

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рейлман Р. — проф., Институт Джорджа Ханта Хинтона (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., акад. РАН, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Григорьев А.И. — д.м.н., проф., акад. РАН, 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)

Залаялова З.А. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (Казань, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Столяров И.Д. — д.м.н., проф., ФГБНУ «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)

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

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

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

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

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

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, 125315, Москва, ул. Усиевича, д. 1, п. 2, оф. 59, 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: фрагмент рис. 5 к статье А.В. Россихина и соавт. (с. 49).

Том 15 № 4 2021

www.annaly-nevrologii.com

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

Mukhina I.V. – Prof., D. Sci. (Biol.), Privolzhskiy 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)

Zalyalova Z.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

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

Volume 15 No. 4 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: 125315, Moscow, Usievich str., 1, p. 2, of. 59, 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: part of the Figure 5 from the article A.V. Rossokhin (p. 49).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии 5

Лагода Д.Ю., Добрынина Л.А., Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Цыпуштанова М.М., Кадыков А.С., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Гибридная реваскуляризация головного мозга и миокарда: какая каротидная эндартерэктомия предпочтительна? 15

Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Артюхов С.В., Рошкская Л.В., Матусевич В.В., Багдавадзе Г.Ш., Лидер Р.Ю., Джанелидзе М.О., Чикин А.Е., Зайцева Т.Е., Линец Ю.П.
ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия; ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия;
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Кемерово, Россия; Западный региональный центр современных медицинских технологий, Кутаиси, Грузия

Особенности параметров ЭЭГ-активности у пациентов с болезнью Паркинсона при направленном восприятии обонятельных стимулов 27

Кожевников С.П., Иванова И.Л., Комиссарова Н.В., Шубина А.В., Власов М.А.
ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия; ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия

Результаты хирургического лечения гипертензивных внутримозговых гематом в зависимости от сроков вмешательства 36

Дашьян В.Г., Годков И.М., Прокопьев Л.В., Гринь А.А., Крылов В.В.
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

Экспериментальная неврология

Структурная фармакология ГАМК_A-рецепторов 44

Россохин А.В., Шаронова И.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Научный обзор

Качество алгоритмов искусственного интеллекта для выявления признаков рассеянного склероза на магнитно-резонансных томограммах (систематический обзор) 54

Черняева Г.Н., Морозов С.П., Владимирский А.В.
ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Первичные прогрессирующие афазии: клинико-генетическая гетерогенность и сложность диагностики 66

Литвиненко И.В., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Технологии

Электрофизиологическая оценка краниальных рефлексов 78

Селівёрстов Ю.А., Абрамова А.А., Евдокимов К.М., Брутян А.Г., Максимова М.Ю., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Допплерографическая оценка малых дефектов межпредсердной перегородки у пациентов с парадоксальной эмболией 86

Каршичева А.Р., Чететкин А.О., Белопасова А.В., Добрынина Л.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Клинический разбор

Псевдоинсульт как манифестация медиастинальной хорионкарциномы у пожилого мужчины 93

Корнева Ю.С., Маслова Н.Н., Руденко Я.А., Милосердов М.А., Шистерова О.А.
ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия; ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия;
ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия; ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер», Смоленск, Россия

Клиническая случай энцефалопатии Хашимото у 21-летней пациентки 99

Попова Т.Е., Таптахов А.А., Давыдова Т.К., Говорова Т.Г., Петрова А.Ю., Адамова А.Е., Стеблевская А.Е.
ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия; ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

- Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease 5

Lagoda D.Yu., Dobrynina L.A., Suponeva N.A., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Tsypushtanova M.M., Kadykov A.S., Piradov M.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

- Hybrid revascularization of the heart and brain: which carotid endarterectomy is preferable? 15

Kazantsev A.N., Vinogradov R.A., Artyukhov S.V., Roshkovskaya L.V., Matushevich V.V., Bagdavadze G.Sh., Lider R.Yu., Janelidze M.O., Chikin A.E., Zaitseva T.E., Linets Yu.P.
Alexander City Hospital, Saint Petersburg, Russia; Research Institute Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia; Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia; Western Regional Center of Modern Medical Technologies, Kutaisi, Georgia

- EEG features in patients with Parkinson's disease during directional perception of olfactory stimuli 27

Kozhevnikov S.P., Ivanova I.L., Komissarova N.V., Shubina A.V., Vlasov M.A.
Udmurt State University, Izhevsk, Russia; Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

- Surgical results for hypertensive intracerebral hemorrhages depending on intervention timing 36

Dashyan V.G., Godkov I.M., Prokop'ev L.V., Grin A.A., Krylov V.V.
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia; A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry University, Moscow, Russia; Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

Experimental neurology

- Structural pharmacology of GABA_A receptors 44

Rosokhin A.V., Sharonova I.N.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Reviews

- The quality of artificial intelligence algorithms for identifying manifestations of multiple sclerosis on magnetic resonance imaging (systematic review) 54

Chernyaeva G.N., Morozov S.P., Vladzimirskiy A.V.
Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

- Primary progressive aphasia: clinical and genetic heterogeneity and diagnostic difficulties 66

Litvinenko I.V., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu.
S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Technologies

- Electrophysiological assessment of the cranial reflexes 78

Seliverstov Yu.A., Abramova A.A., Evdokimov K.M., Brutyan A.G., Maximova M.Yu., Illarionov S.N., Piradov M.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

- Doppler ultrasound assessment of minor atrial septal defects in patients with paradoxical embolism 86

Karshieva A.R., Chechetkin A.O., Belopasova A.V., Dobrynina L.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Clinical analysis

- Pseudostroke as a manifestation of mediastinal choriocarcinoma in an elderly man 93

Korneva Yu.S., Maslova N.N., Rudenko Ya.A., Miloserdov M.A., Shisterova O.A.
Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia; Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia; Red Cross Emergency Hospital, Smolensk, Russia; Smolensk Oncological Dispensary, Smolensk, Russia

- Case report of Hashimoto encephalopathy in a 21-year-old female patient 99

Popova T.E., Tappakhov A.A., Davydova T.K., Govorova T.G., Petrova A.Yu., Adamova A.E., Steblevskaya A.E.
Yakut Research Center of the Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia; M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; Republican Hospital No. 2 – The center of the Emergency Medical Care, Yakutsk, Russia

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

Д.Ю. Лагода, Л.А. Добрынина, Н.А. Супонева, И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, М.М. Цыпуштанова, А.С. Кадьков, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Умеренные когнитивные расстройства (УКР) негативно влияют на качество жизни пациентов и являются фактором риска развития деменции. Одной из основных причин УКР является церебральная микроангиопатия (ЦМА). Ранее установленная связь снижения функциональной активности дополнительной моторной области (ДМО) в развитии когнитивных нарушений у пациентов с ЦМА позволяет рассматривать ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС) ДМО под контролем функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) в качестве перспективного метода терапии УКР при ЦМА.

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость фМРТ-направленной рТМС ДМО у пациентов с УКР при ЦМА.

Материалы и методы. 20 пациентов случайным образом были распределены в активную (стимуляция ДМО; $n = 10$) и контрольную (стимуляция вертекса; $n = 10$) группы. Все пациенты получали 10 сессий высокочастотной рТМС. Для оценки эффектов использовались шкалы МоСА, тест построения пути, «Башня Лондона», копирование и отсроченное воспроизведение комплексной фигуры Рея–Остеррица. Тестирование проводили до, сразу после и через 3 мес после рТМС.

Результаты. В активной группе сразу после рТМС статистически значимо улучшались показатели тестов МоСА, «Башня Лондона», отсроченное воспроизведение комплексной фигуры Рея–Остеррица. Через 3 мес сохранялось статистически значимое улучшение показателей МоСА и «Башня Лондона». В контрольной группе статистически значимого улучшения не было. Группы были сопоставимы по частоте появления головной боли во время и в течение 24 после сессии, неприятных ощущений во время сессии.

Заключение. фМРТ-направленная рТМС ДМО — эффективный и перспективный метод терапии УКР при ЦМА с продолжительностью эффекта от 3 мес и благоприятным профилем переносимости.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия; болезнь мелких сосудов; фМРТ-направленная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; умеренные когнитивные расстройства

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: lagoda.d@neurology.ru. Лагода Д.Ю.

Для цитирования: Лагода Д.Ю., Добрынина Л.А., Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Цыпуштанова М.М., Кадьков А.С., Пирадов М.А. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(4): 5–14.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.1>

Поступила 16.06.2021 / Принята в печать 12.07.2021

Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease

Dmitry Yu. Lagoda, Larisa A. Dobryнина, Natalya A. Suponeva, Ilya S. Bakulin, Alexandra G. Poydasheva, Mariia M. Tsyushtanova, Albert S. Kadykov, Mikhail A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Mild cognitive impairment (MCI) negatively affects patients' quality of life and is a risk factor for dementia. One of the main causes of MCI is cerebral small vessel disease (CSVD). The previously established link between decreased activity in the supplementary motor area (SMA) and cognitive impairment in patients with CSVD makes it possible to consider repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the SMA with functional magnetic resonance imaging (fMRI)-assisted positioning as a promising method for treating MCI caused by CSVD.

The aim of the study was to evaluate the efficacy and tolerability of fMRI-guided rTMS of the SMA in patients with MCI caused by CSVD.

Materials and methods. Twenty patients were randomly assigned to the intervention (SMA stimulation; $n = 10$) and the control (vertex stimulation; $n = 10$) groups. All patients underwent 10 sessions of high-frequency rTMS. The MoCA scale, trail making test, Tower of London test, and copying and delayed recall in the Rey–Osterrieth complex figure test were used to assess treatment effect. Testing was conducted before, immediately after and 3 months post rTMS.

Материалы и методы

Участие в исследовании и критерии включения/невключения

В исследование были включены пациенты с УКР вследствие ЦМА. Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 12-4/16 от 14.12.2016).

Критерии включения в исследование:

- наличие добровольного информированного согласия;
- сосудистые УКР по критериям VASCOG [23];
- МРТ-признаки ЦМА [24].

Критерии неключения в исследование:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- другие причины когнитивных нарушений;
- наличие в анамнезе эпилепсии, эпилептических приступов, наличие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ;
- наличие противопоказаний для проведения МРТ;
- наличие противопоказаний для проведения ТМС;
- наличие при МРТ головного мозга изменений, не соответствующих ЦМА;
- тяжёлая соматическая патология;
- терапия препаратами, влияющими на возбудимость коры головного мозга.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от участия в исследовании на любом его этапе;
- развитие серьёзных нежелательных явлений.

Нейропсихологическое тестирование

Для изучения общего когнитивного уровня у пациентов использовалась Монреальская шкала оценки когнитивного статуса (Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA), максимальное число баллов — 30 [25].

Для тестирования управляющих функций мозга использовали тесты на построение пути (Trail making test, TMT) и «Башня Лондона». TMT включает в себя часть А (TMT A), которая позволяет оценить скорость психомоторных реакций, и часть В (TMT B), которая позволяет оценить разделённое внимание [26]. Тест «Башня Лондона» отражает функцию мысленного контроля и планирования [26], максимальное число баллов — 22.

Для оценки зрительно-пространственной функции использовалось задание на копирование комплексной фигуры Рея–Остеррица, максимальное число баллов — 36 [26].

Отсроченное воспроизведение комплексной фигуры Рея–Остеррица использовалось для оценки невербальной памяти, максимальное число баллов — 36 [26].

Функциональная МРТ с когнитивной парадигмой

Для выбора мишени стимуляции в пределах ДМО у пациентов до начала стимуляции выполнялась фМРТ с разработанной в ФГБНУ «Научный центр неврологии» парадигмой на управляющие функции мозга [27, 28].

МРТ-исследование проводили на томографе «Magnetom Verio» («Siemens») с величиной магнитной индукции 3 Т. Для получения структурного изображения использовали режим 3D-T1 градиентного эхо (3D-T1 MPR, multiplanar reconstruction). Для фМРТ с заданием использовали режим T2* — градиентное эхо, продолжительность 4 мин 8 с.

Во время фМРТ испытуемый выполнял задание на серийный счёт, состоящее из 4 активных блоков, чередующихся с 4 блоками покоя. После предъявления команды о начале выполнения испытуемый должен был мысленно называть целые числа по порядку, начиная с единицы и пропуская числа, кратные трём. После команды о прекращении выполнения задания пациент прекращал счёт, не запоминая, на каком числе остановился. При начале следующего активного блока пациент снова начинал с 1. Перед началом МРТ-исследования пациент проходил обучение выполнению задания с контролем правильности выполнения.

Выбор мишени стимуляции в пределах ДМО осуществлялся по индивидуальным данным активации. Обработка фМРТ проводилась с применением программного продукта «MATLAB R2011b» («Mathworks») и программного пакета SPM12¹.

Этап предобработки данных включал:

- 1) коррекцию времени регистрации срезов;
- 2) выравнивание изображений для коррекции артефактов от движения пациента;
- 3) пространственное сглаживание для снижения влияния индивидуальной вариативности анатомии.

Полученная при анализе первого уровня индивидуальная карта активации корегистровалась со структурным изображением.

Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция

До начала курса стимуляции испытуемые были рандомизированы методом конвертов в группы стимуляции ДМО (активную) и зоны вертекса (контрольную).

Навигация осуществлялась с использованием аппарата «NBS eXimia» («Nexstim»). Для получения 3D-модели головы испытуемого использовались данные МРТ в режиме T1-MPR. Мишень стимуляции в активной группе выбиралась в пределах ДМО в области максимальной активации BOLD-сигнала по данным фМРТ, наложенным на структурные данные. В контрольной группе мишень в зоне вертекса выбиралась по внешним ориентирам.

