Именно она является одним из самых чувствительных методов МРС и заключается в оценке вне- и внутриклеточной концентрации натрия. Эти два параметра очень чувствительны к жизнеспособности клеток и ионному гомеостазу и могут использоваться в качестве биомаркёров дегенеративных заболеваний для измерения ранних биохимических нарушений в тканях.

Биологические ткани уже были исследованы с помощью натриевой ЯМР-спектроскопии в начале 1970-х гг. сначала на животных, а затем на человеческом мозге, сердце и брюшной полости [2–6]. Натриевая МРТ впоследствии была применена для выявления опухолей головного мозга и ишемии в конце 1980-х гг. [7]. В 1990-е гг. возрос интерес к натриевой МРТ, обусловленный увеличением напряжённости магнитного поля в томографах, усовершенствованием электроники и радиочастотных катушек, а также появлением новых быстрых последовательностей, позволяющих получать натриевые изображения в течение нескольких минут с миллиметровым разрешением [8]. Эта тенденция наблюдалась на протяжении 2000-х гг. и продолжается до сегодняшнего дня.

Сегодня натриевая МРТ используется для определения заболеваний и оценки эффективности методов лечения органов сердечно-сосудистой системы (оценка жизнеспособности клеток при ишемии миокарда путём изучения изменений внутриклеточной концентрации натрия), опорно-двигательного аппарата, молочной железы и др. Но наибольшее распространение метод получил для диагностики заболеваний центральной нервной системы: для дифференцировки опухоли от окружающего интактного вещества мозга, выявления гибели клеток в исходе церебрального инфаркта и др.

Особенности методики

Технические характеристики

Натриевая МРТ основана на обнаружении ионов Na^+ , присутствующих в различных концентрациях в тканях. Ион натрия имеет квадрупольный момент ядра со спином $3/2$, которое дает второй по силе сигнал ЯМР среди всех ядер, присутствующих в биологических тканях, после протона H^1 [9]. Чувствительность ЯМР для Na^+ составляет 9,2% чувствительности протона H^1 . В головном мозге средний сиг-

нал Na^+ -ЯМР примерно в 30 000 раз ниже, чем H^1 . Кроме того, из-за особенностей квадрупольного момента ядра натриевые спины очень сильно взаимодействуют с градиентами электрического поля своего окружения, что приводит к очень коротким временам релаксации в тканях (с моноэкспоненциальным $T_1 \sim 30\text{--}40$ мс, биэкспоненциальным $T_{2\text{short}} \sim 1\text{--}5$ мс и $T_{2\text{long}} \sim 15\text{--}30$ мс в мозге) по сравнению с протонами [10]. Из-за всех этих параметров натриевая МРТ может быть выполнена с использованием высокой напряжённости магнитного поля (≥ 3 Т), ультракоротких последовательностей эхо-сигналов и с высоким разрешением.

Благодаря недавним достижениям в области аппаратных возможностей, таких как высокая напряжённость магнитного поля и сильные градиенты, Na^+ -МРТ теперь может быть реализована на многих клинических сканерах при условии, что установлено определённое аппаратное и программное обеспечение (усилители, $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ -радиочастотные катушки, ультракороткие последовательности эхо-сигналов и специальные алгоритмы реконструкции). Кроме того, были разработаны методы определения внутриклеточной концентрации Na^+ , открывающие новое окно возможностей для клинического применения.

Патофизиологические основы Na^+ -МРТ

На долю внутриклеточного компонента приходится около 4/5 объёма ткани с концентрацией Na^+ 10–15 мМ, остальные 1/5 занимает внеклеточное пространство с концентрацией Na^+ 140–150 мМ. Градиент концентрации Na^+ между внутри- и внеклеточными компартментами в клетках здоровых тканей поддерживается через клеточную мембрану, и любое нарушение энергетического метаболизма или целостности мембраны клетки приводит к росту концентрации внутриклеточного Na^+ . Потоки Na^+ внутрь и вне клеток происходят с помощью разных механизмов: управляемое напряжение и лиганд-зависимые Na^+ -каналы, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насосы, Na^+/H^+ -насосы, $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -котранспортёры, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортёры, $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -насосы, Na^+/K^+ -АТФаза.

Определение вне- и внутриклеточной концентрации Na^+

При многих заболеваниях выявляется повышение концентрации Na^+ , которое может быть вызвано увеличением либо его внутриклеточной концентрации, либо внеклеточного компартмента при постоянной концентрации (140 мМ), либо васкуляризации. Широко распространено мнение, что наиболее чувствительным способом изучения жизнеспособности тканей *in vivo* с помощью Na^+ -МРТ должно быть выделение Na^+ -сигнала из внутриклеточного компонента, т.к. внутриклеточная концентрация Na^+ и/или релаксационные свойства должны давать более полезную информацию о целостности клеток.

Для построения графического изображения в Na^+ -МРТ используется трёхкамерная модель, предложенная G. Madelin и соавт. [11]. Предполагается, что каждый воксел может быть разделён на три компартмента (рисунок):

- компартмент 1 соответствует внутриклеточному объёму — V_1 (л) и концентрации Na^+ — C_1 (ммоль/л);
- компартмент 2 соответствует внеклеточному объёму — V_2 (л) и концентрации Na^+ — C_2 (ммоль/л). Эти два отсека отражают общий объём жидкости в модели;

Компартмент 1: внутриклеточный Compartment 1: intracellular	Компартмент 2: внеклеточный Compartment 2: extracellular
$V_1 = (W - a)Vt$	$V_2 = aVt$ $C_2 = 140 \text{ мМ}$
Компартмент 3: твёрдые компоненты Compartment 3: solid components	
$V_3 = (1 - W)V$	

Трёхкамерная модель воксела, предложенная G. Madelin в 2010 г.

A three-dimensional voxel model proposed by G. Madelin in 2010.

- компартмент 3 соответствует всем «твёрдым» компонентам внутри воксела (клеточные мембраны и ядра, белки и другие метаболиты), где содержание Na^+ незначительно.

Общий объём равен $V = V_1 + V_2 + V_3$. Неизвестными интересующими величинами являются внутриклеточная концентрация Na^+ (C_1) и внеклеточная объёмная доля a . В этой модели, как считают G. Madelin и соавт., внеклеточная концентрация Na^+ постоянна и известна ($C_2 \sim 140$ ммоль/л), объёмная доля жидкости (или воды) W также известна ($W \sim 0,7$ в белом веществе, $W \sim 0,85$ в сером веществе головного мозга) [11].

На сегодняшний день предложены четыре метода подавления внеклеточного Na^+ и/или сигнала от воды вокруг интересующей ткани [12]:

1. Сдвиг реагентов. Этот метод основан на использовании лантанидных хелатов — реагентов химического сдвига Na^+ . Эти соединения не проникают через клеточную мембрану и поэтому создают частотное смещение для ядер Na^+ во внеклеточном пространстве. Однако они не проникают через гематоэнцефалический барьер, и из-за их умеренной токсичности не могут использоваться в организме человека.
2. Диффузия. Диффузионные методы позволяют отделить Na^+ -сигнал от внутриклеточного и внеклеточного компонентов на основе различий между подвижными свойствами ионов в этих фракциях [12, 13]. Однако быстрая T2 релаксация Na^+ и его низкое гиромагнитное соотношение требуют использования очень больших градиентов магнитного поля, которые не могут быть эффективно реализованы в клинической практике.
3. Метод инверсия-восстановление (inversion recovery, IR). Метод инверсия-восстановление основан на разнице в релаксации T1 ядер Na^+ в разных компартментах. Поскольку время релаксации T1 внеклеточного Na^+ может быть значительно больше времени релаксации T1 внутриклеточного Na^+ , IR может использоваться для устранения вклада сигнала из любой среды [14–17].
4. Множественные квантовые фильтры (multiple quantum filter, MQF). В режиме медленного движения, при котором наблюдается биэкспоненциальная релаксация, множественные квантовые когерентности могут быть селективно зарегистрированы при помощи импульсной последовательности MQF [18, 19]. Известно, что скорость движения ионов внутриклеточного Na^+ меньше, чем у ионов внеклеточного Na^+ . Таким образом, MQF-последовательность, в частности, импульсная последовательность с несколькими неселективными радиочастотными импульсами (triple quantum filter, TQF), может быть использована для выделения сигнала от более медленного внутриклеточного Na^+ .

Однако недостатками данного метода являются низкая чувствительность и длинный фазовый цикл.

IR и MQF — только эти два метода в настоящее время могут быть применены в Na^+ -MPT *in vivo*. Несмотря на то, что они действительно не могут полностью разделить различные компартменты в биологических тканях из-за сложного распределения типов спектра и времен релаксации, получаемые данные могут по-прежнему содержать большой вклад сигнала от определённых компартментов (внутриклеточных) по сравнению с другими (внеклеточными) и, таким образом, давать новую полезную информацию о жизнеспособности исследуемой ткани.

Количественное определение натрия

Количественное определение концентрации Na^+ обычно выполняется путём помещения фантомов известной концентрации Na^+ и известных времён релаксации в поле обзора изображений. Лучше всего использовать фантомы с временами релаксации, которые приблизительно соответствуют временам релаксации исследуемой ткани, чтобы уменьшить неопределённость в количественной оценке. Линейная регрессия от фантомных сигналов, скорректированная для релаксации, затем применяется для получения карты концентрации Na^+ в тканях [20, 21].

Использование Na^+ -MPT при различных неврологических патологиях

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое демиелинизирующее и дегенеративное заболевание нервной системы аутоиммунного характера. Генез РС характеризуется сложным каскадом патологических событий, включая очаговую лимфоцитарную инфильтрацию, активацию микроглии, демиелинизацию и аксональную дегенерацию. Потенциально важным воспалительным механизмом, приводящим к аксональной дегенерации, является продукция активных форм кислорода и оксида азота из активированной микроглии и инфильтрированных макрофагов. Активные формы кислорода и оксид азота способствуют повреждению митохондрий. Нарушение функции нейрональных митохондрий, в свою очередь, индуцирует дополнительный окислительный стресс за счёт увеличения продукции активных форм кислорода и приводит к снижению продукции аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Одновременно наблюдается повышенная потребность в энергии за счёт реорганизации Na^+ -каналов, которая происходит в ответ на аксональную демиелинизацию. Дефицит энергии приводит к внутриклеточному накоплению ионов Na^+ и тем самым способствует работе Na^+ - Ca^{2+} -насоса в обратном направлении. Полученное внутриклеточное накопление Ca^{2+} может способствовать дальнейшему повреждению митохондрий и активации синтетазы оксида азота, протеаз, а также липазы — каскада, в конечном итоге приводящего к гибели клеток [22–24].

Кроме того, в этиологии РС недавно была сформулирована экспериментальная теория «западной диеты», в которой натрий, поступающему в организм извне с большим количеством жирной и соленой пищи, отводится роль медиатора провоспалительных эффектов [25]. В ходе исследований данной теории на животной модели РС диета с высоким

содержанием соли ассоциировалась с тяжестью заболевания, опосредованной повышенным уровнем провоспалительных Th17-клеток [26]. Однако переход от экспериментальных исследований к клиническим был затруднён, и результаты клинических исследований влияния Na^+ на РС оказались противоречивы: в первом исследовании высокое потребление соли было частично связано с активностью заболевания [27]. Однако ретроспективный анализ большой когорты пациентов с клинически изолированным синдромом, получавших лечение интерфероном-бета (исследование BENEFIT), не выявил связи дальнейшей активности заболевания с уровнем Na^+ в крови или моче [28]. Аналогичным образом, исследование, посвящённое изучению РС с ранним дебютом, не продемонстрировало связи между рецидивами и количеством потребляемой соли [29]. Однако ретроспективный характер анализа воздействия Na^+ и отсутствие стандартизированной количественной оценки натриевой нагрузки ограничивают валидность этих исследований. В связи с этим Na^+ -MPT представляет повышенный интерес в исследованиях РС, поскольку именно она позволяет метаболически охарактеризовать ткани головного мозга *in vivo*, помогая в исследовании патогенетических механизмов и, возможно, предлагая идеи в прогрессирующем заболевании и мониторинге результатов лечения.

В течение последнего десятилетия появлялось всё больше доказательств того, что величина накопления Na^+ является биомаркером нейродегенерации и воспаления при РС. Исследования указывают на увеличение концентрации Na^+ в веществе мозга при РС по сравнению со здоровыми добровольцами. Более того, повышение его концентрации происходит даже во внешне неизменном белом веществе. Таким образом, концентрация Na^+ , измеряемую с помощью MPT, можно рассматривать как ранний биомаркер нейродегенеративных изменений.

Инсульт

Ишемический инсульт — это нарушение мозгового кровообращения, вызванное прекращением или значительным уменьшением кровоснабжения участка мозга. Выделяют следующие зоны поражения вещества мозга: ядро инфаркта, зона «ишемической полутени», зона олигемии. Сегодня наиболее информативным для диагностики ишемических нарушений мозгового кровообращения является совместное использование диффузионно-взвешенной (ДВ) МРТ и МРТ/КТ-перфузии головного мозга, которое позволяет выявлять ранние признаки изменения вещества головного мозга (зону «ишемической полутени») и индивидуализировать лечение больного. Есть основания полагать, что реперфузионная (тромболитическая) терапия, являющаяся ключевой и патогенетически обоснованной, будет эффективной лишь при преобладании перфузионных изменений, в противном случае данное вмешательство может быть не только безрезультативным, но и привести к неблагоприятным последствиям.

Именно возможность быстрой визуализации и разграничения зоны инфаркта и потенциально жизнеспособной ткани с помощью ДВ-МРТ и МРТ/КТ-перфузии определяет распространение подобных методик в широкой клинической практике с прогностической целью. Несмотря на это в настоящее время, к сожалению, вопросы, связанные с динамикой структурных и функциональных изменений при острых инфарктах головного мозга, разработаны недо-

статочны. Не существует чётких протоколов для применения тех или иных методов визуализации с целью точного выявления изменений в веществе мозга [30].

В связи с этим поиск новых подходов, позволяющих разграничить жизнеспособную и нежизнеспособную ткань и индивидуализировать лечение, несомненно, является актуальным.