Для ритмической стимуляции использовался аппарат «Magstim Rapid 2» («The Magstim Company Ltd.») с 8-образной катушкой, калиброванной для совмещения с навигационной системой. Для стимуляции как ДМО, так и контрольной зоны (область вертекса) использовались следующие параметры: частота 20 Гц, стимуляция сериями по 2 с, межсерийный интервал 28 с, 2400 стимулов за 1 сессию (продолжительность сессии — 30 мин), всего 10 сессий. Сессии проводились в одно и то же время, 5 сессий в неделю (понедельник–пятница). Интенсивность стимуляции — 100% от пассивного порога вызванного моторного ответа (ВМО). Порог ВМО для подбора интенсивности рТМС определяли перед первой сессией.

¹ Statistical Parametric Mapping. URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

После каждой сессии рТМС оценивали переносимость стимуляции по специальным опросникам для обнаружения нежелательных явлений во время стимуляции. Через 24 ч после сессии заполнялся опросник для фиксации нежелательных явлений в течение суток после рТМС [23].

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных нейропсихологического тестирования проводили с применением программного пакета «MATLAB 2018a» («Mathworks»). Использовали методы непараметрической статистики. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для оценки эффекта в группе использовали тест для двух связанных выборок — критерий Вилкоксона, отличий между группами, а также для сравнения эффектов между группами — тест для двух несвязанных групп (критерий Манна–Уитни). Качественные параметры сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

Скрининг прошли 46 пациентов, в исследование было включено 20 пациентов с УКР при ЦМА, из которых 10 было рандомизировано в группу стимуляции ДМО, 10 — в контрольную группу (рис. 1). Пациенты в группах были сопоставимы по полу ($p = 1,0$), возрасту ($p = 0,94$) и данным когнитивных тестов до начала стимуляции (табл. 1).

Эффект рТМС на когнитивные функции

В табл. 2 представлены данные изменения показателей когнитивных тестов сразу после курса рТМС и через 3 мес после стимуляции, в табл. 3 — сравнение изменений показателей когнитивных тестов между группами.

Таблица 1. Результаты нейропсихологического тестирования в группах стимуляции ДМО и контрольной до начала рТМС (критерий Манна–Уитни)

Table 1. Neuropsychological test results in the SMA stimulation group and the control group before rTMS (Mann–Whitney test)

Показатель Test	Группа стимуляции ДМО SMA stimulation group (n = 10)	Контрольная группа (вертекс) Control group (vertex) (n = 10)	p
MoCA, баллы MoCA, points	23 [20; 26]	22 [22; 24]	0,20
ТМТ А, с TMT A, sec	42 [36; 58]	56 [47; 88]	0,40
ТМТ В, с TMT B, sec	126 [86; 146]	148 [135; 243]	0,33
«Башня Лондона», баллы Tower of London, points	13 [12; 14]	12 [11; 14]	0,75
Фигура Рея–Остеррица, копирование, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, copying, points	35,0 [32,0; 36,0]	34,0 [30,0; 34,0]	0,37
Фигура Рея–Остеррица, отсроченное воспроизведение, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, delayed recall, points	16,0 [14,5; 28,5]	15,5 [7,0; 21,5]	0,98

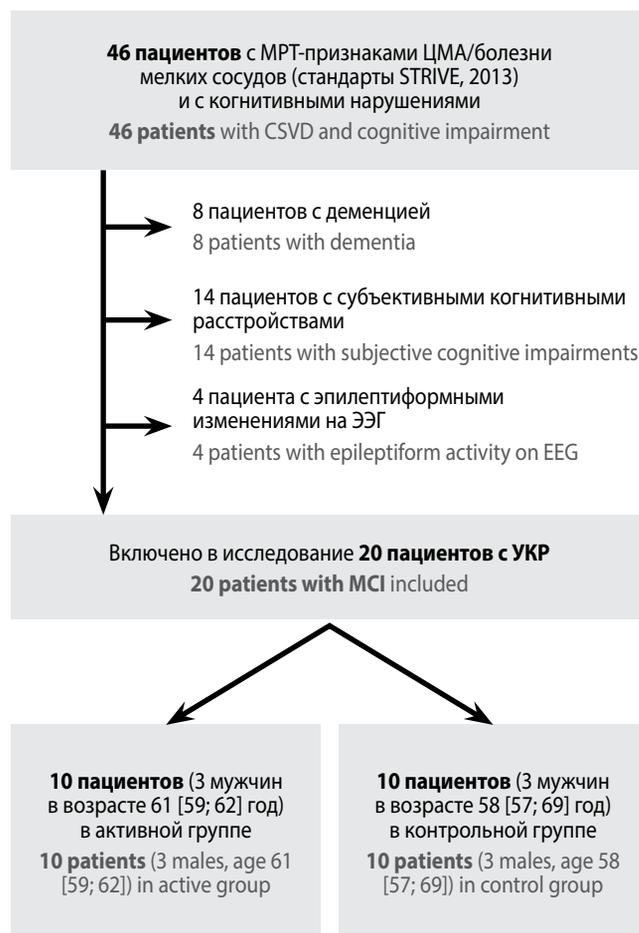


Рис. 1. Диаграмма отбора пациентов для исследования.

Fig. 1. A flowchart of patient selection for the study.

Таблица 2. Изменение показателей когнитивных тестов после рТМС в активной и контрольной группах

Table 2. Changes in cognitive test results after rTMS in the intervention and control groups

Тест Test	Время Time	Активная группа Intervention group	Контрольная группа Control group
MoCA, баллы MoCA, points	T1	27 [23; 28]*	25 [22; 25]
	T2	28 [23; 28]*	21 [20; 24]
ТМТ А, с TMT A, sec	T1	50 [37; 57]	57 [52; 91]
	T2	45 [38; 56]	45 [38; 70]
ТМТ В, с TMT B, sec	T1	131 [91; 138]	184 [109; 188]
	T2	123 [91; 160]	140 [118; 186]
«Башня Лондона», баллы Tower of London, points	T1	15 [14; 17]*	12 [11; 16].
	T2	15 [14; 17]*	10 [9; 11].
Фигура Рея–Остеррица, копирование, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, copying, points	T1	34,0 [33,0; 35,0]	33,0 [33,0; 35,0]
	T2	34,0 [30,0; 34,0]	27,0 [24,0; 27,0]**
Фигура Рея–Остеррица, отсроченное воспроизведение, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, delayed recall, points	T1	27,0 [18,0; 31,5]*	17,5 [9,0; 26,0]
	T2	18,5 [13,0; 26,0]	12,5 [6,0; 17,0]**

Примечание. T1 — сразу после курса рТМС; T2 — через 3 мес после курса рТМС; * — статистически значимое улучшение по сравнению с показателем до рТМС; ** — статистически значимое ухудшение по сравнению с показателем до рТМС.

Note. T1 — immediately after a course of rTMS; T2 — 3 months after a course of rTMS; * — statistically significant improvement compared to before rTMS; ** — statistically significant deterioration compared to before rTMS.

Таблица 3. Сравнение величины эффекта после рТМС на показатели когнитивных тестов между группами

Table 3. Intergroup comparison of the effect of cognitive test results after rTMS

Тест Test	Время Time	Активная группа (эффект стимуляции по сравнению с исходным уровнем) Intervention group (stimulation compared to baseline)	Контрольная группа (эффект стимуляции по сравнению с исходным уровнем) Control group (stimulation compared to baseline)	p
MoCA, баллы MoCA, points	T1	4 [2; 5]	0 [0; 4]	0,04*
	T2	4 [2; 6]	-1 [-1; 0]	0,01*
ТМТ А, с TMT A, sec	T1	-3 [-5; 14]	5 [-4; 12]	0,27
	T2	-2 [-4; 9]	-11 [-18; -9]	<0,01*
ТМТ В, с TMT B, sec	T1	-4 [-12; 5]	-26 [-45; 9]	0,60
	T2	2 [-15; 17]	-16 [-34; -2]	0,19
«Башня Лондона», баллы Tower of London, points	T1	2 [1; 4]	2 [1; 6]	0,58
	T2	2 [1; 6]	-2 [-3; -2]	<0,01*
Фигура Рея–Остеррица, копирование, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, copying, points	T1	0,0 [-1,0; 2,0]	0,0 [-1,0; 1,0]	0,49
	T2	0,0 [-1,0; 2,0]	-7,0 [-7,0; -6,0]	<0,01*
Фигура Рея–Остеррица, отсроченное воспроизведение, баллы Rey–Osterrieth complex figure test, delayed recall, points	T1	3,0 [2,0; 4,5]	1,5 [-0,5; 6,0]	0,36
	T2	1,0 [0,0; 3,0]	-3,0 [-4,0; -1,0]	<0,01*

Примечание. T1 — сразу после курса рТМС; T2 — через 3 мес после курса рТМС; * — статистически значимая разница между группами; для балльных тестов отрицательное значение соответствует ухудшению, положительное — улучшению; для тестов на время — отрицательное значение соответствует улучшению, положительное — ухудшению.

Note. T1 — immediately after a course of rTMS; T2 — 3 months after a course of rTMS; * — statistically significant intergroup difference; for tests scored in points, a negative value corresponds to deterioration, while a positive value corresponds to improvement; for timed tests, a negative value corresponds to improvement, while a positive value corresponds to deterioration.

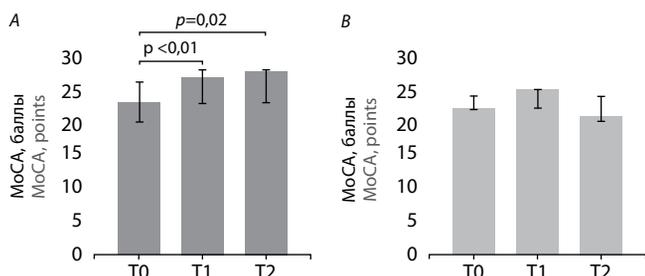


Рис. 2. Сравнение показателей теста МоСА в активной и контрольной группах до и после стимуляции.

A — активная группа; *B* — контрольная группа; T0 — до стимуляции; T1 — сразу после стимуляции; T2 — через 3 мес после стимуляции.

Fig. 2. Comparison of the MoCA test results in the intervention and control groups, before and after stimulation.

A — active group; *B* — control group; T0 — before stimulation; T1 — immediately after stimulation; T2 — 3 months after stimulation.

Общий когнитивный уровень

При оценке влияния рТМС на показатель шкалы МоСА (рис. 2) наблюдается статистически значимое улучшение в группе стимуляции ДМО как сразу после курса рТМС ($p < 0,01$), так и через 3 мес ($p = 0,02$). В контрольной группе статистически значимого изменения после курса рТМС не было ($p = 0,10$ и $p = 0,10$).

При сравнении эффекта рТМС ДМО между группами в активной группе показатель по шкале увеличивался статистически значимо больше, чем в контрольной, сразу после ($p = 0,04$) и через 3 мес ($p = 0,01$) после стимуляции.

Управляющие функции мозга

При оценке психомоторной скорости (по тесту ТМТ А) в группе стимуляции ДМО ни сразу после рТМС ($p = 0,89$), ни через 3 мес ($p = 0,75$) статистически значимого улучшения не наблюдалось. В контрольной группе статистически значимых изменений не было. При сравнении эффекта рТМС между группами изменение показателей ТМТ А в активной группе было статистически значимо меньше, чем в контрольной, через 3 мес ($p < 0,01$).

Показатель ТМТ В, оценивающий разделённое внимание, статистически значимо не изменялся при внутригрупповом сравнении ни сразу после рТМС ($p = 0,59$), ни через 3 мес ($p = 0,50$) в группе стимуляции ДМО и контрольной ($p = 0,25$ и $p = 0,10$ соответственно). При межгрупповом сравнении сразу после и через 3 мес после стимуляции между группами статистически значимой разницы не было ($p = 0,60$ и $p = 0,19$).

При оценке мысленного контроля и планирования по данным теста «Башня Лондона» (рис. 3) сразу после рТМС отмечено статистически значимое улучшение в группе ДМО ($p = 0,04$), которое сохранялось и через 3 мес ($p = 0,04$). В то же время в контрольной группе после стимуляции статистически значимых изменений не было ($p = 0,15$), а через 3 мес отмечалось статистически значимое снижение показателей ($p < 0,01$). При сравнении эффектов между активной и контрольной группами сразу после рТМС показатель статистически значимо не отличался ($p = 0,58$), тогда как

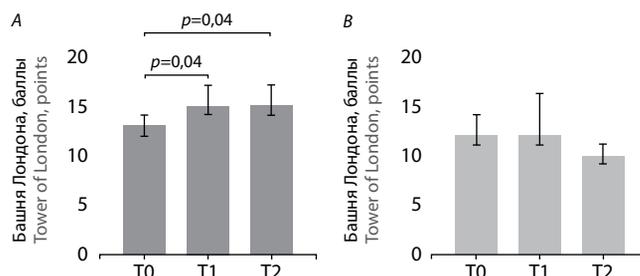


Рис. 3. Сравнение показателей теста «Башня Лондона» в активной и контрольной группах до и после стимуляции.

A — активная группа; *B* — контрольная группа; T0 — до стимуляции; T1 — сразу после стимуляции; T2 — через 3 мес после стимуляции.

Fig. 3. Comparison of the Tower of London test results in the intervention and control groups, before and after stimulation.

A — intervention group; *B* — control group; T0 — before stimulation; T1 — immediately after stimulation; T2 — 3 months after stimulation.