Согласно ряду исследований, проведённых F. Wetzler и его коллегами [31], количественная Na^+ -МРТ могла бы дать точную пространственную информацию о жизнеспособности ткани, а также временную информацию о начале инсульта. Концентрация Na^+ очень чувствительна к гомеостазу клеток, и любая потеря клеточной энергии будет ухудшать Na^+/K^+ -АТФазы и индуцировать потерю ионного баланса через клеточную мембрану. Увеличение концентрации Na^+ может быть связано с увеличением внутриклеточного Na^+ вследствие потери целостности клетки, а также с увеличением внеклеточного объёма при гибели клеток. Исследования на животных моделях и людях показали, что Na^+ -МРТ может измерять увеличение концентрации Na^+ в течение первых нескольких часов и дней после индукции ишемии головного мозга. Исследования также показали, что увеличение концентрации Na^+ на 50% по сравнению с гомологичной областью в контралатеральном полушарии головного мозга соответствовало завершённой инфаркту (соответствует 70 мМ у человека). Таким образом, это значение может служить порогом жизнеспособности тканей и способствовать принятию решений о том, какое лечение является более подходящим для пациента. Также предполагается, что различные скорости потери жизнеспособности тканей отражаются в скоростях изменения концентрации Na^+ между корой головного мозга и базальными ядрами. Поэтому данная информация может повлиять на решение о тромболитической терапии. Исходя из этого, Na^+ -МРТ может быть использована в качестве полезного дополнения к ДВ-МРТ и МРТ/КТ-перфузии для ведения пациентов с острым инсультом [31].

Опухоли

Злокачественность опухоли может быть охарактеризована ангиогенезом и скоростью пролиферации клеток. Нерегулируемое деление клеток, приводящее к росту опухоли, может быть инициировано изменением кинетики обмена Na^+/H^+ из-за снижения активности Na^+/K^+ -АТФазы и, следовательно, изменением внутриклеточного и внеклеточного рН. Этот механизм приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Na^+ , что также может быть связано со злокачественностью опухоли. Наиболее вероятно, что увеличение общей концентрации Na^+ в злокачественных опухолях зависит как от изменения внеклеточной объёмной доли, так и от внутриклеточного содержания Na^+ . Аналогичным образом, неоваскуляризация опухоли и увеличение интерстициального пространства приводят к увеличению внеклеточной объёмной доли Na^+ , что связано с потенциалом пролиферации опухоли. Традиционный протокол МРТ для сканирования опухолей головного мозга основан на T2-ВИ и T1-ВИ в сочетании с SWI (susceptibility weighted imaging — изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), DWI (diffusion weighted imaging — диффузно-взвешенные изображения) и перфузионным исследованием с внутривенным контрастированием. С помощью методики взвешивания по магнитной

восприимчивости можно оценить наличие кальциатов, микрокровоизлияний и неангиогенеза. DWI дают информацию о клеточной плотности в структуре опухоли, а перфузия позволяет выявлять участки опухоли с высоким кровотоком, которые в части случаев коррелируют со степенью злокачественности. Однако все эти изменения, как правило, являются довольно поздними событиями в развитии опухоли. Добавление Na^+ -МРТ к протоколу позволит получить дополнительную информацию о метаболизме опухоли, а также поможет контролировать непосредственные эффекты терапии [32, 33].

Болезнь Альцгеймера

Первое исследование о применении Na^+ -МРТ при болезни Альцгеймера было выполнено группой американских радиологов во главе с Б. Меллоном в 2000-х гг. Их гипотеза заключалась в том, что изменения уровня Na^+ в головном мозге, вызванное гибелью клеток или потерей их жизнеспособности, могут быть измерены с помощью Na^+ -МРТ неинвазивно и дать полезную дополнительную информацию для оценки ранней стадии болезни Альцгеймера. В этих исследованиях было обнаружено небольшое увеличение (на 7,5%) относительной интенсивности сигнала Na^+ в головном мозге пациентов с БА по сравнению с группой контроля. Кроме того, была обнаружена отрицательная корреляция между интенсивностью сигнала и объёмом гиппокампа, измеренным на T1-ВИ с помощью МРТ-морфометрии.

На данный момент не существует убедительного физиологического объяснения увеличения содержания Na^+ . Гипотезы заключаются в том, что внеклеточный объём увеличивается из-за гибели клеток, и внутриклеточная концентрация Na^+ увеличивается вследствие нарушения Na^+/K^+ -АТФазы из-за амилоидных бета-каналов в мембране. Для селективного изучения этих возможных аспектов прогрессирования болезни Альцгеймера необходимо проводить дополнительные исследования, позволяющие подавлять жидкость и/или изолировать внутриклеточный Na^+ (IR, TQF) [34].

Болезнь Гентингтона

Применение Na^+ -МРТ представляет широкий интерес также при изучении диагностики, течения и эффективности лечения болезни Гентингтона. Недавние предварительные исследования показали, что у пациентов с болезнью Гентингтона определяется повышенное содержание концентрации Na^+ по сравнению с контрольной группой, как в структурно поражённых областях мозга, так и в некоторых здоровых областях. Однако на сегодняшний день этих данных недостаточно для точной верификации заболевания, и требуется более расширенное изучение данного вопроса [20].

Заключение

Применение Na^+ -МРТ позволяет нам получать информацию о биохимических процессах, лежащих в основе различных заболеваний, обладающая высокой чувствительностью к потере ионного гомеостаза и жизнеспособности клеток. Поэтому она является перспективным методом диагностики, оценки течения и эффективности терапии заболеваний во всём организме.

Однако на сегодняшний день остаётся открытым ещё ряд вопросов, связанных в первую очередь с недостаточным количеством продолжительных научных исследований, позволяющих провести корреляцию между содержанием Na^+ в патологических очагах, в частности при РС, и общепринятыми маркерами заболевания. Будущее техническое усовершенствование, совместно с продемонстрированным высоким потенциалом Na^+ в головном мозге как биомаркера при неврологических расстройствах, может проложить путь к внедрению Na^+ -МРТ в клиническую практику. Поскольку Na^+ -МРТ не требует контрастных средств, она имеет те же противопоказания, что и обычная протонная МРТ. Даже при сверхвысокой напряжённости магнитного поля МРТ хорошо переносится, что дополнительно поддерживает широкое применение Na^+ -МРТ [35–37].

Кроме того, усовершенствованные методы Na^+ -МРТ могут позволить в будущем исследовать более мелкие области, представляющие интерес, т.е. очаги головного мозга диаметром менее 5 мм или концентрацию Na^+ в спинном мозге, что может добавить полезную информацию, например, о патологии РС [38]. Возможно применение Na^+ -МРТ

для исследования гипертонической болезни, заболеваний почек, ревматологических заболеваний, характеризующихся повышенным отложением Na^+ в коже и мышцах, что также может быть актуально для изучения РС в вопросе этиологии и патогенеза периферических воспалительных процессов у больных РС [39–41].

Наконец, Na^+ -МРТ ещё не нашла своего применения при других острых и хронических воспалительных заболеваниях центральной нервной системы, таких как острый диссеминированный энцефаломиелит, васкулит, гранулематозные заболевания, спектр оптикомиелит-ассоциированных заболеваний. Здесь техника может принести дополнительные ценные сведения помимо стандартной протонной МРТ, которая часто не позволяет в достаточной степени дифференцировать эти заболевания [42].

Таким образом, комбинация Na^+ -МРТ с дополнительными инструментами визуализации может предоставить новую информацию о патологических метаболических процессах, связанных с накоплением Na^+ , и пролить свет на патогенез неврологических заболеваний.

Список источников

1. Хоменко Ю.Г., Богдан А.А., Катаева Г.В., Чернышёва Е.М. Использование мультивоксельной магнитно-резонансной спектроскопии при исследовании больных с когнитивными расстройствами. Вестник СПбГУ. Физика и химия. 2016;3(1):82–89.
2. Berendsen H.J., Edzes H.T. The observation and general interpretation of sodium magnetic resonance in biological material. *Ann NY Acad Sci.* 2017;204:459–485. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1973.tb30799.x. PMID: 4513164.
3. Magnuson J.A., Magnuson N.S. NMR studies of sodium and potassium in various biological tissues. *Ann NY Acad Sci.* 1973;204:297–309. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1973.tb30786.x. PMID: 4513156.
4. Feinberg D.A., Crooks L.A., Kaufman L. et al. Magnetic-resonance imaging performance — a comparison of sodium and hydrogen. *Radiology.* 2009;156(1):133–138. DOI: 10.1148/radiology.156.1.4001399. PMID: 4001399.
5. Maudsley A.A., Hilal S.K. Biological aspects of Na-23 imaging. *Br Med Bull.* 1984;40(2):165–166. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071964. PMID: 6744003.
6. Hilal S.K., Maudsley A.A., Ra J.B. et al. In vivo NMR imaging of sodium-23 in the human head. *J Comput Assist Tomogr.* 1985;9(1):1–7. DOI: 10.1097/00004728-198501000-00001. PMID: 3968256.
7. Grodd W., Klose U. Sodium-MR-imaging of the brain — initial clinical-results. *Neuroradiology.* 2008;30(5):399–407. DOI: 10.1007/BF00404105. PMID: 2850509.
8. Boada F.E., Gillen J.S., Shen G.X. et al. Fast three dimensional sodium imaging. *Magn Reson Med.* 2017;37(5):706–715. DOI: 10.1002/mrm.1910370512. PMID: 9126944.
9. Jerschow A. From nuclear structure to the quadrupolar NMR interaction and high-resolution spectroscopy. *Prog NMR Spectrosc.* 2005;46:63–78. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2004.12.001.
10. Jaccard G., Wimperis S., Bodenhausen G. Multiple quantum NMR-spectroscopy of $S=3/2$ spins in isotropic phase: a new probe for multiexponential relaxation. *J Chem Phys.* 2007; 5:6282–6293. DOI: 10.1002/9780470034590.emrstm0336.
11. Madelin G., Kline R., Walvick R., Regatte R.R. A method for estimating intracellular sodium concentration and extracellular volume fraction in brain in vivo using sodium magnetic resonance imaging. *Sci Rep.* 2010;4:4763. DOI: 10.1038/srep04763. PMID: 24755879.
12. Veen J.W., Gelderen P., Creyghton J.H., Bovée W.M. Diffusion in red blood cell suspensions: separation of the intracellular and extracellular NMR sodium signal. *Magn Reson Med.* 2010 Apr; 29(4):571–574. PMID: 8464377.
13. Lundberg P., Kuchel P.W. Diffusion of solutes in agarose and alginate gels: ^1H and ^{23}Na PFGSE and ^{23}Na TQF NMR studies. *Magn Reson Med.* 1997;37(1):44–52. PMID: 8978631.
14. Stobbe R., Beaulieu C. In vivo sodium magnetic resonance imaging of the human brain using soft inversion recovery fluid attenuation. *Magn Reson Med.* 2005;54(5):1305–1310. DOI: 10.1002/mrm.20696. PMID: 16217782.
15. Madelin G., Babb J., Xia D. et al. Articular cartilage: evaluation with fluid-suppressed 7.0-T sodium MR imaging in subjects with and subjects without osteoarthritis. *Radiology.* 2013;268(2):481–491. DOI: 10.1148/radiol.13121511. PMID: 23468572.

References

1. Khomenko I.G., Bogdan A.A., Kataeva G.V., Chernysheva E.M. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy in the examination of patients with cognitive disorders. *Vestnik SPbGU. Fizika i khimiya.* 2016;3(1):82–89. (In Russ.)
2. Berendsen H.J., Edzes H.T. The observation and general interpretation of sodium magnetic resonance in biological material. *Ann NY Acad Sci.* 2017;204:459–485. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1973.tb30799.x. PMID: 4513164.
3. Magnuson J.A., Magnuson N.S. NMR studies of sodium and potassium in various biological tissues. *Ann NY Acad Sci.* 1973;204:297–309. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1973.tb30786.x. PMID: 4513156.
4. Feinberg D.A., Crooks L.A., Kaufman L. et al. Magnetic-resonance imaging performance — a comparison of sodium and hydrogen. *Radiology.* 2009;156(1):133–138. DOI: 10.1148/radiology.156.1.4001399. PMID: 4001399.
5. Maudsley A.A., Hilal S.K. Biological aspects of Na-23 imaging. *Br Med Bull.* 1984;40(2):165–166. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071964. PMID: 6744003.
6. Hilal S.K., Maudsley A.A., Ra J.B. et al. In vivo NMR imaging of sodium-23 in the human head. *J Comput Assist Tomogr.* 1985;9(1):1–7. DOI: 10.1097/00004728-198501000-00001. PMID: 3968256.
7. Grodd W., Klose U. Sodium-MR-imaging of the brain — initial clinical-results. *Neuroradiology.* 2008;30(5):399–407. DOI: 10.1007/BF00404105. PMID: 2850509.
8. Boada F.E., Gillen J.S., Shen G.X. et al. Fast three dimensional sodium imaging. *Magn Reson Med.* 2017;37(5):706–715. DOI: 10.1002/mrm.1910370512. PMID: 9126944.
9. Jerschow A. From nuclear structure to the quadrupolar NMR interaction and high-resolution spectroscopy. *Prog NMR Spectrosc.* 2005;46:63–78. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2004.12.001.
10. Jaccard G., Wimperis S., Bodenhausen G. Multiple quantum NMR-spectroscopy of $S=3/2$ spins in isotropic phase: a new probe for multiexponential relaxation. *J Chem Phys.* 2007; 5:6282–6293. DOI: 10.1002/9780470034590.emrstm0336.
11. Madelin G., Kline R., Walvick R., Regatte R.R. A method for estimating intracellular sodium concentration and extracellular volume fraction in brain in vivo using sodium magnetic resonance imaging. *Sci Rep.* 2010;4:4763. DOI: 10.1038/srep04763. PMID: 24755879.
12. Veen J.W., Gelderen P., Creyghton J.H., Bovée W.M. Diffusion in red blood cell suspensions: separation of the intracellular and extracellular NMR sodium signal. *Magn Reson Med.* 2010 Apr; 29(4):571–574. PMID: 8464377.
13. Lundberg P., Kuchel P.W. Diffusion of solutes in agarose and alginate gels: ^1H and ^{23}Na PFGSE and ^{23}Na TQF NMR studies. *Magn Reson Med.* 1997;37(1):44–52. PMID: 8978631.
14. Stobbe R., Beaulieu C. In vivo sodium magnetic resonance imaging of the human brain using soft inversion recovery fluid attenuation. *Magn Reson Med.* 2005;54(5):1305–1310. DOI: 10.1002/mrm.20696. PMID: 16217782.
15. Madelin G., Babb J., Xia D. et al. Articular cartilage: evaluation with fluid-suppressed 7.0-T sodium MR imaging in subjects with and subjects without osteoarthritis. *Radiology.* 2013;268(2):481–491. DOI: 10.1148/radiol.13121511. PMID: 23468572.