через 3 мес в динамике изменений наблюдалась статистически значимая разница ($p < 0,01$).

Зрительно-пространственная функция

При оценке копирования комплексной фигуры Рея—Остеррица статистически значимых изменений после курса рТМС и через 3 мес не было в группе стимуляции ДМО ($p = 0,28$ и $p = 0,86$ соответственно), в контрольной группе сразу после стимуляции статистически значимых изменений не было ($p = 0,58$), но через 3 мес отмечалось значимое ухудшение показателей теста ($p = 0,04$).

При сравнении изменений показателя теста на зрительно-пространственную функцию между активной и контрольной группами через 3 мес после рТМС имелась статистически значимая разница ($p < 0,01$).

Невербальная память

При оценке показателя невербальной рабочей памяти сразу после рТМС наблюдалось статистически значимое улучшение в группе стимуляции ДМО ($p = 0,02$). В контрольной группе статистически значимых изменений нет ($p = 0,31$). При внутригрупповом сравнении через 3 мес статистически значимых изменений в активной группе не было ($p = 0,19$), а в контрольной наблюдалось статистически значимое ухудшение балла за отсроченное воспроизведение комплексной фигуры Рея—Остеррица ($p = 0,01$).

При сравнении эффекта рТМС между группами статистически значимо лучше была динамика в группе стимуляции ДМО через 3 мес ($p < 0,01$).

Переносимость стимуляции

Для оценки были доступны данные опросников по 150 сессиям (60 в активной группе и 90 в контрольной). За время проведения исследования НЯ, приводящих к прекращению терапии, не наблюдалось.

Во время стимуляции болевые ощущения наблюдались во время 3 процедур в группе стимуляции ДМО. Интенсивность боли по визуальной числовой шкале (ВЧШ) соста-

вила 2 балла в 2 случаях боли, 1 балл — в 1 случае. В контрольной группе болевые ощущения наблюдались во время 8 сессий. Интенсивность боли по ВЧШ составила 2 в 5 случаях боли, 3 — в 3 случаях. Активная и контрольная группа были сопоставимы по частоте развития головной боли во время стимуляции ($p = 0,52$).

Неприятные ощущения неболевого характера наблюдались во время 5 сессий при стимуляции ДМО и во время 4 сессий при стимуляции зоны вертекса. При сравнении частоты возникновения неприятных ощущений неболевого характера во время стимуляции активная и контрольная группы были сопоставимы ($p = 0,48$). По характеру ощущений при стимуляции ДМО в 3 случаях наблюдалось жжение в области стимуляции, в 2 — сокращение мышц лица, в контрольной группе — во всех случаях наблюдалось ощущение жжения в области стимуляции. Сонливость во время стимуляции наблюдалась в 3 случаях в активной группе и в 15 случаях — в контрольной. При сравнении частоты возникновения сонливости показатель был статистически значимо выше в контрольной группе ($p = 0,04$).

В течение 24 ч после рТМС головная боль наблюдалась в 2 случаях в группе стимуляции ДМО (интенсивность по ВЧШ 2 в обоих случаях, характер боли — давящий), в 8 случаях — в контрольной группе (интенсивность по ВЧШ составила 1 в 2 случаях, 2 в 4 и 3 в 2). Головная боль носила давящий характер во всех случаях. Статистически значимой разницы по данному показателю не было ($p = 0,32$).

Обсуждение

В данном исследовании была показана эффективность фМРТ-направленной навигационной рТМС дополнительной моторной области в лечении пациентов с УКР при ЦМА. После рТМС в активной группе улучшались показатели общего когнитивного уровня, улучшение сохранялось на протяжении 3 мес. Эффект стимуляции ДМО на управляющие функции мозга проявлялся в улучшении мысленного контроля и планирования, но психомоторная скорость и разделённое внимание не изменялись. Показатели невербальной памяти улучшались сразу после стимуляции с сохранением эффекта в течение 3 мес. При оценке зрительно-пространственной функции после стимуляции ДМО не наблюдалось её статистически значимого улучшения, однако предотвращалось дальнейшее её ухудшение вследствие прогрессирования заболевания по сравнению с группой контроля. Стимуляция ДМО не вызывала нежелательных явлений, приводящих к прекращению терапии, а частота других нежелательных явлений была невысокой.

В проведённом нами исследовании изучалась эффективность стимуляции новой мишени для улучшения когнитивных функций — ДМО. Выбор этой области был обусловлен имеющимися, хоть и ограниченными, данными о роли ДМО в управляющих функциях мозга [14], полученными нами данными о роли ДМО в сохранении когнитивных функций у пациентов с ЦМА, в частности, на стадии УКР, когда уже наблюдалось снижение активности ДЛПФК [11]. Особенностью настоящего исследования является применение фМРТ с заданием для выбора мишени стимуляции. Несмотря на наличие работ с применением фМРТ с заданием для выбора мишени, данный метод применялся, в основном, в работах на здоровых

добровольцах [16]. Выбор парадигмы для фМРТ в нашем исследовании был обусловлен полученными Л.А. Добрыниной и соавт. данными о преимуществе задания на серийный счёт над модифицированным тестом Струпа для выявления активации в области ДМО [27]. Стоит отметить, что работ по сравнению эффективности протоколов стимуляции с разными методами выбора мишени, включая фМРТ с парадигмой, не проводилось, поэтому нельзя делать однозначные выводы о преимуществах навигации по функциональным данным перед иными методами выбора мишени без исследования, направленного непосредственно на сравнение протоколов.

Полученные в нашей работе результаты указывают на влияние рТМС ДМО на общий когнитивный уровень, оцениваемый по шкале MoCA, при сохранении эффекта в течение 3 мес после стимуляции. Это согласуется с наблюдением М. Tumowski и соавт., показавшим, что у пациентов после удаления глиом ДМО наблюдается снижение показателей MoCA [29].

Стимуляция ДМО показала различия во влиянии на разные компоненты управляющих функций мозга. Выявлено улучшение показателей «Башни Лондона», отражающей процесс планирования, что согласуется с участием ДМО в данной функции [14]. С другой стороны, несмотря на наличие данных об участии ДМО в функции разделённого внимания и скорости психомоторных реакций, оцениваемое по показателям тестов ТМТ В и А соответственно [29], в нашем исследовании статистически значимого улучшения показателей данных тестов не получено. Наблюдаемая таким образом избирательность эффекта на управляющие функции мозга может стать предметом интереса дальнейших исследований и основой для персонализированного подбора протоколов стимуляции, исходя из нейропсихологического профиля пациента.

Улучшение долговременной невербальной памяти после стимуляции ДМО представляет значительный интерес. Хотя показана роль ДМО в процессах рабочей памяти [13], вовлечение данной области в процессы долговременной памяти не изучалось. В нашем исследовании после стимуляции ДМО улучшение показателя невербальной памяти наблюдалось лишь сразу после рТМС, в то время как в контрольной группе через 3 мес наблюдалось статистически значимое ухудшение в виде снижения балла за отсроченного воспроизведения комплексной фигуры Рея—Остеррица. Несмотря на то что связи ДМО и префронтальных отделов коры головного мозга в зрительно-пространственной функции были подтверждены в ряде исследований [30, 31], в нашем исследовании статистически значимого улучшения копирования комплексной фигуры Рея—Остеррица не наблюдалось. Отсутствие закреплённого эффекта для основной группы и ухудшение зрительно-пространственной функции в контрольной группе, вероятно, связано с прогрессированием основного заболевания, приведшего к УКР (ЦМА).

При оценке переносимости рТМС ДМО стоит отметить относительно небольшой процент нежелательных явлений, наблюдаемых во время рТМС и в течение 24 ч после. Полученные данные соотносятся с результатами исследования по переносимости различных протоколов рТМС у пациентов и здоровых добровольцев [22].

При более полной интерпретации результатов исследования имеется ряд ограничений. В первую очередь, это малый размер выборки, соответствующий поисковому исследованию, и для дальнейшего изучения влияния рТМС ДМО на когнитивные функции следует проводить дополнительные исследования с большим размером выборки пациентов. Во-вторых, следует учитывать ограничения при применении фМРТ-направленной навигации. К подобным ограничениям относится контроль за правильностью выполнением задания пациентом во время МРТ-исследования и индивидуальную воспроизводимость результатов фМРТ-исследования. Хотя фМРТ-направленная рТМС применялась в исследованиях, когнитивные парадигмы использовались, в основном, на здоровых добровольцах.

Список источников

1. Ward A., Arrighi H.M., Michels S., Cedarbaum J.M. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):14–21. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.01.002. PMID: 22265588.
2. Hussenoeder F.S., Conrad I., Roehr S. et al. Mild cognitive impairment and quality of life in the oldest old: a closer look. *Qual Life Res.* 2020;29(6):1675–1683. DOI: 10.1007/s11136-020-02425-5. PMID: 31993915.
3. Wallin A., Nordlund A., Jonsson M. et al. The Gothenburg MCI study: design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):114–131. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.147. PMID: 26174331.
4. van der Flier W.M., Skoog I., Schneider J.A. et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18003. DOI: 10.1038/nrdp.2018.3. PMID: 29446769.
5. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Erratum in: *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):1168–1169. PMID: 31901449.
6. Drumond Marra H.L., Myczkowski M.L., Maia Memória C. et al. Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: a randomized controlled study. *Behav Neurol.* 2015;2015:287843. DOI: 10.1155/2015/287843. PMID: 26160997.
7. Boggio P.S., Fregni F., Berman F. et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord.* 2005;20(9):1178–1184. DOI: 10.1002/mds.20508. PMID: 15895421.
8. Guse B., Falkai P., Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna).* 2010;117(1):105–122. DOI: 10.1007/s00702-009-0333-7. PMID: 19859782.
9. Rektorova I., Megova S., Bares M., Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci.* 2005;229-230:157–161. DOI: 10.1016/j.jns.2004.11.021 PMID: 15760635.
10. Sedlackova S., Rektorova I., Fanfrdlová Z., Rektor I. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia. *J Psychophysiol.* 2008;22(1):14–19. DOI: 10.1027/0269-8803.22.1.14.
11. Гаджиева З.Ш. Нейропсихологический профиль и структурно-функциональные механизмы когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 163 с.
12. Weilke F., Spiegel S., Boecker H. et al. Time-resolved fMRI of activation patterns in M1 and SMA during complex voluntary movement. *J Neurophysiol.* 2001;85:1858–1863. DOI: 10.1152/jn.2001.85.5.1858. PMID: 11353002.
13. Chassagnon S., Minotti L., Kremer S. et al. Somatosensory, motor, and reaching/grasping responses to direct electrical stimulation of the human cingulate motor areas. *J Neurosurg.* 2008;109(4):593–604. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/10/0593. PMID: 18826345.
14. Cañas A., Juncadella M., Lau R. et al. Working memory deficits after lesions involving the supplementary motor area. *Front Psychol.* 2018;9:765. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00765. PMID: 29875717.
15. van den Heuvel O.A., Groenewegen H.J., Barkhof F. et al. Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage.* 2003;18(2):367–374. DOI: 10.1016/s1053-8119(02)00010-1. PMID: 12595190.
16. Beynel L., Appelbaum L.G., Luber B. et al. Effects of online repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive processing: a meta-analysis and recommendations for future studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;107:47–58. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.08.018. PMID: 31473301.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о мультидоменном эффекте стимуляции ДМО, что подтверждается улучшением показателей общего когнитивного уровня, планирования, а также предотвращением ухудшения зрительно-пространственной функции и невербальной памяти. Данный результат соответствует накопленным сведениям о вовлечении ДМО в работу различных когнитивных доменов. Однако различия в эффекте на разные компоненты управляющих функций мозга требуют дальнейшего изучения с потенциальной возможностью выработки критериев для стимуляции ДМО с учётом нейропсихологического профиля.

References

1. Ward A., Arrighi H.M., Michels S., Cedarbaum J.M. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):14–21. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.01.002. PMID: 22265588.
2. Hussenoeder F.S., Conrad I., Roehr S. et al. Mild cognitive impairment and quality of life in the oldest old: a closer look. *Qual Life Res.* 2020;29(6):1675–1683. DOI: 10.1007/s11136-020-02425-5. PMID: 31993915.
3. Wallin A., Nordlund A., Jonsson M. et al. The Gothenburg MCI study: design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):114–131. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.147. PMID: 26174331.
4. van der Flier W.M., Skoog I., Schneider J.A. et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18003. DOI: 10.1038/nrdp.2018.3. PMID: 29446769.
5. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Erratum in: *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):1168–1169. PMID: 31901449.
6. Drumond Marra H.L., Myczkowski M.L., Maia Memória C. et al. Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: a randomized controlled study. *Behav Neurol.* 2015;2015:287843. DOI: 10.1155/2015/287843. PMID: 26160997.
7. Boggio P.S., Fregni F., Berman F. et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord.* 2005;20(9):1178–1184. DOI: 10.1002/mds.20508. PMID: 15895421.
8. Guse B., Falkai P., Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna).* 2010;117(1):105–122. DOI: 10.1007/s00702-009-0333-7. PMID: 19859782.
9. Rektorova I., Megova S., Bares M., Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci.* 2005;229-230:157–161. DOI: 10.1016/j.jns.2004.11.021 PMID: 15760635.
10. Sedlackova S., Rektorova I., Fanfrdlová Z., Rektor I. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia. *J Psychophysiol.* 2008;22(1):14–19. DOI: 10.1027/0269-8803.22.1.14.
11. Gadzhieva Z.Sh. Neuropsychological profile and structural and functional mechanisms of cognitive impairment in cerebral microangiopathy: diss. Cand. Sci. (Med.). Moscow, 2018. 163 p. (in Russ.)
12. Weilke F., Spiegel S., Boecker H. et al. Time-resolved fMRI of activation patterns in M1 and SMA during complex voluntary movement. *J Neurophysiol.* 2001;85:1858–1863. DOI: 10.1152/jn.2001.85.5.1858. PMID: 11353002.
13. Chassagnon S., Minotti L., Kremer S. et al. Somatosensory, motor, and reaching/grasping responses to direct electrical stimulation of the human cingulate motor areas. *J Neurosurg.* 2008;109(4):593–604. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/10/0593. PMID: 18826345.
14. Cañas A., Juncadella M., Lau R. et al. Working memory deficits after lesions involving the supplementary motor area. *Front Psychol.* 2018;9:765. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00765. PMID: 29875717.
15. van den Heuvel O.A., Groenewegen H.J., Barkhof F. et al. Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage.* 2003;18(2):367–374. DOI: 10.1016/s1053-8119(02)00010-1. PMID: 12595190.
16. Beynel L., Appelbaum L.G., Luber B. et al. Effects of online repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive processing: a meta-analysis and recommendations for future studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;107:47–58. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.08.018. PMID: 31473301.