16. Chang G., Madelin G., Sherman O.H. et al. Improved assessment of cartilage repair tissue using fluid-suppressed ^{23}Na inversion recovery MRI at 7 Tesla: preliminary results. *Eur Radiol.* 2019;22(6):1341–1349. DOI: 10.1007/s00330-012-2383-8. PMID: 22350437.
17. Madelin G., Babb J.S., Xia D. et al. Reproducibility and repeatability of quantitative sodium magnetic resonance imaging in vivo in articular cartilage at 3 T and 7 T. *Magn Reson Med.* 2011;68(3):841–849. DOI: 10.1002/mrm.23307. PMID: 22180051.
18. Rooney W.D., Springer C.S. A comprehensive approach to the analysis and interpretation of the resonances of spins 3/2 from living systems. *NMR Biomed.* 2019; 4(5):209–226. DOI: 10.1002/nbm.1940040502. PMID: 1751345.
19. Allis J.L., Seymour A.M.L., Radda G.K. Absolute quantification of intracellular Na^+ using triple-quantum-filtered sodium-23 NMR. *Magn Reson.* 1991;93:71–76. DOI: 10.1002/mrm.23147.
20. Madelin G., Lee J.S., Regatte R.R., Jerschow A. Sodium MRI: methods and applications. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.* 2014;79:14–47. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2014.02.001. PMID: 24815363.
21. Fleysher L., Oesingmann N., Brown R. et al. Noninvasive quantification of intracellular sodium in human brain using ultrahigh-field MRI. *NMR Biomed.* 2019;26(1):9–19. DOI: 10.1002/nbm.2813. PMID: 22714793.
22. Petracca M., Fleysher L., Oesingmann N., Inglesse M. Sodium MRI of multiple sclerosis. *NMR Biomed.* 2016;29(2):153–161. DOI: 10.1002/nbm.3289. PMID: 25851455.
23. Biller A., Pflugmann I., Badde S. et al. Sodium MRI in multiple sclerosis is compatible with intracellular sodium accumulation and inflammation-induced hyper-cellularity of acute brain lesions. *Sci Rep.* 2016;6:31269. DOI: 10.1038/srep31269. PMID: 27507776.
24. Inglesse M., Madelin G., Oesingmann N. et al. Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 3 tesla. *Brain.* 2010;133(Pt 3):847–857. DOI: 10.1093/brain/awp334. PMID: 20110245.
25. Huhn K., Engelhorn T., Linker R.A., Nagel A.M. Potential of sodium MRI as a biomarker for neurodegeneration and neuroinflammation in multiple sclerosis. 2019;10:84. DOI: 10.3389/fneur.2019.00084. PMID: 30804885.
26. Kleinewietfeld M., Manzel A., Titze J. et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature.* 2013;496(7446):518–22. DOI: 10.1038/nature11868. PMID: 23467095.
27. Farez M.F. Salt intake in multiple sclerosis: friend or foe? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(12):1276. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313768. PMID: 27352796.
28. Fitzgerald K.C., Munger K.L., Hartung H.P. et al. Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT. *Ann Neurol.* 2017;82(10):20–29. DOI: 10.1002/ana.24965. PMID: 28556498.
29. Nourbakhsh B., Graves J., Casper T.C. et al. Dietary salt intake and time to relapse in paediatric multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(12):1350–1353. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313410. PMID: 27343226.
30. Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: алгоритмы нейровизуализационного исследования: дис. докт. мед. наук. М., 2011. 122 с.
31. Wetterling F., Gallagher L., Mullin J. et al. Sodium-23 magnetic resonance imaging has potential for improving penumbra detection but not for estimating stroke onset time. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(1):103–110. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.174. PMID: 25335803.
32. Nunes Neto L.P., Madelin G., Sood T.P. et al. Quantitative sodium imaging and gliomas: a feasibility study. *Neuroradiology.* 2018;60(8):795–802. DOI: 10.1007/s00234-018-2041-1. PMID: 29862413.
33. Thulborn K.R., Lu A., Atkinson I.C. et al. Quantitative sodium MR imaging and sodium bioscales for the management of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2009;19(4):615–624. DOI: 10.1016/j.nic.2009.09.001. PMID: 19959008.
34. Mellon E.A., Pilkinton D.T., Clark C.M. et al. Sodium MR imaging detection of mild Alzheimer disease: preliminary study. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(5):978–984. DOI: 10.3174/ajnr.A1495. PMID: 19213826.
35. Konstandin S., Nagel A.M. Measurement techniques for magnetic resonance imaging of fast relaxing nuclei. *MAGMA.* 2014;27(1):5–19. DOI: 10.1007/s10334-013-0394-3. PMID: 23881004.
36. Atkinson I.C., Renteria L., Burd H. et al. Safety of human MRI at static fields above the FDA 8 T guideline: sodium imaging at 9.4 T does not affect vital signs or cognitive ability. *J Magn Reson Imaging.* 2017;26(5):1222–1227. DOI: 10.1002/jmri.21150. PMID: 17969172.
37. Rauschenberg J., Nagel A.M., Ladd S.C. et al. Multicenter study of subjective acceptance during magnetic resonance imaging at 7 and 9.4 T. *Invest Radiol.* 2014;49(5):249–59. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000035. PMID: 24637589.
38. Kearney H., Miller D.H., Ciccarelli O. Spinal cord MRI in multiple sclerosis—diagnostic, prognostic and clinical value. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(6):327–338. DOI: 10.1038/nrneuro.2015.80. PMID: 26009002.
39. Kopp C., Linz P., Dahlmann A. et al. ^{23}Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2020;61:635–640. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566. PMID: 23339169.
40. Titze J. Sodium balance is not just a renal affair. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23:101–105. DOI: 10.1097/01.mnh.0000441151.55320.c3. PMID: 24401786.
41. Chang G., Madelin G., Sherman O.H. et al. Improved assessment of cartilage repair tissue using fluid-suppressed ^{23}Na inversion recovery MRI at 7 Tesla: preliminary results. *Eur Radiol.* 2019;22(6):1341–1349. DOI: 10.1007/s00330-012-2383-8. PMID: 22350437.
42. Madelin G., Babb J.S., Xia D. et al. Reproducibility and repeatability of quantitative sodium magnetic resonance imaging in vivo in articular cartilage at 3 T and 7 T. *Magn Reson Med.* 2011;68(3):841–849. DOI: 10.1002/mrm.23307. PMID: 22180051.
43. Rooney W.D., Springer C.S. A comprehensive approach to the analysis and interpretation of the resonances of spins 3/2 from living systems. *NMR Biomed.* 2019; 4(5):209–226. DOI: 10.1002/nbm.1940040502. PMID: 1751345.
44. Allis J.L., Seymour A.M.L., Radda G.K. Absolute quantification of intracellular Na^+ using triple-quantum-filtered sodium-23 NMR. *Magn Reson.* 1991;93:71–76. DOI: 10.1002/mrm.23147.
45. Madelin G., Lee J.S., Regatte R.R., Jerschow A. Sodium MRI: methods and applications. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.* 2014;79:14–47. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2014.02.001. PMID: 24815363.
46. Fleysher L., Oesingmann N., Brown R. et al. Noninvasive quantification of intracellular sodium in human brain using ultrahigh-field MRI. *NMR Biomed.* 2019;26(1):9–19. DOI: 10.1002/nbm.2813. PMID: 22714793.
47. Petracca M., Fleysher L., Oesingmann N., Inglesse M. Sodium MRI of multiple sclerosis. *NMR Biomed.* 2016;29(2):153–161. DOI: 10.1002/nbm.3289. PMID: 25851455.
48. Biller A., Pflugmann I., Badde S. et al. Sodium MRI in multiple sclerosis is compatible with intracellular sodium accumulation and inflammation-induced hyper-cellularity of acute brain lesions. *Sci Rep.* 2016;6:31269. DOI: 10.1038/srep31269. PMID: 27507776.
49. Inglesse M., Madelin G., Oesingmann N. et al. Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 3 tesla. *Brain.* 2010;133(Pt 3):847–857. DOI: 10.1093/brain/awp334. PMID: 20110245.
50. Huhn K., Engelhorn T., Linker R.A., Nagel A.M. Potential of sodium MRI as a biomarker for neurodegeneration and neuroinflammation in multiple sclerosis. 2019;10:84. DOI: 10.3389/fneur.2019.00084. PMID: 30804885.
51. Kleinewietfeld M., Manzel A., Titze J. et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature.* 2013;496(7446):518–22. DOI: 10.1038/nature11868. PMID: 23467095.
52. Farez M.F. Salt intake in multiple sclerosis: friend or foe? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(12):1276. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313768. PMID: 27352796.
53. Fitzgerald K.C., Munger K.L., Hartung H.P. et al. Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT. *Ann Neurol.* 2017;82(10):20–29. DOI: 10.1002/ana.24965. PMID: 28556498.
54. Nourbakhsh B., Graves J., Casper T.C. et al. Dietary salt intake and time to relapse in paediatric multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(12):1350–1353. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313410. PMID: 27343226.
55. Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: алгоритмы нейровизуализационного исследования: дис. докт. мед. наук. М., 2011. 122 с.
56. Wetterling F., Gallagher L., Mullin J. et al. Sodium-23 magnetic resonance imaging has potential for improving penumbra detection but not for estimating stroke onset time. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(1):103–110. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.174. PMID: 25335803.
57. Nunes Neto L.P., Madelin G., Sood T.P. et al. Quantitative sodium imaging and gliomas: a feasibility study. *Neuroradiology.* 2018;60(8):795–802. DOI: 10.1007/s00234-018-2041-1. PMID: 29862413.
58. Thulborn K.R., Lu A., Atkinson I.C. et al. Quantitative sodium MR imaging and sodium bioscales for the management of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2009;19(4):615–624. DOI: 10.1016/j.nic.2009.09.001. PMID: 19959008.
59. Mellon E.A., Pilkinton D.T., Clark C.M. et al. Sodium MR imaging detection of mild Alzheimer disease: preliminary study. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(5):978–984. DOI: 10.3174/ajnr.A1495. PMID: 19213826.
60. Konstandin S., Nagel A.M. Measurement techniques for magnetic resonance imaging of fast relaxing nuclei. *MAGMA.* 2014;27(1):5–19. DOI: 10.1007/s10334-013-0394-3. PMID: 23881004.
61. Atkinson I.C., Renteria L., Burd H. et al. Safety of human MRI at static fields above the FDA 8 T guideline: sodium imaging at 9.4 T does not affect vital signs or cognitive ability. *J Magn Reson Imaging.* 2017;26(5):1222–1227. DOI: 10.1002/jmri.21150. PMID: 17969172.
62. Rauschenberg J., Nagel A.M., Ladd S.C. et al. Multicenter study of subjective acceptance during magnetic resonance imaging at 7 and 9.4 T. *Invest Radiol.* 2014;49(5):249–59. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000035. PMID: 24637589.
63. Kearney H., Miller D.H., Ciccarelli O. Spinal cord MRI in multiple sclerosis—diagnostic, prognostic and clinical value. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(6):327–338. DOI: 10.1038/nrneuro.2015.80. PMID: 26009002.
64. Kopp C., Linz P., Dahlmann A. et al. ^{23}Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2020;61:635–640. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566. PMID: 23339169.
65. Titze J. Sodium balance is not just a renal affair. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23:101–105. DOI: 10.1097/01.mnh.0000441151.55320.c3. PMID: 24401786.

41. Wang P., Deger M.S., Kang H. et al. Sex differences in sodium deposition in human muscle and skin. *Magn Reson Imaging*. 2017;36:93–7. DOI: 10.1016/j.mri.2016.10.023. PMID: 27989912.
42. Kaunzner U.W., Gauthier S.A. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(6):247–261. DOI: 10.1177/1756285617708911. PMID: 28607577.

Информация об авторах

Синькова Виктория Викторовна — ординатор отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-2285-2725
Кротенкова Ирина Андреевна — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-5823-9434
Лясковик Алина Анатольевна — ординатор отд. лучевой диагностики ФБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-8062-0784
Коновалов Родион Николаевич — к.м.н., с.н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-5539-245X
Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-3820-4554

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

41. Wang P., Deger M.S., Kang H. et al. Sex differences in sodium deposition in human muscle and skin. *Magn Reson Imaging*. 2017;36:93–7. DOI: 10.1016/j.mri.2016.10.023. PMID: 27989912.
42. Kaunzner U.W., Gauthier S.A. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(6):247–261. DOI: 10.1177/1756285617708911. PMID: 28607577.

Information about the authors

Viktoriya V. Sinkova — resident, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-2285-2725
Irina A. Krotenkova — Cand. Sci. (Med.), researcher, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-5823-9434
Alina A. Lyaskovik — resident, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-8062-0784
Rodion N. Kononov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-5539-245X
Marina V. Krotenkova — D. Sci. (Med.), Head, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-3820-4554

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Эпилепсия у пациентов с синдромом anti-MOG

В.Е. Авдеева^{1,2}, А.С. Котов¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

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

Введение. Синдром anti-MOG (anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein) представляет собой группу демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, при которых антитела атакуют гликопротеины на наружной мембране олигодендроцитов. Целью исследования было изучение течения заболевания у пациентов с синдромом anti-MOG с эпилепсией.

Материалы и методы. Мы наблюдали 11 пациентов (5 мужчин и 6 женщин) с синдромом anti-MOG в возрасте от 2 мес до 46 лет. Описаны 3 клинических случая, когда у пациентов с синдромом anti-MOG были эпилептические приступы.

Результаты и обсуждение. У первой пациентки эпилептические приступы предшествовали установлению диагноза синдрома anti-MOG. У второй пациентки заболевание дебютировало с правостороннего оптического неврита; спустя 7 лет развился эпилептический приступ после родов, во время которых гематоэнцефалический барьер мог стать проницаемым для циркулирующих антител к MOG. У третьей пациентки заболевание дебютировало с головной боли. После острой респираторной вирусной инфекции развился правосторонний оптический неврит и появилась атаксия. Был выявлен миелиит. Год спустя произошёл эпилептический приступ. У пациентки была комбинация синдрома CADASIL с синдромом anti-MOG.

Вывод. Эпилептические приступы у пациентов с синдромом anti-MOG часты. Помимо противоэпилептической терапии, необходимо лечение синдрома anti-MOG. При этом условия приступы хорошо контролируются и имеют благоприятный прогноз.