17. Bakulin I., Zabirowa A., Lagoda D. et al. Combining HF rTMS over the left DLPFC with Concurrent cognitive activity for the offline modulation of working memory in healthy volunteers: a proof-of-concept study. *Brain Sci.* 2020;10(2):83. DOI: 10.3390/brainsci10020083. PMID: 32033106.
18. Ramos Nuñez A.I., Yue Q., Pasalar S., Martin R.C. The role of left vs. right superior temporal gyrus in speech perception: an fMRI-guided TMS study. *Brain Lang.* 2020;209:104838. DOI: 10.1016/j.bandl.2020.104838. PMID: 32801090.
19. Szaflarski J.P., Vannest J., Wu S.W. et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med Sci Monit.* 2011;17(3):CR132-9. DOI: 10.12659/msm.881446. PMID: 21358599.
20. Chou Y.H., Ton That V., Chen A.Y. et al. TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: a systematic literature search. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):1019–1020. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.02.008. PMID: 32193163.
21. Rossi S., Antal A., Bestmann S. et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(1):269–306. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003. PMID: 33243615.
22. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019;(1):26–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37.
23. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206–218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034. PMID: 24632990.
24. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200.
25. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
26. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W., Fischer J.S. *Neuropsychological assessment.* N.Y.: Oxford University Press, 2012.
27. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. и др. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(11):64–71. DOI: 10.17116/jnevro201811811164.
28. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. и др. Способ выявления зон активации для оценки управляющих функций мозга. Патент РФ № 2688993 на изобретение, 2018.
29. Tymowski M., Kaspera W., Metta-Pieszka J. et al. Neuropsychological assessment of patients undergoing surgery due to low-grade glioma involving the supplementary motor area. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;175:1–8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.09.036. PMID: 30292977.
30. Leek E.C., Yuen K.S., Johnston S.J. Domain general sequence operations contribute to Pre-SMA involvement in visuo-spatial processing. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:9. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00009. PMID: 26858623.
31. Serra L., Gabrielli G.B., Tuzzi E. et al. Damage to the frontal aslant tract accounts for visuo-constructive deficits in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(3):1015–1024. DOI: 10.3233/JAD-170638. PMID: 28984608.
17. Bakulin I., Zabirowa A., Lagoda D. et al. Combining HF rTMS over the left DLPFC with Concurrent cognitive activity for the offline modulation of working memory in healthy volunteers: a proof-of-concept study. *Brain Sci.* 2020;10(2):83. DOI: 10.3390/brainsci10020083. PMID: 32033106.
18. Ramos Nuñez A.I., Yue Q., Pasalar S., Martin R.C. The role of left vs. right superior temporal gyrus in speech perception: an fMRI-guided TMS study. *Brain Lang.* 2020;209:104838. DOI: 10.1016/j.bandl.2020.104838. PMID: 32801090.
19. Szaflarski J.P., Vannest J., Wu S.W. et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med Sci Monit.* 2011;17(3):CR132-9. DOI: 10.12659/msm.881446. PMID: 21358599.
20. Chou Y.H., Ton That V., Chen A.Y. et al. TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: a systematic literature search. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):1019–1020. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.02.008. PMID: 32193163.
21. Rossi S., Antal A., Bestmann S. et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(1):269–306. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003. PMID: 33243615.
22. Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Safety and tolerability of different protocols of high-frequency rhythmic transcranial magnetic stimulation. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2019;(1):26–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37. (in Russ.)
23. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206–218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034. PMID: 24632990.
24. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200.
25. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
26. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W., Fischer J.S. *Neuropsychological assessment.* N.Y.: Oxford University Press, 2012.
27. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. и др. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(11):64–71. DOI: 10.17116/jnevro201811811164. (in Russ.)
28. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. и др. Method of detecting activation zones for assessment of brain control functions: Patent Russia No. 2688993, 2018. (in Russ.)
29. Tymowski M., Kaspera W., Metta-Pieszka J. et al. Neuropsychological assessment of patients undergoing surgery due to low-grade glioma involving the supplementary motor area. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;175:1–8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.09.036. PMID: 30292977.
30. Leek E.C., Yuen K.S., Johnston S.J. Domain general sequence operations contribute to Pre-SMA involvement in visuo-spatial processing. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:9. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00009. PMID: 26858623.
31. Serra L., Gabrielli G.B., Tuzzi E. et al. Damage to the frontal aslant tract accounts for visuo-constructive deficits in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(3):1015–1024. DOI: 10.3233/JAD-170638. PMID: 28984608.

Информация об авторах

Лагода Дмитрий Юрьевич — м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-9267-8315

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., рук. 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-9929-2725

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, г.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-3956-6362

Бакулин Илья Сергеевич — к.м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-0716-3737

Пойдашева Александра Георгиевна — м.н.с., врач-невролог отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-1841-1177

Цыпуштанова Мария Михайловна — аспирант 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-4231-3895

Кадыков Альберт Серафимович — д.м.н., проф., г.н.с. 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-7491-7215

Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-6338-0392

Вклад авторов. *Лагода Д.Ю.* — создание концепции исследования, проведение исследования, анализ данных, подготовка черновика рукописи; *Добрынина Л.А., Кадыков А.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А.* — создание концепции исследования, руководство научно-исследовательской работой, доработка и редактирование рукописи; *Бакулин И.С., Пойдашева А.Г.* — разработка методологии, проведение исследования, доработка и редактирование рукописи; *Цыпуштанова М.М.* — проведение исследования, доработка и редактирование рукописи.

Information about the authors

Dmitry Yu. Lagoda — junior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-9267-8315

Larisa A. Dobrynina — D. Sci. (Med.), Head, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-9929-2725

Natalya A. Suponeva — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, principal researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-3956-6362

Ilya S. Bakulin — Cand. Sci. (Med.), researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-0716-3737

Alexandra G. Poydasheva — junior researcher, neurologist, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-1841-1177

Mariia M. Tsypushanova — postgraduate student, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-4231-3895

Albert S. Kadykov — D. Sci. (Med.), Professor, senior researcher, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-7491-7215

Mikhail A. Piradov — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-6338-0392

Author contribution. *Lagoda D.Yu.* — creating a research concept, conducting research, analyzing data, preparing a draft manuscript; *Dobrynina L.A., Kadykov A.S., Suponeva N.A., Piradov M.A.* — creation of a research concept, management of research work, revision and editing of the manuscript; *Bakulin I.S., Poydasheva A.G.* — development of methodology, research, revision and editing of the manuscript; *Tsypushanova M.M.* — research, revision and editing of the manuscript.

Гибридная реваскуляризация головного мозга и миокарда: какая каротидная эндартерэктомия предпочтительна?

А.Н. Казанцев¹, Р.А. Виноградов^{2,3}, С.В. Артюхов^{1,4}, Л.В. Рошковская¹, В.В. Матусевич², Г.Ш. Багдавадзе⁴, Р.Ю. Лидер⁵, М.О. Джанелидзе⁶, А.Е. Чикин¹, Т.Е. Зайцева¹, Ю.П. Линец¹

¹ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского», Краснодар, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Кемерово, Россия;

⁶Западный региональный центр современных медицинских технологий, Кутаиси, Грузия

Цель работы — анализ госпитальных и отдалённых результатов гибридных операций, включающих чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и разные виды каротидной эндартерэктомии (КЭЭ).

Материалы и методы. В когортное сравнительное проспективное открытое исследование за 2018–2020 гг. вошли 363 пациента с сочетанным атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии (ВСА) и коронарных артерий, которым выполнялась гибридная реваскуляризация головного мозга и миокарда. В зависимости от стратегии реваскуляризации все пациенты были распределены на 4 группы: 1-я группа ($n = 107$; 29,5%) — ЧКВ + эверсионная КЭЭ; 2-я ($n = 98$ пациентов; 27%) — ЧКВ + классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой; 3-я ($n = 72$ пациента; 19,8%) — ЧКВ + гломуссберегающая КЭЭ по Р.А. Виноградову; 4-я ($n = 86$ пациентов; 23,7%) — ЧКВ + гломуссберегающая КЭЭ по А.Н. Казанцеву. Период наблюдения составил $20,8 \pm 8,0$ мес.

Перед ЧКВ пациент получал нагрузочную дозу клопидогреля (300 мг), далее в эндоваскулярной операционной выполнялось ЧКВ. Перед вмешательством, после катетеризации лучевой артерии пациент получал 10 тыс. ЕД гепарина внутриаартериально. После ЧКВ пациента транспортировали в сосудистую операционную, где проводили КЭЭ. Перед пережатием артерий при необходимости пациенту вводили 5 тыс. ЕД гепарина внутриаартериально. Гломуссберегающая КЭЭ по А.Н. Казанцеву выполнялась следующим образом: по внутреннему краю наружной сонной артерии (НСА), прилегающему к каротидному синусу, на 2–3 см выше устья, в зависимости от распространения атеросклеротической бляшки, выполнялась артериотомия с переходом на общую сонную артерию (ОСА) (также на 2–3 см ниже устья НСА). Производилось отсечение ВСА на площадке, образованной участками стенки НСА и ОСА. Далее производилась КЭЭ из ВСА по эверсионной технике. Следующим этапом выполнялась открытая КЭЭ из НСА и ОСА. ВСА на сохранённой площадке имплантировалась в прежнюю позицию.

Результаты. В госпитальном периоде наблюдения летальных исходов не зафиксировано. Все случаи инфаркта миокарда были после эверсионной и классической КЭЭ: 1-я группа — 3 (2,8%); 2-я — 1 (1,02%); $p = 0,2$. Ишемические инсульты не были зафиксированы только среди пациентов, которым выполнялась КЭЭ по А.Н. Казанцеву ($p = 0,66$), при этом в 1-й группе ишемический инсульт был у 2 (1,8%) пациентов, во 2-й — у 2 (2,04%), в 3-й — у 1 (1,38%). Наибольшее количество кардиоваскулярных событий развилось в 1-й группе, где каротидный глобус травмировался, что привело к формированию на этапе госпитального периода трудно контролируемой гипертензии. Данная тенденция отразилась на показателях комбинированной конечной точки (смерть + инфаркт миокарда + ишемический инсульт), принявшей максимальные значения в 1-й группе — 5 (4,6%) по сравнению с 3 (3,06%), 1 (1,38%) и 0 во 2–4-й группах соответственно; $p = 0,18$. В отдалённом периоде наблюдения группы были сопоставимы по кардиоваскулярным осложнениям. Однако после гломуссберегающих КЭЭ по Р.А. Виноградову и А.Н. Казанцеву выявлялось наименьшее количество рестенозов ВСА и не наблюдалось тромбозов/окклюзии НСА.

Заключение. При выполнении гибридной операции ЧКВ + КЭЭ реваскуляризация головного мозга должна производиться только по гломуссохраняющей методике. КЭЭ по А.Н. Казанцеву характеризуется отсутствием технических сложностей артериотомии. Её реализация позволяет контролировать артериальное давление в послеоперационном периоде, сводя к минимуму риск развития кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия; классическая каротидная эндартерэктомия; эверсионная каротидная эндартерэктомия; аутоперитрансплантация внутренней сонной артерии; гломуссберегающая каротидная эндартерэктомия; каротидный глобус; коронарное шунтирование; симультанное поражение; гибридная операция; рестеноз

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: 193312, Санкт-Петербург, просп. Солидарности, д. 4. ГБУЗ «Александровская больница». E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru. Казанцев А.Н.

Для цитирования: Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Артюхов С.В., Рошковская Л.В., Матусевич В.В., Багдавадзе Г.Ш., Лидер Р.Ю., Джанелидзе М.О., Чикин А.Е., Зайцева Т.Е., Линец Ю.П. Гибридная реваскуляризация головного мозга и миокарда: какая каротидная эндартерэктомия предпочтительна? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(4): 15–26.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.2>

Поступила 23.05.2021 / Принята в печать 05.07.2021

Hybrid revascularization of the heart and brain: which carotid endarterectomy is preferable?