Ключевые слова: синдром anti-MOG; эпилепсия; приступы; демиелинизация

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

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

Адрес для корреспонденции: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: varvara-kitaeva@mail.ru. Авдеева В.Е.

Для цитирования: Авдеева В.Е., Котов А.С. Эпилепсия у пациентов с синдромом anti-MOG. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(3): 80–84.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.9>

Поступила 03.08.2020 / Принята в печать 01.10.2020

Epilepsy in patients with MOG antibody disease

Varvara E. Avdeeva^{1,2}, Aleksey S. Kotov¹

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Introduction. MOG (anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein) antibody disease is a group of demyelinating disorders of the central nervous system, in which antibodies attack the glycoproteins on the oligodendrocyte myelin membrane. The aim of the study was to evaluate the course of the disease in patients with MOG antibody disease with epilepsy.

Materials and methods. We examined 11 patients (5 men and 6 women) with MOG antibody disease aged from 2 months to 46 years. Three case studies were described when patients with MOG antibody disease had epileptic seizures.

Results and discussion. Epileptic seizures preceded the diagnosis of MOG antibody disease in the first patient. The disease presented as right-sided optic neuritis in the second patient. Seven years later, an epileptic seizure occurred after childbirth, when the BBB could have become permeable to circulating MOG antibodies. The disease presented with headache in the third patient. Right-sided optic neuritis and ataxia developed after an acute viral respiratory infection. Myelitis was diagnosed, and an epileptic seizure occurred one year later. The patient had a combination of CADASIL syndrome with MOG antibody disease.

Conclusion. Epileptic seizures are common in patients with MOG antibody disease. In addition to antiepileptic therapy, treatment of MOG antibody disease is crucial. This leads to good seizure control and a favourable prognosis.

Keywords: MOG antibody disease; epilepsy; seizures; demyelination

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

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

For correspondence: 129110, Russia, Moscow, Shchepkina str., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: varvara-kitaeva@mail.ru. Avdeeva V.E.

For citation: Avdeeva V.E., Kotov A.S. [Epilepsy in patients with MOG antibody disease]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 80–84. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.9>

Received 03.08.2020 / Accepted 01.10.2020

Введение

Синдром anti-MOG (anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein) — это группа демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, при которых антитела атакуют гликопротеины на внешней мембране олигодендроцитов. Как правило, пациенты с синдромом anti-MOG страдают от оптического неврита и/или миелита (либо полного поперечного миелита); у детей выявляется острый рассеянный энцефаломиелит.

Для постановки диагноза синдрома anti-MOG необходимо наличие MOG-IgG в сыворотке крови или в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также соответствующих синдромов (оптический неврит, миелит, острый рассеянный энцефаломиелит, поражение ствола мозга) и исключение альтернативного диагноза [1].

Цель исследования — изучить течение заболевания у пациентов с синдромом anti-MOG с эпилепсией.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 11 пациентов с синдромом anti-MOG в возрасте от 2 мес до 46 лет. Распределение по полу было равномерным: 5 мужчин и 6 женщин, что характерно для пациентов с синдромом anti-MOG.

Три пациентки имели эпилептические приступы. У них был собран анамнез, проведены общий и неврологический осмотр, общий и биохимический анализы крови, анализ сыворотки крови на антитела к MOG, анализ ЦСЖ (в том числе методом ПЦР на возбудителей по показаниям), исследование электрической активности мозга с помощью ЭЭГ (или ночного видео-ЭЭГ-мониторинга), другие исследования по показаниям. Для выявления структурных поражений головного мозга использовались методы нейровизуализации: рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (1,5 Тл, в отдельных случаях 3 Тл) в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR, DWI.

Лабораторные анализы проводились в сертифицированной лаборатории МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В России долгое время ни одна из крупных лабораторий не выполняла определение MOG-IgG в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, поэтому изучение синдрома anti-MOG не проводилось. В настоящее время появилась возможность исследования данных антител в Научном центре неврологии методом ELISA Sandwich-type с использованием наборов реагентов «Cloud-Clone Corp.».

Результаты

Мы приводим описание 3 клинических случаев, когда у пациенток с синдромом anti-MOG имелись приступы эпилепсии.

Пациентка А., 2008 г.р., страдала от фокальных сенсорных эпилептических приступов с сохранной осознанностью. В январе 2018 г. у девочки резко онемели левая нога и левая рука, развился левосторонний парез мимической мускулатуры в нижней части лица. Прозопарез купировался самостоятельно, отмечались жалобы на дрожь в левой ноге, приступы слабости в левой руке. На МРТ были обнаружены субкортикальные и перивентрикулярные очаги отёка белого вещества, зона кистозной трансформации в лобно-теменной области правого полушария. Выполненное через неделю лечения пациентки МРТ-исследование показало уменьшение очагов, а ещё через неделю — отсутствие динамики. При ЭЭГ-исследовании отмечена генерализованная эпилептиформная активность, единичные эпилептиформные комплексы в височной области слева, региональное дельта-замедление в теменно-затылочной области справа. При неврологическом осмотре выявлено оживление коленных и ахилловых рефлексов, больше слева; отмечалось расширение рефлексогенных зон слева. При анализе ЦСЖ имелся цитоз 7 в 1 мкл (5 лимфоцитов, 2 нейтрофила).

В декабре произошёл новый эпизод слабости и онемения в левой ноге. Было проведено МРТ-исследование (рис. 1), в ходе которого в правом полушарии головного мозга выявлено поражение субкортикального вещества с переходом на глубокое белое вещество, базальные ядра справа и оба таламуса с накоплением контраста. Анализ ЦСЖ на олигоклональные IgG выявил 1-й тип синтеза.

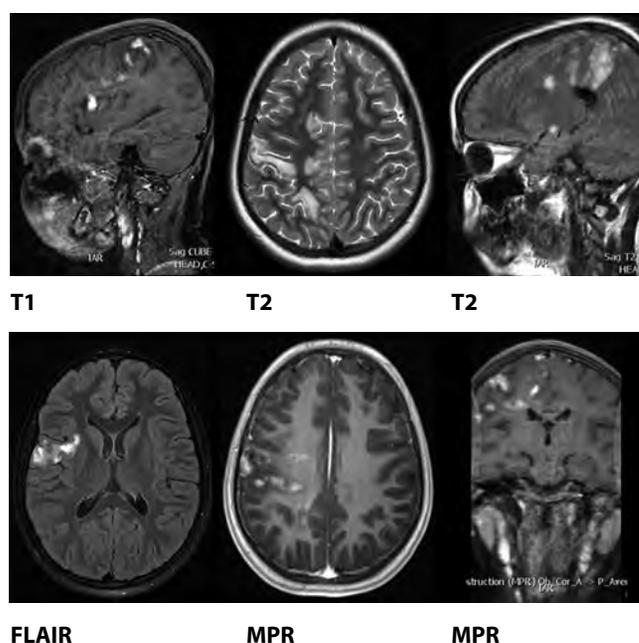


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки А. в декабре 2018 г.

Fig. 1. Brain MRI of patient A. in December 2018.

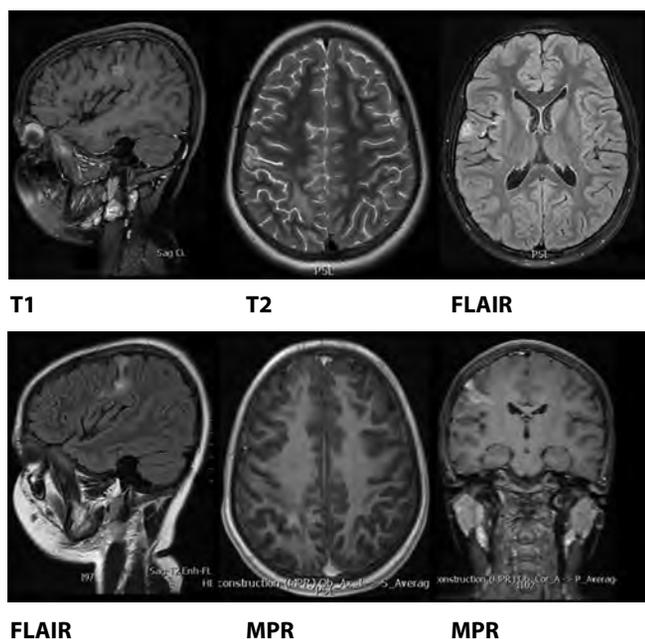


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки А. в январе 2019 г.

Fig. 2. Brain MRI of patient A. in January 2019.

В январе 2019 г. при повторной госпитализации проведено новое МРТ-исследование (рис. 2).

В феврале 2019 г. в анализе сыворотки крови на антитела к MOG их уровень составил 19,5 пг/мл (при норме 0–15 пг/мл). Таким образом, был поставлен диагноз: синдром anti-MOG. Необходимо отметить, что у пациентки отсутствовали симптомы нейропатии зрительного нерва — по заключению офтальмолога, имелась только миопия средней степени.

Пациентка лечилась вальпроевой кислотой 1200 мг/сут и леветирацетамом 1500 мг/сут, а также пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим приёмом преднизолона в таблетированной форме. Эффект от лечения был положительным.

Пациентка В., 1991 г.р., первые жалобы предъявила осенью 2006 г., когда у неё ослеп правый глаз [2]. Был поставлен диагноз ретробульбарного неврита справа, увеита обоих глаз. На МРТ патологии не было обнаружено.

В 2013 г. через неделю после родов у пациентки начались фокальные сенсорные эпилептические приступы с сохранной осознанностью обычно в дневное время в виде онемения большого пальца левой ноги, которое распространялось до левого колена. Со временем при приступах объём поражения конечности увеличивался, вплоть до всей левой половины тела, ниже шеи. В феврале 2015 г. онемение повторилось, затем возникли 2 фокальных сенсорных приступа с сохранной осознанностью с эволюцией в билатеральный тонико-клонический приступ с интервалом в 2 недели. При МРТ-исследовании были выявлены картина демиелинизирующего заболевания головного мозга, кистозно-глиозные изменения в правой лобно-теменной области. На ЭЭГ патологии не обнаружено.



Рис. 3. Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг пациентки В. в июне 2015 г. Фрагмент ЭЭГ в состоянии активного бодрствования.

Fig. 3. Overnight long-term video-EEG monitoring of patient B. in June 2015.

An EEG fragment in the state of active wakefulness.

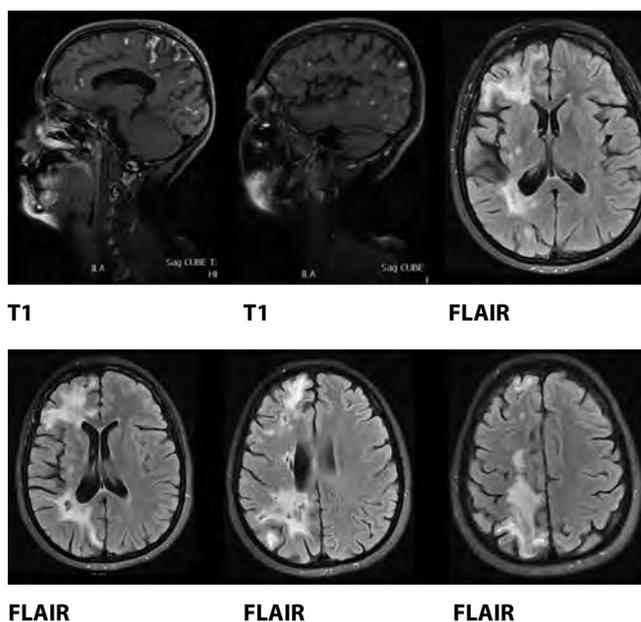


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки В. в 2018 г.

Fig. 4. Brain MRI of patient B. in 2018.

С марта по июнь 2015 г. у пациентки случилось ещё 8 приступов. В июне 2015 г. был проведён ночной видео-ЭЭГ-мониторинг (рис. 3), в ходе которого были зарегистрированы эпилептиформные знаки в виде отдельных полифазных комплексов острых волн в лобной области правого полушария парасагитально либо в виде пробежек позитивных спайков с широкой топографией.

Неврологическая симптоматика начала нарастать с 2015 г. в виде спастического левостороннего гемипареза, также появилась постоянная боль в левой ноге в области крупных суставов. При неврологическом осмотре выявлялись сходящееся косоглазие за счёт правого глаза, атаксия, патологический рефлекс Бабинского слева. В 2017 г. пациентке была проведена оптическая когерентная томография, которая выявила атрофию диска зрительного нерва справа.

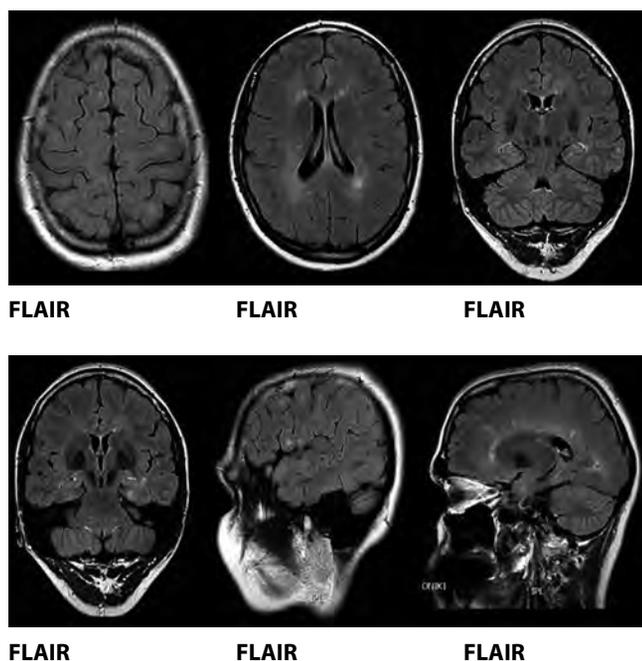


Рис. 5. МРТ головного мозга пациентки С. в 2019 г.
Fig. 5. Brain MRI of patient C in 2019.

В том же году на рутинном ЭЭГ-исследовании эпилептиформной активности не выявлено. С 2017 г. до середины 2018 г. у пациентки не было приступов.

В 2018 г., спустя 1,5 года без приступов, случился новый приступ. На снимках МРТ были обнаружены новые очаги (рис. 4) с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) — с учётом наличия выраженной отрицательной динамики в сравнении с исследованием в 2015 г.

Не выявили патологии анализы крови на олигоклональные IgG, антитела к волчаночному антикоагулянту, кардиолипину, аквапорину-4, NMDA-рецепторам, эритроцитам, антинейрональные и антинуклеарные антитела.

Был сдан анализ крови на антитела к MOG, который оказался положительным: 20 пг/мл (при норме 0–15 пг/мл), поэтому нами был поставлен диагноз синдрома anti-MOG.

Пациентка лечилась леветирацетамом (2000 мг/сут) и периодической пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим приёмом преднизолона в таблетированной форме. Также ей проводились сеансы плазмафереза. Эффект от лечения был положительным.

Пациентка С., 1975 г.р., с 13 лет страдала от головной боли. В возрасте 19–20 лет отметила эпизод слабости в правой руке. Данное состояние длилось примерно 1 мес. В 2018 г., в возрасте 43 лет, после ОРВИ отметила ухудшение состояния: снижение зрения на правый глаз, а также шаткость походки.

В неврологическом статусе у пациентки наблюдались анизокория, атаксия, оживление сухожильных рефлексов с рук и ног.

При МРТ-исследовании головного мозга обнаружены очаги поражения, напоминающие демиелинизирующие.

У матери и сына пациентки имелась сильная головная боль. ДНК-диагностика выявила в 4-м экзоне гена *NOTCH3* мутацию R133C (радикальная замена аргинина на цистеин) в гетерозиготном состоянии, что соответствовало клиническому диагнозу синдрома церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy — CADASIL).

В 2019 г. было проведено новое МРТ-исследование головного мозга (рис. 5), в ходе которого были обнаружены очаги поражения белого вещества полушарий и подкорковых ядер, а также очаг в спинном мозге на уровне С2 без нарушения ГЭБ.

В августе 2019 г. пациентка перенесла фокальный клонический эпилептический приступ с сохранной осознанностью с эволюцией в билатеральный тонико-клонический приступ. Проведённое ЭЭГ-исследование не выявило эпилептиформной активности.

При анализе ЦСЖ выявлены цитоз 7 в 1 мкл (6 лимфоцитов, 1 нейтрофил) и олигоклональные IgG 2-го типа синтеза. В анализе крови обнаружены антитела к MOG в объёме 16 пг/мл (при норме 0–15 пг/мл). Антител к аквапорину-4 не было.

Таким образом, у данной пациентки наблюдалось сочетание синдромов CADASIL и anti-MOG.

Пациентка лечилась карбамазепином 400 мг/сут и пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим приёмом преднизолона в таблетированной форме. Эффект от лечения был положительным.

Обсуждение

В нашем исследовании анализ на антитела к MOG происходил спустя годы от возникновения первых неврологических симптомов. Поэтому мы предполагаем, но не можем утверждать, что дебют синдрома anti-MOG мог произойти раньше, чем были получены положительные анализы крови на антитела к MOG.

У пациентки А. развитие эпилептических приступов предшествовало обнаружению повышенных антител к MOG в анализе крови. Оптического неврита у пациентки не было. Таким образом, структурные изменения головного мозга и возникновение эпилепсии у пациентки, возможно, обусловлены синдромом anti-MOG. В таком случае у пациентки наблюдалась фокальная эпилепсия иммунной этиологии с фокальными сенсорными приступами с сохранной осознанностью на фоне синдрома anti-MOG.

У пациентки В. заболевание дебютировало с оптического неврита справа в 15 лет; затем развился эпилептический приступ в 22 года после родов, во время которых ГЭБ мог стать проницаемым для циркулирующих в крови антител к MOG. Таким образом, можно предположить у пациентки фокальную эпилепсию иммунной этиологии с фокальными сенсорными приступами с сохранной осознанностью

с эволюцией в билатеральный тонико-клонический приступ на фоне синдрома anti-MOG.

У пациентки С. заболевание дебютировало с головной боли в 13 лет. Через 5 лет в течение месяца была слабость в правой руке. В возрасте 43 лет после перенесённого ОРВИ развились правосторонний оптический неврит и атаксия. На МРТ спинного мозга был выявлен миелит. В 44 года случился эпилептический приступ. У данной пациентки наблюдалось сочетание синдрома CADASIL с синдромом anti-MOG. Возможно, это связано с тем, что при CADASIL ГЭБ нарушается [3], поэтому он становится проницаемым и клетки иммунной системы начинают атаковать нервную ткань, что находит выражение в развитии аутоиммунных заболеваний [4]. Таким образом, можно предположить у пациентки фокальную эпилепсию иммунной этиологии с фокальными клоническими приступами с сохранённой осознанностью с эволюцией в билатеральный тонико-клонический приступ на фоне синдромов anti-MOG и CADASIL.

Список источников

1. Jurynczyk M., Messina S., Woodhall M.R. et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017; 140: 3128–3138. DOI: 10.1093/brain/awx276. PMID: 29136091.
2. Котов А.С. Синдром anti-MOG: описание двух случаев. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11: 84–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88.
3. Yamamoto Y., Craggs L.J.L., Watanabe A. et al. Brain microvascular accumulation and distribution of the NOTCH3 ectodomain and granular osmiophilic material in CADASIL. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013; 72: 416–431. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31829020b5. PMID: 23584202.
4. Paraskevas G.P., Bougea A., Syntou M. et al. CADASIL and autoimmunity: coexistence in a family with the R169C mutation at exon 4 of the NOTCH3 gene. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 38: 302–307. DOI: 10.1159/000369000. PMID: 25412914.
5. Fovet C.M., Stimmer L., Contreras V. et al. Intradermal vaccination prevents anti-MOG autoimmune encephalomyelitis in mice. *EBioMedicine*. 2019; 47: 492–505. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.052. PMID: 31492559.

Информация об авторах

Авдеева Варвара Евгеньевна — старший лаборант отделения неврологии по разделу «Наука» ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; студентка Лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-9334-8246
Котов Алексей Сергеевич — д.м.н., зав. неврологическим отделением по разделу «Наука», проф. каф. неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-2988-5706

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Поскольку синдром anti-MOG был выделен относительно недавно, в настоящее время ведутся разработки методов диагностики и лечения заболевания. Например, С.М. Фовет и соавт. предлагают использовать антитела anti-DC-ASGPR-MOG, чтобы предотвратить иммунную толерантность к MOG [5].

Выводы

Приступы у пациентов с антителами к MOG бывают часто. В нашем исследовании среди 11 пациентов с синдромом anti-MOG эпилепсия наблюдалась у 3, причём это были лица исключительно женского пола. У таких пациентов, помимо противоэпилептической терапии, необходимо лечение синдрома anti-MOG. При этом условия приступов хорошо контролируются и имеют в целом благоприятный прогноз. Необходимы дальнейшее изучение синдрома anti-MOG и разработка эффективных методов его лечения.

References

1. Jurynczyk M., Messina S., Woodhall M.R. et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017; 140: 3128–3138. DOI: 10.1093/brain/awx276. PMID: 29136091.
2. Kotov A.S. Anti-MOG syndrome: two case reports. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019; 11: 84–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88. (In Russ.)
3. Yamamoto Y., Craggs L.J.L., Watanabe A. et al. Brain microvascular accumulation and distribution of the NOTCH3 ectodomain and granular osmiophilic material in CADASIL. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013; 72: 416–431. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31829020b5. PMID: 23584202.
4. Paraskevas G.P., Bougea A., Syntou M. et al. CADASIL and autoimmunity: coexistence in a family with the R169C mutation at exon 4 of the NOTCH3 gene. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 38: 302–307. DOI: 10.1159/000369000. PMID: 25412914.
5. Fovet C.M., Stimmer L., Contreras V. et al. Intradermal vaccination prevents anti-MOG autoimmune encephalomyelitis in mice. *EBioMedicine*. 2019; 47: 492–505. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.052. PMID: 31492559.

Information about the authors

Varvara E. Avdeeva — senior laboratory assistant, Department of neurology in the Science section, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; student, Medical faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-9334-8246
Aleksey S. Kotov — D. Sci. (Med.), Head, Neurological department in the Science section, Professor, Department of neurology, Faculty of advanced training for doctors, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-2988-5706

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Случай псевдоминантного наследования поясно-конечностной мышечной дистрофии, обусловленной мутациями в гене *CAPN3*

И.В. Шаркова, М.В. Булах, Л.А. Бессонова, О.А. Шагина, Е.Л. Дадали

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Введение. В группе поясно-конечностных мышечных дистрофий (ПКМД), включающей более 30 форм и обусловленных мутациями в генах, локализованных на аутосомах, наиболее распространённой является кальпаин-3-связанная ПКМД с аутосомно-рецессивным типом наследования (ОМIM 253600). Наряду с этим предполагается существование доминантно наследуемой формы ПКМД (ОМIM 618129), причиной развития которой является гетерозиготная мутация с.643_663del в гене *CAPN3*.

Цель работы — представить описание семейного случая ПКМД, обусловленной мутациями в гене *CAPN3*, с псевдоминантным типом наследования.

Материалы и методы. Объект исследования — 2 больных ПКМД: женщина 59 лет и её дочь 38 лет. Использовались клинико-генеалогический и молекулярно-генетические методы: таргетная MPS-панель «Поясно-конечностные мышечные дистрофии», секвенирование по Сенгеру ДНК пробанда, её больной дочери и 6 родственников 1-й и 2-й степеней родства из 4 поколений.

Результаты. Установлено, что идентичные варианты нуклеотидной последовательности с.598_612del и с.1746-20C>G, выявленные у пробанда и её дочери в гене *CAPN3*, находятся в транс-положении (компаунд-гетерозиготном состоянии) и являются причиной развития аутосомно-рецессивной кальпаин-3-связанной ПКМД. Это пример редчайшего феномена псевдоминантного наследования аутосомно-рецессивного заболевания, установленного в результате получения косвенных данных о гетерозиготном носительстве одной из нуклеотидных замен в гене *CAPN3* мужем пробанда.

Заключение. При планировании деторождения и уточнении прогноза потомства в семье больного с аутосомно-рецессивным заболеванием необходимо обследовать брачного партнера на наличие гетерозиготного носительства мутации в гене, ответственном за развитие болезни. Учитывая существование позднего (после 30 лет) фенотипа ПКМД, связанного с геном *CAPN3*, при уточнении диагноза в семьях с поздней манифестацией дифференциально-диагностический поиск следует начинать с тестирования этого гена.

Ключевые слова: поясно-конечностные мышечные дистрофии; аутосомно-рецессивные ПКМД; кальпаинопатия; кальпаин-3-связанная мышечная дистрофия; ген *CAPN3*; псевдоминантный тип наследования; клинический случай

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

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

Адрес для корреспонденции: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1. ФГБНУ МГНЦ. E-mail: sharkova-inna@rambler.ru. Шаркова И.В.

Для цитирования: Шаркова И.В., Булах М.В., Бессонова Л.А., Шагина О.А., Дадали Е.Л. Случай псевдоминантного наследования поясно-конечностной мышечной дистрофии, обусловленной мутациями в гене *CAPN3*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(3): 85–91.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.10>

Поступила 29.06.2020 / Принята в печать 25.08.2020

A case of pseudodominant inheritance of limb-girdle muscular dystrophy caused by mutations in the *CAPN3* gene

Inna V. Sharkova, Mariya V. Bulakh, Liudmila A. Bessonova, Olga A. Shchagina, Elena L. Dadaly

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Introduction. Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) includes more than 30 forms caused by mutations in genes located on autosomes. The most common form is calpain-3-related LGMD, with autosomal recessive inheritance pattern (OMIM 253600). An autosomal dominant form of LGMD (OMIM 618129) caused by с.643_663del heterozygous mutation in the *CAPN3* gene is also supposed to exist.

This article describes a family case of LGMD caused by mutations in the *CAPN3* gene with pseudodominant inheritance.

Materials and methods. Two patients with LGMD were studied: a 59-year-old woman and her 38-year-old daughter. Clinical, genealogical and molecular genetics methods were used: limb girdle muscular dystrophy MPS panel, Sanger sequencing of DNA of the proband, her affected daughter, and six first- and second-degree relatives across four generations.

Results. It was found that identical variants of the nucleotide sequence, c.598_612del and c.1746-20C>G, identified in the *CAPN3* gene of the proband and her daughter, are in the trans position (compound heterozygous state), causing autosomal recessive calpain-3-related LGMD. This is an example of an incredibly rare pseudodominant inheritance of an autosomal recessive disease, established through indirect evidence that the proband's husband is a heterozygous carrier of a nucleotide substitution in the *CAPN3* gene.

Conclusion. It is crucial to examine the marriage partner for heterozygous carrier status of a gene mutation responsible for the disease in family planning and when clarifying the child's prognosis for a patient with an autosomal recessive disease. Considering the existence of a late-onset (after 30 years) LGMD phenotype associated with the *CAPN3* gene, differential diagnosis should begin with testing this gene in families with late disease onset.

Keywords: limb-girdle muscular dystrophy; autosomal recessive LGMD; calpainopathy; calpain-3-related muscular dystrophy; *CAPN3* gene; pseudodominant inheritance; case report

Source of funding. The work was conducted as part of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics.

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

For correspondence: 115522, Russia, Moscow, Moskvorechie str., 1. Research Centre for Medical Genetics.

E-mail: sharkova-inna@rambler.ru. Inna V. Sharkova.

For citation: Sharkova I.V., Bulakh M.V., Bessonova L.A., Shchagina O.A., Dadaly E.L. [A case of pseudodominant inheritance of limb-girdle muscular dystrophy caused by mutations in the *CAPN3* gene]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 85–91. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.10>

Received 29.06.2020 / Accepted 25.08.2020

Введение

Поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД) — группа клинически полиморфных и генетически гетерогенных заболеваний, дебютирующих после периода нормального моторного развития и характеризующихся прогрессирующей слабостью и гипотрофией мышц поясов конечностей, снижением сухожильных рефлексов, повышением уровня активности креатинфосфокиназы (КФК) и миогенным уровнем поражения нейромоторного аппарата [1–3]. Выделение ПКМД в качестве самостоятельной единицы впервые было предложено в 1954 г. [1], хотя описание больных с таким фенотипом встречалось ещё в публикациях последнего десятилетия XIX в. [4]. К настоящему времени идентифицированы более 30 генов, локализованных на аутосомах, мутации в которых ответственны за развитие этой группы заболеваний¹ [5, 6]. Частота встречаемости ПКМД в различных популяциях мира колеблется от 5 до 70 больных на 1 млн населения [7–14].