Anton N. Kazantsev¹, Roman A. Vinogradov^{2,3}, Sergey V. Artyukhov^{4,4}, Lyudmila V. Roshkovskaya¹, Vyacheslav V. Matusevich², Goderzi Sh. Bagdavadze⁴, Roman Yu. Lider⁵, Merab O. Janelidze⁶, Aleksandr E. Chikin¹, Tatyana E. Zaitseva¹, Yuriy P. Linets¹

¹Alexander City Hospital, Saint Petersburg, Russia;

²Research Institute Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia;

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

⁶Western Regional Center of Modern Medical Technologies, Kutaisi, Georgia

The **aim** of this study was to analyse the inpatient and long-term results of hybrid surgery, incorporating percutaneous coronary intervention (PCI) and different types of carotid endarterectomy (CEA).

Materials and methods. A prospective, open-label cohort comparison study was conducted in 2018–2020 and included 363 patients with atherosclerosis of both the internal carotid artery (ICA) and coronary artery, who underwent hybrid revascularization of the brain and myocardium. All patients were divided into four groups based on the revascularization strategy: group 1 ($n = 107$; 29.5%) — PCI + eversion CEA; group 2 ($n = 98$; 27%) — PCI + classic CEA with patch angioplasty; group 3 ($n = 72$; 19.8%) — PCI + glomus-sparing CEA according to R.A. Vinogradov; and group 4 ($n = 86$; 23.7%) — PCI + glomus-sparing CEA according to A.N. Kazantsev. The follow-up period was 20.8 ± 8.0 months.

The patient received a loading dose of clopidogrel (300 mg) before the PCI, and the procedure was then performed in an endovascular operating room. A radial artery catheter was inserted, and the patient received 10,000 IU of intravenous heparin before the procedure. After the PCI, the patient was taken to the vascular operating room, where they underwent the CEA. The patient received 5,000 IU of intravenous heparin before artery clamping. Glomus-sparing CEA according to A.N. Kazantsev was performed as follows: an arteriotomy was conducted along the internal edge of the external carotid artery (ECA), adjacent to the carotid sinus and 2–3 cm above the ostium, and extending to the common carotid artery (CCA) (also 2–3 cm below the ECA ostium), depending on the size of the atherosclerotic plaque. The ICA was transected in the area bound by the ECA and CCA walls. Eversion CEA of the ICA was performed, followed by open CEA of the ECA and CCA. The ICA was implanted in its previous position in the preserved area.

Results. No mortality was recorded during the inpatient follow-up period. All cases of myocardial infarction occurred after eversion and classic CEA: 3 in group 1 (2.8%) and 1 in group 2 (1.02%); $p = 0.2$. No ischaemic stroke was recorded only in patients who underwent CEA according to A.N. Kazantsev ($p = 0.66$); however, ischaemic stroke occurred in two patients in group 1 (1.8%), in two patients in group 2 (2.04%) and in one patient in group 3 (1.38%). The highest number of cardiovascular events occurred in group 1, due to carotid glomus injury, which led to poorly controlled hypertension during the inpatient stay. This tendency influenced the composite endpoints (death + myocardial infarction + ischaemic stroke), which were highest in group 1 (5 or 4.6%) compared to 3 (3.06%), 1 (1.38%) and 0 in groups 2–4, respectively ($p = 0.18$). The groups were comparable in the frequency of long-term complications. However, the incidence of ICA restenosis was lowest and no ECA thrombosis/occlusion was observed after glomus-sparing CEA according to R.A. Vinogradov and A.N. Kazantsev.

Conclusion. A hybrid PCI + CEA for brain revascularization should be glomus-sparing CEA according to A.N. Kazantsev was characterized by lack of procedural arteriotomy complications. This procedure enables blood pressure monitoring in the postoperative period, thus minimizing the risk of cardiovascular complications.

Keywords: carotid endarterectomy; classic carotid endarterectomy; eversion carotid endarterectomy; internal carotid artery autotransplantation; glomus-sparing carotid endarterectomy; carotid glomus; coronary stenting; simultaneous damage; hybrid surgery; restenosis

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: 193312, St. Peterburg, prosp. Solidarnosti, 4. Alexander City Hospital. E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru. Kazantsev A.N.

For citation: Kazantsev A.N., Vinogradov R.A., Artyukhov S.V., Roshkovskaya L.V., Matusevich V.V., Bagdavadze G.Sh., Lider R.Yu., Janelidze M.O., Chikin A.E., Zaitseva T.E., Linets Yu.P. [Hybrid revascularization of the heart and brain: which carotid endarterectomy is preferable?]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(4): 15–26. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.2>

Received 23.05.2021 / Accepted 05.07.2021

Введение

Идеальная стратегия лечения сочетанного атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий пока не найдена [1–3]. Несмотря на то что современные исследования отстаивают потенциальные преимущества различных хирургических тактик, основанных на симультанном или поэтапном подходах, в национальных и международных рекомендациях нет единого мнения о руководящих прин-

ципах выбора оптимального способа ревазуляризации [2, 4, 5]. В работе Э.Р. Чарчян с соавт., выполненной на базе Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского, продемонстрировано, что на госпитальном послеоперационном этапе нет статистически значимой разницы по частоте осложнений между группой симультанной и поэтапной ревазуляризации головного мозга и миокарда. В отдалённом же периоде наблюдения пациенты, подвергшиеся одномоментной операции коронарного шун-

тирования (КШ) и каротидной эндартерэктомии (КЭЭ), достоверно реже перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) относительно поэтапных методов лечения (КШ → КЭЭ, КЭЭ → КШ); $p = 0,021$ [5].

Со стремительным прогрессом интервенционной кардиологии чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) всё чаще стало заменять КШ [3, 4, 6]. Внедряя эндоваскулярные варианты реваскуляризации, Б.Г. Алесян с соавт. на базе НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского провёл исследование, сравнивающее такие тактики, как КШ + КЭЭ, КШ + стентирование внутренней сонной артерии (ВСА), этапное ЧКВ → стентирование ВСА, этапное ЧКВ → КЭЭ. Авторы не получили кардиоваскулярных осложнений в госпитальном периоде наблюдения, заключив, что эндоваскулярные методы коррекции сразу двух бассейнов характеризуются высокой безопасностью и эффективностью [6].

Первое исследование как в России, так и во всем мире, посвященное гибридной хирургии, включающей ЧКВ + КЭЭ, было выполнено нами под руководством А.Н. Казанцева на базе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний [7]. За 2010–2017 гг. в работу были включены 124 пациента, оперированных в гибридном режиме: ЧКВ + КЭЭ. Комбинированная конечная точка в госпитальном послеоперационном периоде, включающая летальный исход + инфаркт миокарда (ИМ) + ОНМК, составила 4% ($n = 5$) [7]. При этом необходимо добавить, что все осложнения произошли в первые 2 сут после завершения реваскуляризации, на фоне высоких цифр неконтролируемой артериальной гипертензии, достигающей 180–200 мм рт. ст. В последующем мы связали это явление с вероятной травмой каротидного гломуса при выполнении КЭЭ. Эта гипотеза получила подтверждение при изучении существующих гломусохраняющих (ГС) техник КЭЭ [8, 9]. В частности, К.А. Анцупов в 2011 г. и Р.А. Виноградов в 2017 г. доказали взаимосвязь стабилизации послеоперационной гемодинамики с реализацией методов ГС-КЭЭ, разработанных их командами [8, 9]. Однако техники обоих авторов характеризовались сложной S-образной артериотомией, что оставляло необходимость в создании более удобного метода операции (рис. 1).

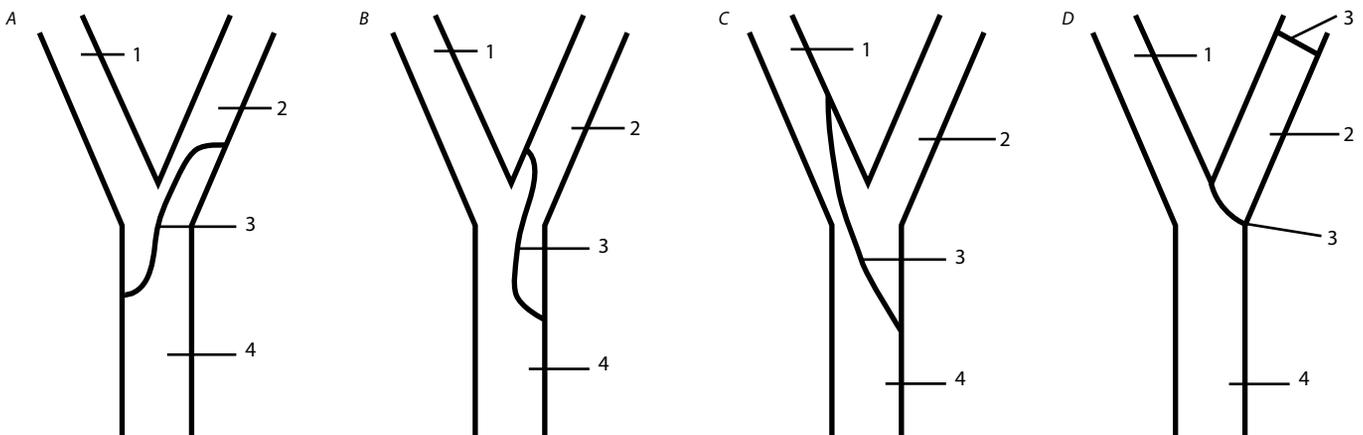


Рис. 1. Различные техники КЭЭ.

A — КЭЭ по Р.А. Виноградову; *B* — КЭЭ по К.А. Анцупову; *C* — КЭЭ по А.Н. Казанцеву; *D* — КЭЭ по Е.В. Россейкину.
1 — наружная сонная артерия (НСА); 2 — ВСА; 3 — линия артериотомии; 4 — общая сонная артерия (ОСА).

Fig. 1 Different CEA techniques.

A — CEA according to R.A. Vinogradov; *B* — CEA according to K.A. Antsupov; *C* — CEA according to A.N. Kazantsev; *D* — CEA according to E.V. Rosseykin.

1 — external carotid artery; 2 — internal carotid artery; 3 — arteriotomy line; 4 — common carotid artery.

Анализируя мировую литературу, мы также не обнаружили исследований, посвящённых гибридной реваскуляризации в объёме ЧКВ + ГС-КЭЭ. Таким образом, стремясь улучшить результаты разработанного нами метода гибридной реваскуляризации ЧКВ + КЭЭ, мы предложили гипотезу о том, что ГС-КЭЭ может значительно снизить частоту кардиоваскулярных осложнений при реализации этой стратегии лечения.

Цель работы — анализ госпитальных и отдалённых результатов гибридных операций, включающих ЧКВ + классическая/эверсионная/ГС-КЭЭ.

Материалы и методы

В данное когортное сравнительное проспективное открытое исследование за 2018–2020 гг. вошли 363 пациента с сочетанным атеросклеротическим поражением ВСА и коронарных артерий, которым выполнялась гибридная реваскуляризация головного мозга и миокарда. Все пациенты подписали согласие на операцию и на участие в исследовании. Устав работы не противоречил этическим принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

В зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации все пациенты были распределены на 4 группы:

- 1-я группа ($n = 107$; 29,5%) — ЧКВ + эверсионная КЭЭ;
- 2-я ($n = 98$; 27%) — ЧКВ + классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой;
- 3-я ($n = 72$; 19,8%) — ЧКВ + ГС-КЭЭ по Р.А. Виноградову;
- 4-я ($n = 86$ пациентов; 23,7%) — ЧКВ + ГС-КЭЭ по А.Н. Казанцеву [7, 10].

Стратегию реваскуляризации выбирал мультидисциплинарный консилиум, включающий сердечно-сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга, нейрохирурга, кардиолога, невролога, анестезиолога-реаниматолога. Показания для гибридной операции определяли на основании действующих рекомендаций и стратификации риска осложнений по шкале EuroSCORE II. При наличии коморбидной

патологии, ограничивающей возможность наблюдения пациента в отдалённом периоде наблюдения, производилось исключение из исследования.

Гибридная реваскуляризация выполнялась следующим образом. Перед ЧКВ пациент получал нагрузочную дозу клопидогреля (300 мг), далее в эндоваскулярной операционной выполнялось ЧКВ. Перед вмешательством, после катетеризации лучевой артерии большой получал 10 тыс. ЕД гепарина внутриаартериально. После завершения ЧКВ пациент транспортировался в сосудистую операционную, где реализовывалась КЭЭ. Перед пережатием артерий, при необходимости под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, пациенту вводили 5 тыс. ЕД гепарина внутриаартериально.

ГС-КЭЭ по А.Н. Казанцеву выполняли следующим образом [7, 10]: по внутреннему краю НСА, прилежащему к каротидному синусу, на 2–3 см выше устья, в зависимости от распространения атеросклеротической бляшки, выполнялась артериотомия с переходом на ОСА (также на 2–3 см ниже устья НСА). Производилось отсечение ВСА на площадке, образованной участками стенки НСА и ОСА. Далее производили эндартерэктомию из ВСА по эверсионной технике. Следующим этапом выполняли открытую эндартерэктомию из НСА и ОСА. Далее ВСА на сохранённой площадке имплантировали в прежнюю позицию. В качестве шовного материала для выполнения сосудистого анастомоза применяли нить 6-0 Prolene (рис. 1).

При наличии протяжённого атеросклеротического поражения, выявленной интраоперационно или отслаивающейся интимы дистальнее зоны эндартерэктомии выполняли либо протезирование ВСА протезом GORE-TEX, либо КЭЭ по Е.В. Россейкину.

КЭЭ по Е.В. Россейкину осуществляли следующим образом. ВСА резецировалась, далее прецизионно вне раны, путём выворачивания, выполнялась эндартерэктомию. Следующим этапом резецированная ВСА имплантировалась на прежнее место, при этом производилась фиксация атеросклеротической бляшки в дистальном сегменте анастомозом «конец в конец» подобно ситуации с протезированием (рис. 1).