Описаны варианты с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования. Основная доля нозологических форм этой группы наследуется аутосомно-рецессивно. Их распространённость составляет 1 случай на 14 000–232 500 населения в различных популяциях мира [11, 15–18]. В большинстве европейских стран до 40% всех случаев приходится на ПКМД, обусловленную мутациями в гене *CAPN3* [11, 14, 19–21], локализованном на хромосоме 15q15.1-q21.1 [22]. К настоящему времени идентифицированы около 500 различных мутаций в этом гене², которые в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к развитию ПКМД P1 (ранее известной как ПКМД 2A) (OMIM 253600) [22]. В 2016 г. J. Vissing с соавт. сообщили о 37 больных с гетерозиготной делецией 21 пары нуклеотидов (с.643_663del) в гене *CAPN3*, идентифицированной в результате секвенирования экзона нового поколения, и предположили возмож-

ность существования доминантно наследуемой формы кальпаин3-связанной ПКМД (OMIM 618129) [14]. Больные с этим нозологическим вариантом имеют сходные с ПКМД P1/2A клинические проявления, но более поздний возраст дебюта (средний возраст 34 года) и мягкое течение заболевания [14, 23].

Нами представлено описание семейного случая ПКМД P1/2A с псевдоминантным типом наследования.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 2 больных с ПКМД — женщина И. 59 лет и её дочь Е. 38 лет. Диагноз ПКМД устанавливался на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра, электронейромиографического исследования (ЭНМГ), показателей активности КФК в сыворотке крови и результатов молекулярно-генетического анализа. Неврологический осмотр пациентов проводили с учётом жалоб и анамнеза по стандартной методике, включающей оценку функции черепных и периферических нервов, тонуса и силы мышц спины и шеи, проксимальных и дистальных отделов верхних и нижних конечностей, нарушения чувствительности и координации, вегетативных и высших корковых функций. Анализ геномной ДНК осуществляли на секвенаторе нового поколения «Ion S5». Для пробоподготовки использовалась технология ультрамультимплексной ПЦР, сопряжённая с последующим секвенированием («AmpliSeq™»). Анализ проведён с использованием таргетной MPS-панели «Поясно-конечностные мышечные дистрофии», включающей кодирующие последовательности с прилежащими интронными областями 15 генов: *CAPN3*, *DMD*, *EMD*, *SGCA*, *SGCB*, *SGCG*, *SGCD*, *TCAP*, *FKRP*, *POMT1*, *ANO5*, *FKTN*, *ISPD*, *LMNA*, *CAV3*. Для названия выявленных вариантов использовали Sequence Variant Nomenclature³ версии 19.01. Для обработки данных секвенирования применяли стандартный автоматизированный алгоритм, предлагаемый «TermoFisher Scientific»

¹ URL: <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/lg.html>

² URL: www.dmd.nl/capn3_home.html; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all>

³ <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>

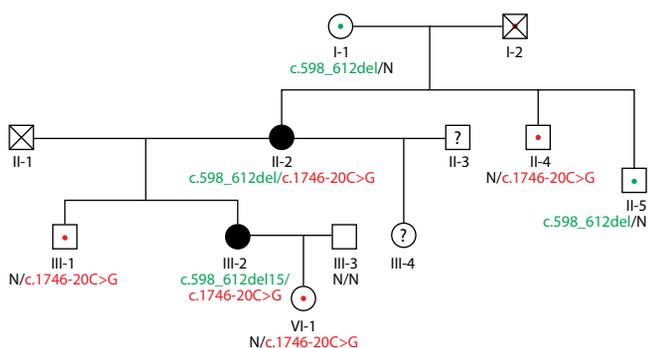


Рис. 1. Родословная семьи.

Чёрным цветом обозначены больные члены семьи с мутациями *c.1746-20C>G/c.598_612del*; II-2 — пробанд; III-2 — её дочь 38 лет. Фигуры с зелёной точкой внутри — здоровые гетерозиготные носители мутации *c.1746-20C>G*; фигуры с красной точкой внутри — здоровые гетерозиготные носители мутации *c.598_612del*; перечёркнутые фигуры — умершие члены семьи; фигуры со знаком «?» — необследованные члены семьи

Fig. 1. Family pedigree.

Black indicates affected family members with *c.1746-20C>G/c.598_612del* mutations; II-2 — proband; III-2 — her 38-year-old daughter. Figures with a green dot inside — healthy heterozygous carriers of the *c.1746-20C>G* mutation; figures with a red dot inside — healthy heterozygous carriers of the *c.598_612del* mutation; crossed-out figures — deceased family members; figures with the «?» sign — unexamined family members.

(Torrent Suite™), а также программное обеспечение «GeneTalk»⁴. Популяционные частоты выявленных вариантов оценивали с использованием выборки проекта Genome Aggregation Database⁵, версия 2.1.1, клиническую релевантность выявленных вариантов — по данным базы OMIM⁶ и HGMD® Professional⁷, версия 2020.1. Генотипирование 6 здоровых членов семьи пробанда 1-й и 2-й степени родства из 4 поколений (рис. 1) было проведено методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру.

У всех обследованных было получено письменное информированное согласие на использование их биологического материала в данных исследованиях.

Результаты

Нами проведены клинико-молекулярно-генетическое обследование двух больных женщин с признаками ПКМД и ДНК-анализ образцов крови их 6 здоровых родственников.

Пробанд И. (II-2), 59 лет, осмотрена нами по поводу жалоб на повышенную мышечную утомляемость, боли в области поясницы, прогрессирующую слабость в нижних и верхних конечностях, трудности при подъёме по лестнице и с корточек, тенденцию к ходьбе на носках. Из анамнеза известно, что пациентка росла и развивалась нормально, до 18-летнего возраста занималась академической греблей. После 30 лет женщина стала отмечать слабость в мышцах спины, сопровождавшуюся ограничением наклона туловища вперед, и неловкость в руках. Наблюдалась неврологом по месту жительства с диагнозом: распространённая дорсопатия, хроническая люмбагия. Жалобы на слабость в ногах, трудность при подъёме по лестнице и из положения

⁴ URL: <https://www.gene-talk.de>

⁵ URL: <http://gnomad.broadinstitute.org>

⁶ URL: <http://www.omim.org>

⁷ URL: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/all.php>

ся на полу у пациентки появились в 39-летнем возрасте и длительное время связывались с рождением третьего ребёнка. В течение последних 5 лет появились изменения походки и явная слабость в руках. При проведении ЭНМГ по месту жительства выявлены признаки миогенного поражения нейромоторного аппарата. Исследование уровня активности КФК в сыворотке крови больной показало повышение его концентрации до 640 Ед/л (норма до 190 Ед/л).

При осмотре пациентки выявлены гипотрофия мышц поясов конечностей с легкой асимметрией (больше слева), выраженный поясничный гиперлордоз, симптом «крыловидных лопаток». Походка «утиная» с преимущественной опорой на передний край стопы (больше слева). На носках ходит хорошо, на пятках ходьба невозможна. При подъёме с корточек использует приёмы Говерса. Отмечается тугоподвижность в голеностопных суставах S > D. Сила мышц снижена в проксимальных отделах ног справа до 3,5 балла, слева до 3 баллов, в проксимальных отделах рук справа до 3 баллов, слева до 2,5 балла. Сухожильные рефлексы с рук снижены, коленные резко угнетены, ахилловы не вызываются. Нарушения координации и чувствительности не выявлено. Мышцы лица, гортани и глотки интактны.

Поиск генетической причины заболевания решено было начать с тестирования 15 генов, ассоциированных с наиболее распространёнными формами мышечных дистрофий.

В результате проведённого исследования идентифицированы две нуклеотидные замены в экзоне 4 и интроне 13 гена *CAPN3* в гетерозиготном состоянии. Первая замена — *c.598_612del* (CD982533) приводит к делеции 5 аминокислот (p.Phe200_Leu204del, NM_000070.2) и образованию укороченной формы белка. Она описана ранее как патогенная [12, 24, 25] и является одной из мажорных мутаций у российских больных [12]. Представленные в литературе данные о патогенности второй мутации, локализованной в интроне, — *c.1746-20C>G* (CS053449) — противоречивы. Так, в сообщении М. Krahn с соавт. и М. Abouelhoda с соавт. этот вариант нуклеотидной последовательности расценивался как доброкачественный, поскольку в гомозиготном состоянии не приводил к формированию картины ПКМД у наблюдаемых ими больных [26, 27]. С другой стороны, имеется ряд публикаций, свидетельствующих о патогенности этого варианта, поскольку он обнаружен в компаунд-гетерозиготном состоянии с известными патогенными мутациями в гене *CAPN3* у больных ПКМД P1/2A [25, 28–32].

Таким образом, данные проведённого молекулярно-генетического анализа с большой долей вероятности свидетельствовали в пользу кальпаин-3-связанной аутосомно-рецессивной ПКМД. Однако при уточнении генеалогического анамнеза пробанд (II-2) сообщила, что её старшая дочь от первого брака (III-2) имеет сходные признаки заболевания, а 82-летняя мать (I-1) с 50 лет отмечает слабость в мышцах конечностей без явных признаков прогрессии. Другие кровные родственники: братья 55 (II-4) и 44 (II-5) лет, 30-летний сын от первого брака (III-1), дочь от второго брака (III-4), внучка (IV-1) от больной дочери (III-2) сходных жалоб не предъявляют. Этот факт обусловил необходимость осмотра дочери пробанда.

Дочь пробанда Е. (III-2), 38 лет, росла и развивалась в соответствии с возрастом. Первые признаки заболевания в виде

прогрессирующей слабости ног и изменения походки стала отмечать после 20 лет. С 36 лет появился выраженный поясничный лордоз и присоединилась слабость в мышцах рук. Исследование уровня активности КФК в сыворотке крови и ЭНМГ не проводили.

При осмотре выявлены гипотрофия мышц поясов конечностей, выраженный поясничный лордоз, симптом «крыловидных лопаток». Походка «утиная», ходьба на пятках значительно затруднена. При подъёме с корточек использует приёмы Говерса. Сила мышц в проксимальных отделах рук и ног снижена до 3,5–3,0 баллов. Сухожильные рефлексы с рук снижены, коленные — угнетены, ахилловы не вызываются. Нарушения координации и чувствительности не выявлено. Мышцы лица, гортани и глотки интактны.

Для уточнения генетического статуса проведён ДНК-анализ с целью поиска мутаций в гене *CAPN3*. В результате у дочери пробанда обнаружены те же две нуклеотидные замены, которые были идентифицированы у пробанда И. (II-2).

Подобная идентичность генотипов у обеих больных женщин могла быть следствием:

- 1) цис-положения выявленных нуклеотидных замен (обе находятся на одной, а не на разных гомологичных хромосомах) в гене *CAPN3*. В таком случае мутации не должны иметь отношения к заболеванию, а причина его развития, возможно, обусловлена мутацией в одном из генов, ответственном за развитие АД ПКМД;
- 2) у обеих консультирующихся диагностирована кальпаин-3-связанная аутосомно-рецессивная ПКМД. Наличие такого варианта может возникнуть при гетерозиготном носительстве одной из двух выявленных мутаций биологическим отцом (III-1) больной дочери пробанда. Однако он умер в возрасте 37 лет от инсульта, и его молекулярно-генетическое обследование было невозможно.

Для уточнения типа наследования заболевания проведён анализ мутаций в гене *CAPN3* у здоровых родственников пробанда: матери, двух родных братьев, сына, внучки от больной дочери и мужа больной дочери. При их генотипировании получены следующие результаты:

- вариант нуклеотидной последовательности с.598_612del в гетерозиготном состоянии обнаружен у 82-летней матери (I-1) и 44-летнего брата (II-5) пробанда;
- вариант нуклеотидной последовательности с.1746-20C>G в гетерозиготном состоянии обнаружен у 55-летнего брата (II-4), 30-летнего сына (III-1) и 18-летней внучки (VI-1) пробанда;
- у мужа больной дочери (III-3) пробанда выявленные ранее замены с.598_612del и с.1746-20C>G не обнаружены.

Электрофореграммы результатов прямого секвенирования по Сенгеру представлены на рис. 2.

Установлено, что пробанд (II-2) является компаунд-гетерозиготой, т.к. вариант с.598_612del она унаследовала от своей матери (I-1), как и её здоровый sibс (II-5). А нуклеотидная замена с.1746-20C>G, наиболее вероятно, унаследована от покойного отца (I-2), поскольку также выявлена в гетерозиготном состоянии у её 55-летнего брата (II-4). Наличие у двух здоровых родных sibсов пробанда разных вариантов гена *CAPN3* является доказательством того, что они находятся на разных хромосомах. Если бы эти

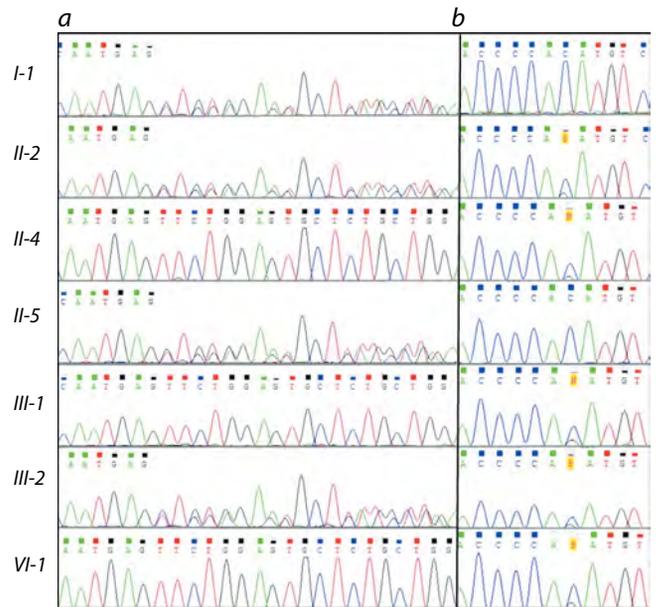


Рис. 2. Электрофореграммы результатов прямого секвенирования по Сенгеру фрагментов ДНК членов семьи.

a — экзон 4 гена *CAPN3*. У I-1, II-2, II-5 и III-2 вариант с.598_612del гена *CAPN3* выявлен в гетерозиготном состоянии, у II-4, III-1 и VI-1 вариант с.598_612del не выявлен; *b* — интрон 13 гена *CAPN3*. У II-2, II-4, III-1, III-2 и VI-1 вариант с.1746-20C>G гена *CAPN3* выявлен в гетерозиготном состоянии, у I-1 и II-5 вариант с.1746-20C>G гена *CAPN3* не выявлен.