Защиту головного мозга во время КЭЭ проводили следующим образом. Интраоперационно инвазивно измеряли ретроградное давление в ВСА. Выполняли повышение артериального давления (АД) до 190/100 мм рт. ст., внутривенно вводили 5 тыс. ЕД гепарина, артерии пережимали. Операция производилась под общей анестезией. В послеоперационном периоде в течение 7 дней каждое утро измеряли АД. Средние цифры систолического АД за утро по всем пациентам учитывались при построении графика колебания АД.

Для заключения о наличии мультифокального атеросклероза на предоперационном этапе пациенту выполняли скрининговое цветное дуплексное сканирование брахиоцефального русла, артерий нижних конечностей, дуги аорты (с использованием линейной датчика с частотой 7,0–7,5 МГц), сердца (с использованием секторного датчика с частотой 2,5–4,0 МГц) при помощи аппаратов «Acuson 128XP» («Acuson») и «Sonos 2500» («Hewlett

Packard»). Для более точной визуализации выраженности каротидного атеросклероза, идентификации нестабильной атеросклеротической бляшки проводилась мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией экстракраниальных артерий. Понятие «нестабильная атеросклеротическая бляшка» во ВСА устанавливалось, опираясь на действующие национальные рекомендации и приведённую в них классификацию каротидных стенозов на основании аускультативных, ультразвуковых и ангиографических особенностей, включающую такие характеристики, как: подрытая, с распадом, с изъязвлением, с внутрибляшечным кровоизлиянием с деструкцией или без деструкции покрышки и атеромы [2]. Для оценки поражения коронарного русла выполнялась коронарография при помощи ангиографической установки «Innova 2100» («General Electric»). Выраженность коронарного атеросклероза рассчитывали при помощи интерактивного калькулятора «SYNTAX Score». По тяжести поражения на основании данного интерактивного калькулятора выделяется следующая градация: низкий уровень поражения (≤ 22 баллов), промежуточный (23–32 балла) и тяжёлый (≥ 33 баллов).

Под контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных кардиоваскулярных событий, как летальный исход, ИМ, ОНМК/транзиторная ишемическая атака (ТИА), тромбоз/рестеноз в зоне реконструкции, комбинированная конечная точка (смерть + ОНМК/ТИА + ИМ). Контроль за состоянием пациента осуществлялся при повторной явке больного в клинику через каждые полгода. Информацию о летальных исходах получали путём телефонного обзвона родственников пациента. Период наблюдения составил $20,8 \pm 8,0$ мес.

Тип распределения данных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Вычисляли среднее (M) и стандартную ошибку среднего (m). Сравнение групп проводили с применением критериев Краскела–Уоллиса и χ^2 Пирсона. Для построения кривых выживаемости применяли анализ Каплана–Мейера, для сравнения кривых — Logrank test. Различия оценивали как значимые при $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ «Graph Pad Prism» и программы «Med Calc 19.2.1».

По всем клинико-anamnestическим характеристикам группы были сопоставимы. Подавляющее число пациентов были мужчинами пожилого возраста. У всех диагностировалась стенокардия II функционального класса, у трети — ИМ и/или ОНМК/ТИА в анамнезе. В единичных случаях настоящая реваскуляризация миокарда стала повторной (табл. 1).

При анализе ангиографических характеристик более чем в трети случаев была визуализирована нестабильная атеросклеротическая бляшка во ВСА: в 1-й группе — у 45 (42,0%) пациентов; во 2-й — у 42 (42,8%); в 3-й — у 35 (48,6%); в 4-й — у 37 (43,0%); $p = 0,83$. При этом средний процент стеноза ВСА составил: в 1-й группе — $83,2 \pm 6,4$; во 2-й — $86,2 \pm 6,1$; в 3-й — $85,3 \pm 4,8$; в 4-й — $86,1 \pm 5,2$; $p = 0,9$. Показатели SYNTAX Score (с учётом резидуального SYNTAX Score после реваскуляризации миокарда в анамнезе) соответствовали низкой выраженности коронарного атеросклероза: в 1-й группе — $8,1 \pm 5,2$; во 2-й — $7,9 \pm 4,8$; в 3-й — $9,1 \pm 4,7$; в 4-й — $9,8 \pm 4,3$; $p = 0,62$.

Таблица 1. Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика групп пациентов

Table 1. Comparative clinical and medical history characteristics of the patient groups

Показатель Parameter		Группа / Group				p
		1	2	3	4	
Возраст, лет Age, years	<i>M ± m</i>	65,7 ± 4,9	64,6 ± 7,0	65,2 ± 6,4	64,9 ± 5,1	0,34
Мужской пол Male gender	<i>n (%)</i>	65 (60,74)	60 (61,22)	41 (56,94)	55 (63,95)	0,84
Сердечная недостаточность II функционального класса Heart failure, functional class II	<i>n (%)</i>	107 (100)	98 (100)	72 (100)	86 (100)	–
Постинфарктный кардиосклероз Post-infarction cardiosclerosis	<i>n (%)</i>	34 (31,77)	27 (27,55)	24 (33,33)	29 (33,72)	0,79
Сахарный диабет Diabetes mellitus	<i>n (%)</i>	4 (3,73)	7 (7,1)	1 (1,38)	3 (3,48)	0,29
Хроническая обструктивная болезнь лёгких Chronic obstructive pulmonary disease	<i>n (%)</i>	2 (1,86)	0 (0)	0 (0)	1 (1,16)	0,39
Хроническая почечная недостаточность Chronic kidney failure	<i>n (%)</i>	5 (4,67)	8 (8,16)	2 (2,77)	4 (4,6)	0,44
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	<i>M ± m</i>	61,5 ± 8,1	60,9 ± 8,3	61,4 ± 5,6	59,9 ± 6,2	0,62
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	<i>n (%)</i>	7 (6,54)	9 (9,18)	6 (8,33)	8 (9,30)	0,88
EuroSCOREII	<i>M ± m</i>	5,1 ± 2,3	4,9 ± 2,5	5,1 ± 2,7	4,7 ± 2,2	0,35
ЧКВ в прошлом Previous PCI	<i>n (%)</i>	7 (6,54)	3 (3,06)	7 (9,72)	6 (6,97)	0,35
КШ в прошлом Previous coronary artery bypass	<i>n (%)</i>	0 (0)	1 (1,02)	0 (0)	1 (1,16)	0,57
ОНМК/ТИА в прошлом Previous acute cerebrovascular accident/ transient ischemic attack	<i>n (%)</i>	34 (31,77)	28 (28,57)	30 (41,66)	35 (40,69)	0,17

Результаты

В госпитальном периоде наблюдения летальных исходов не зафиксировано. Все ИМ развились после эверсионной и классической КЭЭ: в 1-й группе — 3 (2,8%) случая, во 2-й — 1 (1,02%), в 3-й — 0, в 4-й — 0; $p = 0,2$. ОНМК/ТИА не были зафиксированы только среди пациентов, которым выполнялась ГС-КЭЭ по А.Н. Казанцеву, при этом в 1-й группе был 1 (1,8%) случай, во 2-й — 2 (2,04%), в 3-й — 1 (1,38%); $p = 0,66$. Наибольшее количество всех кардиоваскулярных событий развилось в 1-й группе, где каротидный гломус травмировался, что привело к формированию на этапе госпитального периода трудно контролируемой гипертензии (рис. 2). Данная тенденция отразилась на показателях комбинированной конечной точки (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА), принявшей максимальные значения в 1-й группе — 5 (4,6%) случаев; при этом во 2-й группе было 3 (3,06%) случая, в 3-й — 1 (1,38%), в 4-й — 0; $p = 0,18$. Следует заметить, что наличие протяжённой атеросклеротической бляшки вызвало необходимость в инверсии эверсионной КЭЭ (1 случай; 0,9%) и КЭЭ по Р.А. Виноградову (1 случай; 1,38%) в протезирование ВСА. В свою очередь при выполнении КЭЭ по А.Н. Казанцеву (2 случая; 2,32%) удалось избежать применения протеза, произведя аутотрансплантацию ВСА по Е.В. Россейкину. Геморрагические осложнения, потребовавшие ревизии раны после КЭЭ, были выявлены в сопостави-

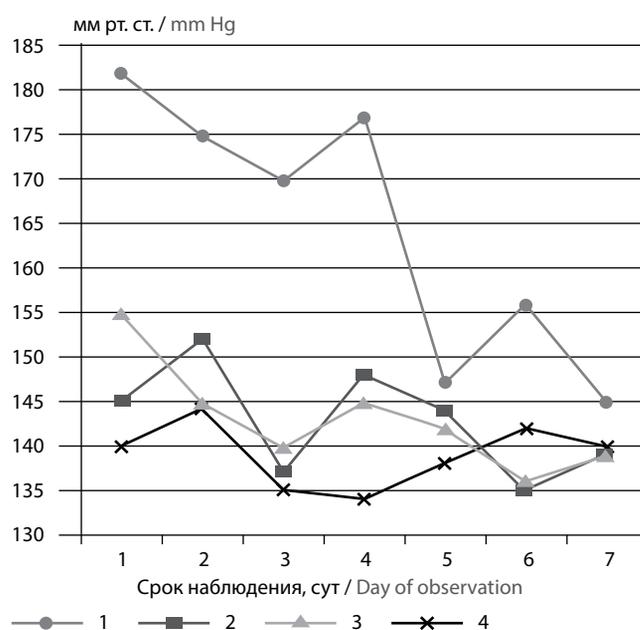


Рис. 2. Динамика систолического АД в госпитальном послеоперационном периоде.

Fig. 2. Systolic blood pressure changes in the inpatient postoperative period.

мых значениях: в 1-й группе — 1 (0,9%) случай, во 2-й — 3 (3,06%); в 3-й — 2 (2,77%), в 4-й — 1 (1,16%); $p = 0,62$.

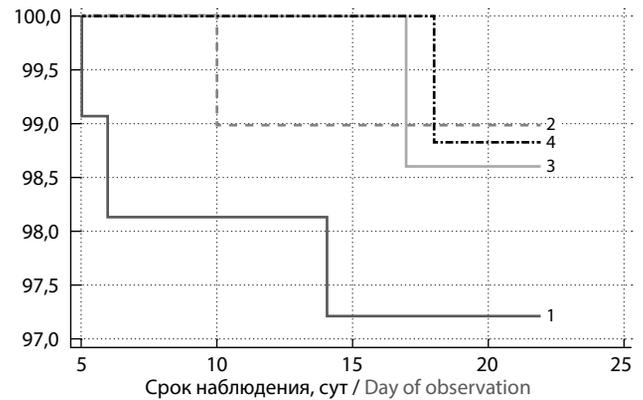
В отдалённом периоде наблюдения группы были сопоставимы по всем кардиоваскулярным осложнениям. Однако после ГС-КЭЭ по Р.А. Виноградову и А.Н. Казанцеву не наблюдалось тромбозов/окклюзии НСА ввиду полного подконтрольного удаления атеросклеротической бляшки, в отличие от эверсионной и классической методик. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий, стоит подчеркнуть, что максимальное количество всех рестенозов диагностировано после классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой (табл. 2). Среди пациентов, которым выполнялась аутотрансплантация ВСА по Е.В. Россейкину, рестенозов ВСА также не зафиксировано. После протезирования ВСА были визуализированы гемодинамически незначимые рестенозы в области дистального анастомоза.

Отсутствие межгрупповых различий на отдалённом этапе наблюдения также подтвердил анализ кривых выживаемости Каплана–Мейера (рис. 3–7). Однако следует заметить, что в 1-й и 2-й группах наибольшее количество всех кардиоваскулярных осложнений было зафиксировано в первые полгода после вмешательства, что отразилось в том числе на показателях комбинированной конечной точки (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА), в отличие от 3-й и 4-й групп (рис. 7).

Таблица 2. Отдалённые результаты операций

Table 2. Long-term surgical results

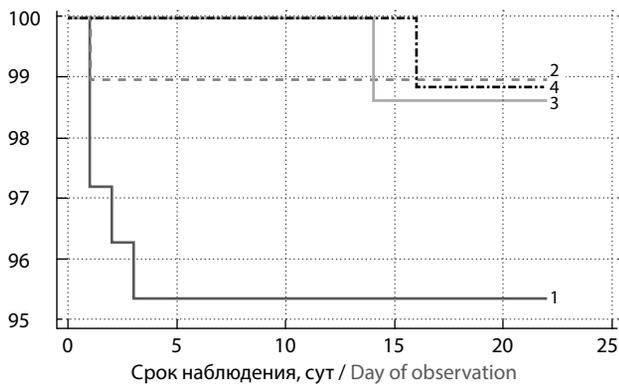
Показатель Parameter	Группа / Group								p
	1 (n = 107)		2 (n = 98)		3 (n = 72)		4 (n = 86)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Период наблюдения, мес Follow-up period, months	19,5 ± 6,8		21,3 ± 7,5		20,8 ± 9,1		21,7 ± 8,8		0,45
Смерть от кардиоваскулярных причин Death due to cardiovascular causes	3	2,80	1	1,02	1	1,38	1	1,16	0,73
ИМ (не летальные) Myocardial infarction (non-lethal)	2	1,86	1	1,02	1	1,38	1	1,16	0,95
ОНМК/ТИА (не летальные) Acute cerebrovascular accident/ transient ischemic attack (non-lethal)	2	1,86	6	6,12	1	1,38	1	1,16	0,12
Гемодинамически значимый рестеноз в зоне реконструкции (более 60%) Haemodynamically significant restenosis in the reconstruction zone (over 60%)	2	1,86	7	7,14	3	4,16	2	2,32	0,20
Гемодинамически значимый рестеноз стента, потребовавший повторную незапланированную реваскуляризацию миокарда Haemodynamically significant stent restenosis, requiring unplanned repeat myocardial revascularization	2	1,86	1	1,02	1	1,38	1	1,16	0,95
Повторная КЭЭ Repeat CEA	2	1,86	7	7,14	3	4,16	2	2,32	0,20
Тромбоз/окклюзия НСА ICA thrombosis/occlusion	5	4,67	6	6,12	0	0	0	0	0,02
Комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА) Composite endpoint (death + myocardial infarction + cerebrovascular accident/transient ischemic attack)	7	6,54	7	7,14	3	4,16	2	2,32	0,43



Группа / Group	0	5	10	15	20	25
1-я группа Group 1	106	105	104	104	104	0
2-я группа Group 2	99	98	98	98	98	0
3-я группа Group 3	72	72	72	71	71	0
4-я группа Group 4	85	85	85	84	84	0

Рис. 3. Выживаемость (%), свободная от летального исхода. Logrank test, $p = 0,73$.

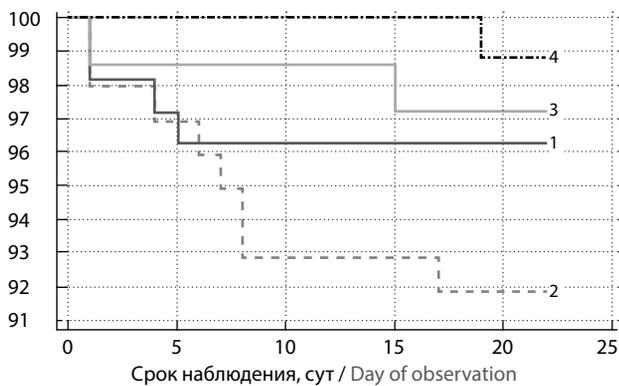
Fig. 3. Survival rate (%), non-fatal. Logrank test, $p = 0,73$.



1-я группа Group 1	107	102	102	102	102	0
2-я группа Group 2	97	96	96	96	96	0
3-я группа Group 3	72	72	72	71	71	0
4-я группа Group 4	86	86	86	86	85	0

Рис. 4. Выживаемость (%), свободная от ИМ.
Logrank test, $p = 0,22$.

Fig. 4. Survival rate (%), no myocardial infarction.
Logrank test, $p = 0,22$.



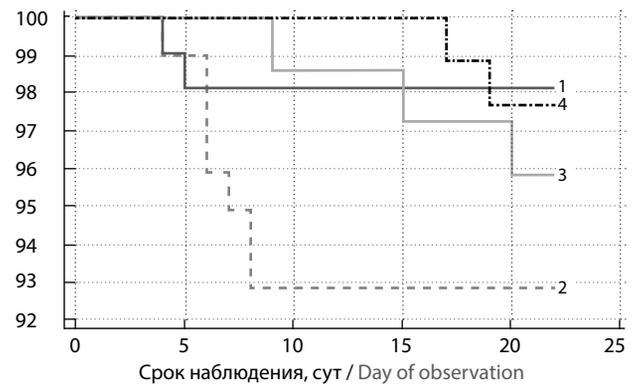
1-я группа Group 1	107	103	103	103	103	0
2-я группа Group 2	98	95	91	91	90	0
3-я группа Group 3	72	71	71	70	70	0
4-я группа Group 4	86	86	86	86	85	0

Рис. 5. Выживаемость (%), свободная от ОНМК/ТИА.
Logrank test, $p = 0,09$.

Fig. 5. Survival rate (%), no cerebrovascular accident/transient ischemic attack.
Logrank test, $p = 0,09$.

Обсуждение

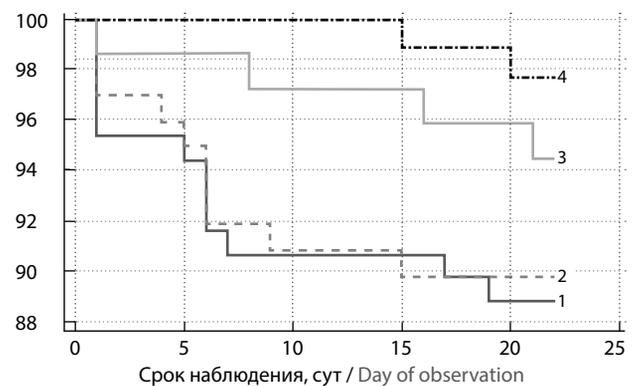
При анализе кривых выживаемости в 1-й группе за первые полгода было выявлено максимальное число случаев летального исхода, ИМ и ОНМК/ТИА (рис. 3–5). Это наблюдение может объясняться продолжающейся трудно контролируемой гипертензией, вызвавшей на своем пике катастрофические последствия. Однако во 2-й группе также наблюдалось максимальное количество ОНМК/ТИА в



1-я группа Group 1	107	105	105	105	105	0
2-я группа Group 2	98	97	91	91	91	0
3-я группа Group 3	72	72	71	70	69	0
4-я группа Group 4	86	86	86	86	84	0

Рис. 6. Выживаемость (%), свободная от гемодинамически значимого рестеноза ВСА.
Logrank test, $p = 0,2$.

Fig. 6. Survival rate (%), no haemodynamically significant ICA restenosis.
Logrank test, $p = 0,2$.



1-я группа Group 1	107	101	97	97	95	0
2-я группа Group 2	98	93	89	88	88	0
3-я группа Group 3	72	71	70	70	69	0
4-я группа Group 4	86	86	86	85	84	0

Рис. 7. Выживаемость (%), свободная от комбинированной конечной точки.
Logrank test, $p = 0,07$.

Fig. 7. Survival rate (%), no composite endpoint.
Logrank test, $p = 0,07$.

первые полгода, что можно связать с развитием гемодинамически значимых рестенозов ВСА в этот период по причине гиперплазии неоинтимы (рис. 5, 6). Исходя из этих данных, ГС-КЭЭ по А.Н. Казанцеву и Р.А. Виноградову являются более предпочтительными относительно традиционных техник реконструкции.

Рестеноз — это патофизиологический процесс, возникающий у 30–50% пациентов, перенёсших процедуры рева-

куляризации коронарных, сонных или периферических артерий [10, 11]. Его можно рассматривать как чрезмерную реакцию заживления сосудистой стенки, подвергшейся артериальному/венозному шунтированию, эндартерэктомии или ангиопластике [10, 11]. Чаще всего рестеноз формируется через 3–8 мес после реваскуляризации и определяется как сужение диаметра сосуда более чем на 50% [10, 12]. Появление стентов нового поколения значительно снизило, но не устранило эту проблему [13]. Биомедицинские исследования на доклинических моделях животных внесли огромный вклад в выявление процессов, участвующих в прогрессии рестеноза, выходящих далеко за рамки первоначальной догмы о преимущественно пролиферативном характере патологии. Гиперплазия неоинтимы поддерживается активацией таких клеток, как гладкомышечные, фибробласты, клетки-предшественники, адвентициальные миофибробласты и воспалительные клетки [10, 14]. Их миграция к источнику повреждения стенки сосуда сопровождается образованием тромба [10, 14, 15]. Тромб, в свою очередь, обеспечивает каркас для повторной эндотелиализации, дальнейшей пролиферации и продолжающейся миграции клеток [15]. Далее запускается процесс ремоделирования сосуда, включающий пространственную реорганизацию элементов артериальной стенки [16, 17]. Она может быть компенсаторной, приводя к увеличению просвета сосуда, или констриктивной (также называемой отрицательной), приводя к сужению просвета артерии. Как правило, последняя следует за неоинтимальной гиперплазией и может быть инициирована высвобождением протеолитических ферментов во время воспалительной реакции на повреждение сосудистой стенки. Это приводит к деградации внеклеточного матрикса с отложением нового матрикса [10, 16, 17]. Также констриктивное ремоделирование сопровождается респонсивией или усилением регуляции сократительных белков сосудистыми клетками. Как правило, данный процесс запускается вместе с тромбозом, обеспечивая значительный вклад в острую потерю просвета сосуда [10, 15, 17].

Известно, что частота рестеноза выше у пациентов с сопутствующими факторами риска, такими как артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и др. [18, 19]. Кроме того, ряд авторов описывают вклад генетических механизмов, участвующих в запуске данного процесса [20, 21]. Многие практикующие сосудистые хирурги сводят причины развития рестеноза к физическим факторам (изменение гемодинамики в каротидной бифуркации в результате расширения заплатой) или реакции организма на инородный материал (заплата), что в значительной мере снижает популярность классической каротидной эндартерэктомии с пластикой зоны реконструкции заплатой [22–24]. Последние исследования доказали, что рестеноз чаще формируется у пациентов после КЭЭ с применением заплаты [25]. Таким образом, избирая данный вид операции, заведомо повышается риск потери просвета сосуда относительно эверсионной КЭЭ или ГС-КЭЭ [25]. Тем не менее, несмотря на широкий арсенал методов, направленных на подавление формирования рестеноза, сложная многофакторная природа этого патофизиологического процесса часто приводит к неудаче в его профилактике у оперированных пациентов [10]. В конечном итоге проблема рестеноза до сих пор не решена. Результаты нашего исследования продемонстрировали отсутствие межгрупповых различий в отдалённом периоде по параметру «рестеноз ВСА». Однако, следует заметить, что данное

состояние в 2 раза чаще встречалось среди пациентов, оперированных по методике классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой, что подтверждает выводы метаанализа А.В. Гавриленко с соавт. [25]. Также следует заметить наличие статистических различий в показателе «окклюзия/тромбоз НСА». Методики ГС-технологии по А.Н. Казанцеву и Р.А. Виноградову, позволяющие полностью подконтрольно удалить атеросклеротическую бляшку из НСА обеспечили полную проходимость сосуда в отдалённом периоде наблюдения относительно эверсионной КЭЭ и КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой. Данное наблюдение подчёркивает дополнительное преимущество ГС-технологий перед традиционными методами КЭЭ в сохранении адекватного коллатерального сообщения прецеребрального сегмента сонных артерий с головным мозгом.

Возвращаясь к анализу графика АД на рис. 2 и сопоставляя его данные с госпитальными осложнениями, нужно ещё раз заострить внимание, что ЧКВ в сочетании с ГС-КЭЭ характеризовалось наименьшими показателями комбинированной конечной точки (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА) относительно эверсионной КЭЭ, сопровождающейся травмой каротидного гломуса на пике неконтролируемой артериальной гипертензии до 180–200 мм рт. ст. Возвращаясь к исследованию, выполненному нами в 2010–2017 гг., анализирующему гибридную реваскуляризацию ЧКВ + КЭЭ, нужно подчеркнуть, что тогда показатели комбинированной конечной точки (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА) составили 4% ($n = 5$). Фактически они соответствовали тому же уровню, что были получены в рамках настоящей работы при сочетании эверсионной КЭЭ с ЧКВ. Однако гибридная реваскуляризация в объёме ЧКВ + ГС-КЭЭ по А.Н. Казанцеву стала единственной тактикой, которая не привела к развитию всех кардиоваскулярных осложнений. Таким образом, гипотеза нашего исследования была подтверждена успехом новой эффективной и безопасной тактики реваскуляризации головного мозга и миокарда.

На сегодня известны два наиболее популярных вида ГС-КЭЭ (рис. 1). Так, К.А. Анцупов с соавт. разработали сложную S-образную артериосекцию, позволяющую привычно отсесть ВСА и выполнить уже известный ход операции [8]. Однако ввиду того, что эта методика не обеспечивала полную визуализацию просвета ОСА и НСА, она не позволяла убедительно выполнить эндартерэктомию из этих артерий [8]. В 2017 г. Р.А. Виноградов с соавт. предложили более совершенную методику эверсионной КЭЭ с выполнением нестандартного S-образного разреза с полным отсечением ОСА [9]. Данный подход позволял сохранить каротидный гломус с выполнением тотальной эверсионной эндартерэктомии из всех артерий сонной бифуркации [9]. Однако недостатком перечисленных ГС-техник является значительное усложнение операции при протяжённой атеросклеротической бляшке в ВСА, не сходящей «на нет». Такая ситуация может вызвать необходимость в выполнении аутотрансплантации ВСА по Е.В. Россейкину (рис. 1) [26]. Однако изначальный технический подход в виде специфической S-образной артериотомии усложняет возможность трансформации операции и чаще всего заканчивается протезированием ВСА ввиду формирования неудовлетворительной геометрии зоны реконструкции. Преимуществом ГС-КЭЭ по А.Н. Казанцеву является простая трансформация его в аутотрансплантацию ВСА по Е.В. Россейкину при протяжённом атеросклероти-

Персонализированный выбор хирургической тактики реваскуляризации при МФА

Фамилия | Имя | Отчество

Пол: Мужской Женский

Фракция выброса: Менее 50 >= 50

Мультифокальный атеросклероз: Отсутствует Присутствует

Постинфарктный кардиосклероз: Отсутствует Присутствует

ФК стенокардии: 0 - 1 - 2 функциональный класс 3 - 4 функциональный класс

Хроническая почечная недостаточность: Отсутствует Присутствует

Возраст: До 60 лет Пожилой (с 60 лет)

Реваскуляризация ранее: Не было Была

EuroSCORE: До 2 включительно > 2

Коронарография: Многососудистое коронарное поражение Поражение одной коронарной артерии

ОНМК/ТИА в анамнезе: Отсутствует Присутствует

Сахарный диабет: Отсутствует Присутствует

Стабильность атеросклеротической бляшки с ипсилатеральной стороны: Стабильная бляшка Нестабильная

SYNTAX: До 22 баллов (умеренное поражение) 23 балла и выше (тяжелое поражение)

Степень стеноза с контралатеральной стороны: До 90% Более 90%

Стабильность атеросклеротической бляшки с контралатеральной стороны: Стабильная Нестабильная

Незамкнутый Виллизиев круг: Замкнутый Незамкнутый

Степень стеноза ВСА с ипсилатеральной стороны: До 90% Более 90%

Хроническая ишемия головного мозга: 1 - 2 степень 3 степень

Вычислить

Сохранить

Выходные данные

	1. Поэтапное КШ с последующей КЭЭ	2. Сочетанная (однэтапная) операция КШ с КЭЭ	3. Гибридная операция (ЧКВ и КЭЭ)	4. Поэтапная КЭЭ с последующим КШ
Вероятность	0	0	0	0
Прогноз	0	0	0	0
Риск	0	0	0	0

Рис. 8. Интерактивная программа для выбора симультанной или поэтапной тактики реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением коронарных и внутренних сонных артерий.