Fig. 2. Electropherograms of direct Sanger sequencing results of DNA fragments from family members.

a — exon 4 of the *CAPN3* gene. The c.598_612del variant of the *CAPN3* gene was detected in a heterozygous state in I-1, II-2, II-5 and III-2, while the c.598_612del variant was not detected in II-4, III-1 and VI-1; *b* — intron 13 of the *CAPN3* gene. The c.1746-20C>G variant of the *CAPN3* gene was detected in the heterozygous state in II-2, II-4, III-1, III-2, VI-1, while the c.1746-20C>G variant of the *CAPN3* was not detected in I-1 and II-5.

замены находились в цис-положении и представляли комплексный аллель, то были бы выявлены совместно у здоровых родственников или не были бы обнаружены ни у кого из них.

Дочь пробанда (III-2) унаследовала идентифицированные мутации от своих родителей, но от кого и какую именно — сказать точно не представляется возможным из-за отсутствия доступного биологического материала её отца (II-1) и его кровных родственников. Однако транс-положение вариантов у этой больной подтверждается генотипами её дочери (IV-1) и родного sibса (III-1) — гетерозиготными по варианту с.1746-20C>G.

Таким образом, установлено, что у пробанда и её дочери варианты нуклеотидной последовательности с.598_612del и с.1746-20C>G находятся в транс-положении (компаунд-гетерозиготном состоянии) и являются причиной развития ПКМД P1/2A. Следовательно, в результате молекулярно-генетического исследования в наблюдаемой нами семье установлен псевдоминантный характер наследования болезни, являющийся следствием случайного совпадения, обусловленного достаточно высокой частотой носительства вариантов с.598_612del и с.1746-20C>G у жителей России.

Обсуждение

ПКМД, обусловленная мутациями в гене *CAPN3*, является самым распространённым генетическим вариантом ПКМД. По мнению международного консорциума по изучению нервно-мышечных заболеваний, существуют три фенотипа ПКМД P1/2A типа, различающихся возрастом начала и степенью генерализации процесса [33]. Первый манифестирует до 12 лет, характеризуется поражением мышц тазового и плечевого пояса, тяжёлым течением и ранним возникновением контрактур в крупных суставах. Второй — часто обозначаемый как мышечная дистрофия Лейдена–Мебиуса — дебютирует в возрастном интервале 13–29 лет и проявляется изолированным поражением мышц тазового пояса и бёдер. При третьем варианте, с началом в возрасте старше 30 лет, преимущественно поражаются мышцы тазового пояса. Все эти клинические фенотипы являются аллельными вариантами, обусловленными мутациями в гене *CAPN3*. Однако до настоящего времени не показано значимых клинико-генетических корреляций, определяющих зависимость тяжести течения заболевания от типа и локализации мутаций.

В обследованной нами семье выявлены 2 нуклеотидные замены в гене *CAPN3* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Патогенность мутации с.598_612del многократно подтверждена. Относительно значимости нуклеотидной замены с.1746-20C>G в литературе существуют противоречивые данные. Так, в контрольной выборке базы gnomAD⁸ частота варианта с.1746-20C>G составляла 0,0034 с максимальным значением 0,011 в популяции финнов, а в обобщённой выборке данных полноэкзомного (125 748 образцов) и полногеномного (15 708 образцов) секвенирования выявлены 3 человека без признаков поражения мышц поясов конечностей с этим интронным вариантом в гомозиготном состоянии. К сожалению, информация о возрасте и состоянии здоровья этих людей на момент включения в выборку оказалась недоступной, что не позволяет проверить гипотезу об отсутствии у них признаков заболевания, учитывая варьирующий возраст манифестации.

A.C. Nascimbeni с соавт. провели функциональный анализ методом вестерн-блоттинга для 6 больных с ПКМД, обусловленной комбинацией варианта с.1746-20C>G с различными миссенс-мутациями в гене *CAPN3*. В результате этого исследования был установлен суммарный негативный эффект тестируемых генотипов, выражающийся в резком снижении или полном отсутствии кальпаина-3 в биоптате мышечной ткани больных [34]. Наряду с этим в ходе масштабного исследования в Нидерландах выявлены больные с манифестацией клинических проявлений ПКМД в 46-летнем возрасте и повышением уровня активности КФК в сыворотке крови до 5800 Ед/л, которые имели нуклеотидную замену с.1746-20C>G в гомозиготном состоянии [25]. Результаты, полученные нами при обследовании семьи пробанда, могут служить дополнительным свидетельством в пользу патогенности этой мутации.

Тип наследования абсолютного большинства случаев ПКМД, обусловленной мутациями в гене *CAPN3*, — аутосомно-рецессивный. Однако в последние годы в литературе появилось несколько работ, указывающих на возможность существования аутосомно-доминантного типа наследова-

ния этого генетического варианта [14, 23]. О наличии отдельных нозологических форм, имеющих оба типа наследования, обусловленных мутациями в одном гене, хорошо известно. Так, описаны генетические варианты аутосомно-рецессивных и аутосомно-доминантных моторно-сенсорных нейропатий, обусловленных мутациями в генах *MPZ*, *GDAP*, *EGR*, врождённой миопатии с заменами в одном из генов коллагена VI, *CLCN1*-связанной миотонии, десминопатии и др. Однако перечень таких заболеваний не велик. Это связано, в первую очередь, с необходимостью получения чётких доказательств патогенности нуклеотидной замены в гетерозиготном состоянии для подтверждения аутосомно-доминантного типа наследования. Анализ гаплотипов, проведённый в 4 семьях, отягощённых ПКМД, из трёх разных стран, позволил J. Vissing с соавт. предположить, что делеция 21 пары нуклеотидов (с.643_663del), обнаруженная при секвенировании экзома нового поколения, в гене *CAPN3* в гетерозиготном состоянии является этиологическим фактором заболевания [14]. Однако до настоящего времени не показано существование других мутаций в этом гене, которые в гетерозиготном состоянии могли бы приводить к возникновению доминантно наследуемой кальпаин-3-ассоциированной ПКМД.

В последние годы в практической работе врачей-неврологов широко используется метод секвенирования экзома нового поколения. Это позволило существенно повысить эффективность диагностики различных групп наследственных заболеваний. Так, при его использовании невозможно выявлять мутации, локализованные глубоко в интроне и в промоторных областях генов, а также экспансии тринуклеотидных повторов, делеции/дупликации целого гена и т.д. Это обуславливает необходимость использования дополнительных уточняющих методов исследования. Кроме того, при выявлении вариантов, которые могут быть причиной клинического фенотипа у отдельного пробанда, возникает необходимость использования дополнительных методов исследования для уточнения патогенности выявленных изменений нуклеотидной последовательности, а в некоторых случаях (таких, как описываемый) — и для определения типа наследования. Для подтверждения этиологической роли нуклеотидной замены в гене в гетерозиготном состоянии необходимо ее обнаружение у больных из нескольких семей, а также обследование их здоровых родственников. Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК членов наблюдаемой нами семьи показал, что первый супруг (II-1) больной И. (II-2) с аутосомно-рецессивной ПКМД P1/2A являлся здоровым гетерозиготным носителем мутации в том же гене, который вызвал заболевание и у неё, и у их дочери (III-2).

В связи с этим можно сделать вывод, что при планировании деторождения и уточнении прогноза потомства в семье больного с заболеванием, имеющим аутосомно-рецессивный тип наследования, необходимо обследовать его брачного партнера на наличие гетерозиготного носительства мутации в гене, ответственным за развитие болезни. Особая актуальность проведения такого анализа возникает при наличии аутосомно-рецессивного заболевания, встречающегося в популяции с высокой частотой, которым является и ПКМД P1/2A. Кроме того, учитывая существование клинического фенотипа этого генетического варианта с поздним дебютом (после 30 лет), дифференциально-диагностический поиск причин развития ПКМД следует начинать с тестирования гена *CAPN3*.

⁸ URL: <http://gnomad.broadinstitute.org>

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Walton J.N., Nattrass F.J. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain*. 1954;77(2):169–231. DOI: 10.1093/brain/77.2.169. PMID: 13190076.
- Nonaka I. Muscular dystrophy: advances in research works and therapeutic trials. *Rinsho Shinkeigaku*. 2004;44(11):901–904. PMID: 15651326.
- Straub V., Murphy A., Udd B. et al. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – nomenclature and reformed classification, Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017. *Neuromusc Disord*. 2018;28(8):702–710. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.05.007. PMID: 30055862.
- Erb W. Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch anatomische Studien. *Dtsch Nervenhe*. 1891;1:13 DOI: 10.1007/BF01669210.
- Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol*. 2014;33(1):1–12. PMID: 24843229.
- Benarrocha L., Bonne G., Rivier F., Hamroun D. The 2020 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromusc Disord*. 2019;29(12):980–1018. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.10.010. PMID: 31791870.
- Dincer P., Leturcq F., Richard I. et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol*. 1997;42(2):222–229. DOI: 10.1002/ana.410420214. PMID: 9266733.
- Fanin M., Duggan D.J., Mostacciolo M.L. et al. Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet*. 1997;34(12):973–977. DOI: 10.1136/jmg.34.12.973. PMID: 9429136.
- Bashir R., Britton S., Strachan T. et al. A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor fer-1 is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nat Genet*. 1998;20(1):37–42. DOI: 10.1038/1689. PMID: 9731527.
- Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121(Pt 9):1735–1747. DOI: 10.1093/brain/121.9.1735. PMID: 9762961.
- Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132(Pt 11):3175–3186. DOI: 10.1093/brain/awp236. PMID: 19767415.
- Дадали Е.Л., Шагина О.А., Рыжкова О.П. и др. Клинико-генетические характеристики пояснично-конечностной мышечной дистрофии 2А типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(4):79–83.
- Hicks D., Sarkozy A., Muelas N. et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2011;134(Pt 1):171–182. DOI: 10.1093/brain/awq294. PMID: 21186264.
- Vissing J., Barresi R., Witting N. et al. A heterozygous 21-bp deletion in CAPN3 causes dominantly inherited limb girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2016;139(Pt 8):2154–2163. DOI: 10.1093/brain/aww133. PMID: 27259757.
- Fanin M., Nascimbeni A.C., Fulizio L., Angelini C. The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy. *Neuromusc Disord*. 2005;15(3):218–224. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.11.003. PMID: 15725583.
- Todrova A., Tournev I., Ninova N. et al. Screening for C283Y gamma-sarcoglycan mutation in a high-risk group of Bulgarian Gypsies: evidence for a geographical localization and a non-random distribution among Gypsy subgroups. *Community Genet*. 2002;5(4):217–221. DOI: 10.1159/000066687. PMID: 14960875.
- Kefi M., Amouri R., Driss A. et al. Phenotype and sarcoglycan expression in Tunisian LGMD 2C patients sharing the same del521-T mutation. *Neuromusc Disord*. 2003;13(10):779–787. DOI: 10.1016/s0960-8966(03)00136-6. PMID: 14678800.
- Spengos K., Walter M.C., Dekomien G. et al. C283Y mutation in the gamma-sarcoglycan gene in Greek Gypsies with severe limb girdle muscular dystrophy. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):e41–e42. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03004.x. PMID: 20345928.
- Piluso G., Politano L., Aurino S. et al. Extensive scanning of the calpain-3 gene broadens the spectrum of LGMD2A phenotypes. *J Med Genet*. 2005;42(9):686–693. DOI: 10.1136/jmg.2004.028738. PMID: 16141003.
- Zatz M., Starling A. Calpains and disease. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2413–2423. DOI: 10.1056/NEJMra043361. PMID: 15944426.
- Guglieri M., Magri F., D'Angelo M.G. et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat*. 2008;29(2):258–266. DOI: 10.1002/humu.20642. PMID: 17994539.
- Richard I., Broux O., Allamand V. et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell*. 1995;81(1):27–40. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90368-2. PMID: 7720071.
- Martinez-Thompson J.M., Niu Z., Tracy J. A. et al. Autosomal dominant calpainopathy due to heterozygous CAPN3 c.643_663del21. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):679–683. DOI: 10.1002/mus.25970. PMID: 28881388.
- Häffner K., Speer A., Hübner C. et al. A small in-frame deletion within the protease domain of muscle-specific calpain, p94 causes early-onset limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Hum Mutat*. 1998;Suppl 1:S298–S300. DOI: 10.1002/humu.1380110193. PMID: 9452114.
- Dam L.T., Frankhuizen W.S., Linssen W.H.J.P. et al. Autosomal recessive limb-girdle and Miyoshi muscular dystrophies in the Netherlands: The clinical and molecular spectrum of 244 patients. *Clin Genet*. 2019;96(2):126–133. DOI: 10.1111/cge.13544. PMID: 30919934.

References

- Walton J.N., Nattrass F.J. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain*. 1954;77(2):169–231. DOI: 10.1093/brain/77.2.169. PMID: 13190076.
- Nonaka I. Muscular dystrophy: advances in research works and therapeutic trials. *Rinsho Shinkeigaku*. 2004;44(11):901–904. PMID: 15651326.
- Straub V., Murphy A., Udd B. et al. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – nomenclature and reformed classification, Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017. *Neuromusc Disord*. 2018;28(8):702–710. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.05.007. PMID: 30055862.
- Erb W. Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch anatomische Studien. *Dtsch Nervenhe*. 1891;1:13 DOI: 10.1007/BF01669210.
- Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol*. 2014;33(1):1–12. PMID: 24843229.
- Benarrocha L., Bonne G., Rivier F., Hamroun D. The 2020 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromusc Disord*. 2019;29(12):980–1018. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.10.010. PMID: 31791870.
- Dincer P., Leturcq F., Richard I. et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol*. 1997;42(2):222–229. DOI: 10.1002/ana.410420214. PMID: 9266733.
- Fanin M., Duggan D.J., Mostacciolo M.L. et al. Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet*. 1997;34(12):973–977. DOI: 10.1136/jmg.34.12.973. PMID: 9429136.
- Bashir R., Britton S., Strachan T. et al. A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor fer-1 is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nat Genet*. 1998;20(1):37–42. DOI: 10.1038/1689. PMID: 9731527.
- Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121(Pt 9):1735–1747. DOI: 10.1093/brain/121.9.1735. PMID: 9762961.
- Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132(Pt 11):3175–3186. DOI: 10.1093/brain/awp236. PMID: 19767415.
- Дадали Е.Л., Шагина О.А., Рыжкова О.П. et al. Clinical-genetic characteristics of limb girdle-muscular dystrophy type 2A. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4):79–83. PMID: 20517216. (In Russ.)
- Hicks D., Sarkozy A., Muelas N. et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2011;134(Pt 1):171–182. DOI: 10.1093/brain/awq294. PMID: 21186264.
- Vissing J., Barresi R., Witting N. et al. A heterozygous 21-bp deletion in CAPN3 causes dominantly inherited limb girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2016;139(Pt 8):2154–2163. DOI: 10.1093/brain/aww133. PMID: 27259757.
- Fanin M., Nascimbeni A.C., Fulizio L., Angelini C. The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy. *Neuromusc Disord*. 2005;15(3):218–224. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.11.003. PMID: 15725583.
- Todrova A., Tournev I., Ninova N. et al. Screening for C283Y gamma-sarcoglycan mutation in a high-risk group of Bulgarian Gypsies: evidence for a geographical localization and a non-random distribution among Gypsy subgroups. *Community Genet*. 2002;5(4):217–221. DOI: 10.1159/000066687. PMID: 14960875.
- Kefi M., Amouri R., Driss A. et al. Phenotype and sarcoglycan expression in Tunisian LGMD 2C patients sharing the same del521-T mutation. *Neuromusc Disord*. 2003;13(10):779–787. DOI: 10.1016/s0960-8966(03)00136-6. PMID: 14678800.
- Spengos K., Walter M.C., Dekomien G. et al. C283Y mutation in the gamma-sarcoglycan gene in Greek Gypsies with severe limb girdle muscular dystrophy. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):e41–e42. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03004.x. PMID: 20345928.
- Piluso G., Politano L., Aurino S. et al. Extensive scanning of the calpain-3 gene broadens the spectrum of LGMD2A phenotypes. *J Med Genet*. 2005;42(9):686–693. DOI: 10.1136/jmg.2004.028738. PMID: 16141003.
- Zatz M., Starling A. Calpains and disease. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2413–2423. DOI: 10.1056/NEJMra043361. PMID: 15944426.
- Guglieri M., Magri F., D'Angelo M.G. et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat*. 2008;29(2):258–266. DOI: 10.1002/humu.20642. PMID: 17994539.
- Richard I., Broux O., Allamand V. et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell*. 1995;81(1):27–40. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90368-2. PMID: 7720071.
- Martinez-Thompson J.M., Niu Z., Tracy J. A. et al. Autosomal dominant calpainopathy due to heterozygous CAPN3 c.643_663del21. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):679–683. DOI: 10.1002/mus.25970. PMID: 28881388.
- Häffner K., Speer A., Hübner C. et al. A small in-frame deletion within the protease domain of muscle-specific calpain, p94 causes early-onset limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Hum Mutat*. 1998;Suppl 1:S298–S300. DOI: 10.1002/humu.1380110193. PMID: 9452114.
- Dam L.T., Frankhuizen W.S., Linssen W.H.J.P. et al. Autosomal recessive limb-girdle and Miyoshi muscular dystrophies in the Netherlands: The clinical and molecular spectrum of 244 patients. *Clin Genet*. 2019;96(2):126–133. DOI: 10.1111/cge.13544. PMID: 30919934.

26. Krahn M., Pécheux C., Chapon F. et al. Transcriptional explorations of CAPN3 identify novel splicing mutations, a large-sized genomic deletion and evidence for messenger RNA decay. *Clin Genet.* 2007;72(6):582–592. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00906.x. PMID: 17979987.
27. Abouelhoda M., Faquih T., El-Kalioby M., Alkuraya F.S. Revisiting the morbid genome of Mendelian disorders. *Genome Biol.* 2016;17(1):235. DOI: 10.1186/s13059-016-1102-1. PMID: 27884173.
28. Avila J.D., Lacomis D. Neuromuscular Pathology Case. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2015;17(1):30–33. DOI: 10.1097/CND.000000000000090. PMID: 26301378.
29. Reddy H.M., Cho K.A., Lek M. et al. The sensitivity of exome sequencing in identifying pathogenic mutations for LGMD in the United States. *J Hum Genet.* 2017;62(2):243–252. DOI: 10.1038/jhg.2016.116. PMID: 27708273.
30. Harris E., Topf A., Barresi R. et al. Exome sequences versus sequential gene testing in the UK highly specialised Service for Limb Girdle Muscular Dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):151. DOI: 10.1186/s13023-017-0699-9. PMID: 28877744.
31. Arrigoni F., De Luca A., Velardo D. et al. Multiparametric quantitative MRI assessment of thigh muscles in limb-girdle muscular dystrophy 2A and 2B. *Muscle Nerve.* 2018;58(4):550–558. DOI: 10.1002/mus.26189. PMID: 30028523.
32. Peric S., Stevanovic J., Johnson K. et al. Phenotypic and genetic spectrum of patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2A from Serbia. *Acta Myol.* 2019;38(3):163–171. PMID: 31788660.
33. Bushby K.M., Beckmann J.S. The limb-girdle muscular dystrophies—proposal for a new nomenclature. *Neuromuscul Disord.* 1995;5(4):337–343. DOI: 10.1016/0960-8966(95)00005-8. PMID: 7580247.
34. Nascimbeni A.C., Fanin M., Tasca E., Angelini C. Transcriptional and translational effects of intronic CAPN3 gene mutations. *Hum Mutat.* 2010;31(9):E1658–E1669. DOI: 10.1002/humu.2132. PMID: 20635405.

26. Krahn M., Pécheux C., Chapon F. et al. Transcriptional explorations of CAPN3 identify novel splicing mutations, a large-sized genomic deletion and evidence for messenger RNA decay. *Clin Genet.* 2007;72(6):582–592. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00906.x. PMID: 17979987.
27. Abouelhoda M., Faquih T., El-Kalioby M., Alkuraya F.S. Revisiting the morbid genome of Mendelian disorders. *Genome Biol.* 2016;17(1):235. DOI: 10.1186/s13059-016-1102-1. PMID: 27884173.
28. Avila J.D., Lacomis D. Neuromuscular Pathology Case. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2015;17(1):30–33. DOI: 10.1097/CND.000000000000090. PMID: 26301378.
29. Reddy H.M., Cho K.A., Lek M. et al. The sensitivity of exome sequencing in identifying pathogenic mutations for LGMD in the United States. *J Hum Genet.* 2017;62(2):243–252. DOI: 10.1038/jhg.2016.116. PMID: 27708273.
30. Harris E., Topf A., Barresi R. et al. Exome sequences versus sequential gene testing in the UK highly specialised Service for Limb Girdle Muscular Dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):151. DOI: 10.1186/s13023-017-0699-9. PMID: 28877744.
31. Arrigoni F., De Luca A., Velardo D. et al. Multiparametric quantitative MRI assessment of thigh muscles in limb-girdle muscular dystrophy 2A and 2B. *Muscle Nerve.* 2018;58(4):550–558. DOI: 10.1002/mus.26189. PMID: 30028523.
32. Peric S., Stevanovic J., Johnson K. et al. Phenotypic and genetic spectrum of patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2A from Serbia. *Acta Myol.* 2019;38(3):163–171. PMID: 31788660.
33. Bushby K.M., Beckmann J.S. The limb-girdle muscular dystrophies—proposal for a new nomenclature. *Neuromuscul Disord.* 1995;5(4):337–343. DOI: 10.1016/0960-8966(95)00005-8. PMID: 7580247.
34. Nascimbeni A.C., Fanin M., Tasca E., Angelini C. Transcriptional and translational effects of intronic CAPN3 gene mutations. *Hum Mutat.* 2010;31(9):E1658–E1669. DOI: 10.1002/humu.2132. PMID: 20635405.

Информация об авторах

Шаркова Инна Валентиновна — к.м.н., в.н.с. научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-5819-4835

Булах Мария Васильевна — к.м.н., н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-8674-7230

Бессонова Людмила Александровна — врач-генетик Консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-5946-4577

Шагина Ольга Анатольевна — к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-4905-1303

Дадали Елена Леонидовна — д.м.н., проф., зав. научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-5602-2805

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Inna V. Sharkova — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-5819-4835

Maria V. Bulakh — Cand. Sci. (Med.), researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-8674-7230

Liudmila A. Bessonova — geneticist, Advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-5946-4577

Olga A. Shchagina — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-4905-1303

Elena L. Dadaly — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-5602-2805

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

«Нейрофорум-2021»: расширяя горизонты нейронаук

29–30 июня 2021 г. в Москве, в здании Российской академии наук Научный центр неврологии провёл масштабное мероприятие «Нейрофорум-2021», приуроченное к 75-летию со дня основания центра.



Слева направо: директор Научного центра неврологии академик РАН М.А. Пирадов, заместитель директора по научной работе член-корреспондент РАН М.М. Танашиян, руководитель отделения неврологии медицинского центра университета Теннесси (США) профессор А.В. Александров и заместитель директора по научной работе член-корреспондент РАН С.Н. Иллариошкин в перерыве пленарного заседания.

С учётом ограничений, связанных с продолжающейся пандемией новой коронавирусной инфекции, «Нейрофорум-2021» был организован в очно-заочном формате. Более 2000 слушателей из 85 регионов России и 15 зарубежных стран приняли участие в заседаниях онлайн и 385 специалистов посетили мероприятие очно.

Открывая «Нейрофорум-2021», директор Научного центра неврологии академик РАН М.А. Пирадов отметил ведущую роль этого крупнейшего научно-исследовательского и клинического учреждения в становлении и развитии неврологии в СССР и Российской Федерации. Прозвучали приветственные слова и поздравления с 75-летием от заместителя председателя Правительства Российской Федерации Т.А. Голиковой, министра науки и высшего образования В.Н. Фалькова, президента Российской академии наук академика РАН А.М. Сергеева и академика-секретаря Отделения медицинских наук Российской академии наук академика РАН В.И. Стародубова.

Почётный президент ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России академик РАН А.Н. Коновалов рассказал о тесных, по-настоящему дружеских человеческих и профессиональных отношениях, исторически сложившихся между Центрами нейрохирургии и неврологии за долгие годы, что позволяет им совместно решать самые разнообразные научные и клинические проблемы.

Программа «Нейрофорума-2021» была представлена пленарными заседаниями, тематическими симпозиумами, круглыми столами и образовательными модулями, на которых выступили более 90 спикеров.

Пленарные заседания состоялись в первый день. После торжественного открытия и поздравлений директор Научного центра неврологии академик РАН М.А. Пирадов представил доклад, отражающий сегодняшний день Центра, включая приоритетные направления в изучении ключевых разделов клинической и фундаментальной нейронауки, уникальные



Круглый стол по острым нарушениям мозгового кровообращения.

исследовательские возможности Центра, важнейшие научные результаты мирового уровня, опыт международного научного сотрудничества. Заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга член-корреспондент РАН С.Н. Иллариошкин осветил основные вехи становления и развития Научного центра неврологии с момента его основания, представив аудитории наиболее яркие заслуги ученых Центра (Института неврологии) перед мировой наукой, а также показав уникальные фотографии и документы, связанные с его историей.

Заместитель директора по научной работе член-корреспондент РАН М.М. Танащян в своём выступлении на пленарной сессии раскрыла одну из ведущих тем, разрабатываемых Научным центром неврологии, — сосудистую патологию головного мозга. Она убедительно показала, как эволюция фундаментальных и клинических знаний в неврологии расширяет современные представления о патофизиологии цереброваскулярных заболеваний и их взаимосвязь с другими заболеваниями нервной системы. Это в свою очередь открывает возможности к новым терапевтическим и реабилитационным подходам.

Далее пленарное заседание продолжилось выступлениями руководителей клинических отделений Научного центра неврологии. Доклады охватили современные проблемы и подходы к их решению на базе Научного центра неврологии практически во всех разделах современной неврологии: болевые синдромы, кардионеврология, нейродегенеративные заболевания и двигательные расстройства, аутоиммунные и демиелинизирующие заболевания, эпилепсия, нейрохирургия, нейрореаниматология, нейрореабилитация. Более детальное обсуждение этих направлений проводилось на тематических симпозиумах и круглых столах. Толь-

ко острой и хронической сосудистой патологии головного мозга было посвящено несколько симпозиумов, что подчёркивает актуальность и многогранность этого неврологического направления. Особый интерес вызвали доклады о роли сосудистых факторов в патогенезе COVID-19, а также об особенностях ведения неврологических пациентов в условиях пандемии.

Крупным блоком «Нейрофорума-2021» стала тема нейрореабилитации. В серии симпозиумов были подробно раскрыты инновационные методы восстановления с использованием виртуальной реальности, роботов и робот-ассистивных технологий, интерфейсов мозг—компьютер.

Отдельные симпозиумы по демиелинизирующим, нейродегенеративным заболеваниям, эпилепсии, полинейропатиям, хроническим нарушениям сознания, транскраниальной магнитной стимуляции привлекли большое число онлайн-слушателей и позволили специалистам актуализировать свои знания и навыки. Большой интерес был проявлен к образовательным модулям по анатомии головного мозга в свете современных возможностей лучевой диагностики, а также по проблеме функциональных (психогенных) двигательных расстройств. В целом в программу «Нейрофорума-2021» вошла трансляция научно-образовательного материала продолжительностью 41 час.

В рамках мероприятия прошёл конкурс молодых учёных, состоявший из восьми устных докладов и постерной секции. Представить результаты своих исследований в области нейронаук в виде постерных докладов приехали 45 молодых учёных из разных регионов России. Тематика исследований была довольно обширна и включала как фундаментальные работы, так и решения разнообразных клинических про-



В одной из аудиторий «Нейрофорума-2021».

блем. Наиболее интересные работы были отмечены ценными наградами, призами зрительских симпатий.

Под эгидой Совета молодых учёных Научного центра неврологии в рамках «Нейрофорума-2021» прошла интерактивная образовательная викторина «Нейроблиц», на которой участники активно решали нестандартные задачи и разбирали клинические случаи.

Живой интерес аудитории вызвала арт-инсталляция, посвящённая эволюции мозга. Арт-объект, созданный по



Арт-инсталляция, посвящённая эволюции мозга.

специальной технологии, представлял собой последовательную серию экспонатов – от простейших форм нервной системы до человеческого мозга как венца эволюции. Экспозиция подготовлена сотрудниками Научного центра неврологии.

«Нейрофорум–2021» прошёл на одном дыхании. Он показал востребованность неврологическим сообществом подобных многовекторных мероприятий, важность непрерывного образования и продуктивного взаимодействия между коллегами. До новых встреч в будущем!