МФА — мультифокальный атеросклероз; КШ — коронарное шунтирование.

Fig. 8. Interactive programme for selecting the simultaneous or staged revascularization approach in patients with combined coronary and internal carotid artery disease.

ческом поражении последней. Такая тактика потребует создания двух анастомозов «конец в конец», что схоже с протезированием. При этом из-за неповреждённого каротидного гломуса ВСА после полной резекции выворачивается внутри раны, начиная с дистального конца, что уже вносит некоторые отличия в технику аутотрансплантации, представленную Е.В. Россейкиным [26]. При подобных обстоятельствах во время реализации ГС-КЭЭ по Р.А. Виноградову потребуется выполнить сложную пластику артерий ввиду наличия нетривиального S-образного разреза с отсечением ОСА [9].

Определённый интерес также могут вызывать показания для симультанной реваскуляризации головного мозга и миокарда, установленные в нашем исследовании. По данным действующих рекомендаций, не существует чётких критериев отбора больных на одномоментную или поэтапную хирургическую стратегию [2]. Однако выбор тактики лечения должен осуществляться только мультидисциплинарным консилиумом, на основе опыта учреждения и стратификации риска развития осложнений [2, 27, 28]. Нужно подчеркнуть, что в сердечно-сосудистой хирургии существует немало интерактивных программ (Euro Score, STS Score и т.д.), способных рассчитать вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Однако все они являются универсальными и не могут определять оптимальную хирургическую тактику [27–31]. В этих условиях мы проанализировали весь опыт лечения данной когорты больных за 2011–2019 гг. и создали математическую модель с интерактивным калькулятором, которые

на основе сложных вычислений позволяют определить на цифровом уровне, какая стратегия реваскуляризации будет наиболее приемлемой для каждого конкретного пациента [28–33]. Проспективное тестирование разработанной программы показало свою эффективность и точность стратификации риска послеоперационных осложнений [30–32]. Таким образом, благодаря этому дополнительному инструменту в арсенале мультидисциплинарной команды, выбор тактики лечения стал осуществляться не только на основе наиболее значимых характеристик поражения, но и с учётом состоятельности Виллизиева круга, степени контра- и ипсилатерального стеноза, стабильности бляшки, выраженности коронарного поражения по шкале Syntax Score и т.д. (рис. 8).

Заключение

В центрах, выполняющих гибридную операцию ЧКВ + КЭЭ, реваскуляризация головного мозга должна производиться только по ГС-методике. КЭЭ по А.Н. Казанцеву характеризуется отсутствием технических сложностей, обусловленных простотой артериотомии. Её реализация позволяет контролировать АД на оптимальном уровне в послеоперационном периоде, сводя к минимуму риск развития кардиоваскулярных осложнений, формирующихся на фоне критических цифр гипертензивного синдрома. Отсутствие таких госпитальных исходов, как смерть, ИМ, ОНМК, позволяют заключить, что гибридная реваскуляризация в объёме ЧКВ + ГС-КЭЭ по А.Н. Казанцеву является усовершенствованным аналогом своего предшественника,

подчеркивая свою эффективность и безопасность. Наименшие показатели рестеноза ВСА и окклюзии/тромбоза НСА на отдалённом периоде наблюдения после ГС-КЭЭ по А.Н. Казанцеву относительно классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой, демонстрирует низкую эффективность последней в отношении потери про-

света сосуда. Таким образом, при имплантации заплаты во время КЭЭ сосудистый хирург должен обосновать выбор этого метода коррекции, осознавая, что пациент попадает в повышенную группу риска развития рестеноза ВСА уже в среднеотдалённом послеоперационном периоде наблюдения.

Список источников

- Poi M.J., Echeverria A., Lin P.H. Contemporary management of patients with concomitant coronary and carotid artery disease. *World J Surg.* 2018;42(1):272–282. DOI: 10.1007/s00268-017-4103-7. PMID: 2875837.
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013;19(2):4–68.
- Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндауректомии в гибридном и поэтапном режимах. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019;25(1):101–107. DOI: 10.33529/angio2019114.
- Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Гибридная реваскуляризация головного мозга и миокарда: стратификация риска госпитальных осложнений. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020;26(2):118–123. DOI: 10.33529/ANGIO2020212.
- Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Генс А.П. и др. Ближайшие и отдалённые результаты хирургического лечения больных с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2017;10(1):22–27. DOI: 10.17116/kardio201710122-27.
- Алекян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г. и др. Непосредственные результаты эндоваскулярного лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и внутренних сонных артерий. *Эндоваскулярная хирургия.* 2019;6(1):20–26. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-1-20-26.
- Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю. и др. Гломус-сберегающая каротидная эндауректомия по А.Н. Казанцеву. Госпитальные и среднеотдаленные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(3):70–79. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3-70-79.
- Анцупов К.А., Лаврентьев А.В., Виноградов О.А. и др. Особенности техники гломус-сберегающей эверсионной каротидной эндауректомии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2011;17(2):119–123.
- Виноградов Р.А., Матусевич В.В. Способ лечения хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Патент на изобретение RU 2635471 С, 13.11.2017. Заявка № 2016137627 от 20.09.2016.
- Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э. и др. Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндауректомии по А. Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(8):10–17. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3851.
- Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э. и др. «Чик-чирик» каротидная эндауректомия. *Бюллетень НИССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2020;21(4):414–428. DOI: 10.24022/1810-0694-2020-21-4-414-428.
- Lespérance J., Bourassa M.G., Schwartz L. et al. Definition and measurement of restenosis after successful coronary angioplasty: implications for clinical trials. *Am Heart J.* 1993;125(5 Pt 1):1394–1408. DOI: 10.1016/0002-8703(93)91013-5.
- Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С. и др. Новые европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации: позиции ЧКВ при стабильной ИБС. *Доктор.Ру.* 2019;157(2):6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-6-11.
- Hosono M., Ueda M., Suehiro S. et al. Neointimal formation at the sites of anastomosis of the internal thoracic artery grafts after coronary artery bypass grafting in human subjects: an immunohistochemical analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120(2):319–328. DOI: 10.1067/mtc.2000.106328. PMID: 10917949.
- Myit S., Delafontaine P., Bochaton-Piallat M.L. et al. Different growth properties of neointimal and medial smooth muscle cells in response to growth factors. *J Vasc Res.* 2003;40(2):97–104. DOI: 10.1159/000070706. PMID: 12808345.
- Shanahan C.M., Weissberg P.L. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(3):333–338. DOI: 10.1161/01.atv.18.3.333. PMID: 9514400.
- Mori F., Nakayama T., Matsuzawa T. et al. Observation of the expansion behavior and quantitative evaluation of elastic recoil of a balloon-expandable stent in three dimensions using a Micro-CT system. *Technol Health Care.* 2012;20(4):305–315. DOI: 10.3233/THC-2012-0680. PMID: 23006911.
- Филатова А.Ю., Ромасов И.В., Потехина А.В. и др. Сроки возникновения и возможные предикторы коронарного рестеноза. *Кардиология.* 2020;60(2):10–16. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n621.
- Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Каротидная эндауректомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одноцентрового регистра. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2018;24(3):101–108.

References

- Poi M.J., Echeverria A., Lin P.H. Contemporary management of patients with concomitant coronary and carotid artery disease. *World J Surg.* 2018;42(1):272–282. DOI: 10.1007/s00268-017-4103-7. PMID: 2875837.
- National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2013;19(2):4–68. (In Russ.)
- Kazantsev A.N., Tarasov R.S., Burkov N.N. et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and phased modes. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2019;25(1):101–107. DOI: 10.33529/angio2019114. (In Russ.)
- Kazantsev A.N., Tarasov R.S., Burkov N.N. et al. Hybrid revascularization of the brain and myocardium: stratification of the risk of hospital complications. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2020;26(2):118–123. (In Russ.)
- Charchyan E.R., Stepanenko A.B., Gens A.P. et al. Immediate and long-term results of surgical treatment of patients with combined lesions of the carotid and coronary arteries. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya.* 2017;10(1):22–27. DOI: 10.17116/kardio201710122-27. (In Russ.)
- Alekyan B.G., Pokrovsky A.V., Karapetyan N.G. et al. Immediate results of endovascular treatment of patients with concomitant coronary and internal carotid artery disease. *Endovaskulyarnaya khirurgiya.* 2019;6(1):20–26. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-1-20-26. (In Russ.)
- Kazantsev A.N., Chernykh K.P., Lider R.Yu. et al. Glomus-sparing carotid endarterectomy according to A.N. Kazantsev. Hospital and mid-term results. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2020;24(3):70–79. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3-70-79. (In Russ.)
- Antsupov K.A., Lavrentiev A.V., Vinogradov O.A. et al. Features of the glomus-sparing eversion carotid endarterectomy technique. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2011;17(2):119–123. (In Russ.)
- Vinogradov R.A., Matusevich V.V. A method for the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. Patent for invention RU 2635471 C, 11/13/2017. Application No. 2016137627 dated 09.20.2016. (In Russ.)
- Kazantsev A.N., Chernykh K.P., Zarkua N.E. et al. A new method of glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev: cutting off the internal carotid artery at the site from the external and common carotid artery. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2020;25(8):10–17. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3851. (In Russ.)
- Kazantsev A.N., Chernykh K.P., Zarkua N.E. et al. “Chik-chirik” carotid endarterectomy. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN.* 2020;21(4):414–428. DOI: 10.24022/1810-0694-2020-21-4-414-428. (In Russ.)
- Lespérance J., Bourassa M.G., Schwartz L. et al. Definition and measurement of restenosis after successful coronary angioplasty: implications for clinical trials. *Am Heart J.* 1993;125(5 Pt 1):1394–1408. DOI: 10.1016/0002-8703(93)91013-5.
- Kozlovskaya I.L., Lopukhova V.V., Bulkina O.S. et al. New European guidelines for myocardial revascularization: PCI positions in stable coronary artery disease. *Doktor.Ru.* 2019;2(157):6–11. DOI: 10.31550 / 1727-2378-2019-157-2-6-11. (In Russ.)
- Hosono M., Ueda M., Suehiro S. et al. Neointimal formation at the sites of anastomosis of the internal thoracic artery grafts after coronary artery bypass grafting in human subjects: an immunohistochemical analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120(2):319–328. DOI: 10.1067/mtc.2000.106328. PMID: 10917949.
- Myit S., Delafontaine P., Bochaton-Piallat M.L. et al. Different growth properties of neointimal and medial smooth muscle cells in response to growth factors. *J Vasc Res.* 2003;40(2):97–104. DOI: 10.1159/000070706. PMID: 12808345.
- Shanahan C.M., Weissberg P.L. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(3):333–338. DOI: 10.1161/01.atv.18.3.333. PMID: 9514400.
- Mori F., Nakayama T., Matsuzawa T. et al. Observation of the expansion behavior and quantitative evaluation of elastic recoil of a balloon-expandable stent in three dimensions using a Micro-CT system. *Technol Health Care.* 2012;20(4):305–315. DOI: 10.3233/THC-2012-0680. PMID: 23006911.
- Filatova A.Yu., Romasov I.V., Potekhina A.V. Dates of occurrence and possible predictors of coronary restenosis. *Kardiologiya.* 2020;60(2):10–16. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n621. (In Russ.)
- Kazantsev A.N., Tarasov R.S., Burkov N.N. et al. Carotid endarterectomy: three-year follow-up in a single-center registry. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2018;24(3):101–108. (In Russ.)

20. Слепцов А.А., Назаренко М.С., Зайцева А.В. и др. Соматический мозаицизм и структурная вариабельность гена *gpb3* при атеросклерозе. *Атеросклероз*. 2019;15(4):46–51. DOI: 10.15372/ATER20190404.
21. Nazarenko M.S., Sleptcov A.A., Lebedev I.N. et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Scientific Reports*. 2017;7:41268. DOI: 10.1038/srep41268. PMID: 28120895.
22. Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Борисов В.Г. и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной эндартерэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(3):107–112. DOI: 10.33529/ANGIO2019311.
23. Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Захаров Ю.Н. и др. Персонализированная реваскуляризация головного мозга: метод компьютерного моделирования зоны реконструкции для проведения каротидной эндартерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(6):71–75. DOI: 10.17116/hirurgia202006171.
24. Покровский А.В., Головюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;25(2; Прил.):1–40.
25. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Аль-Юсеф Н.Н. и др. Мета-анализ результатов эверсионной каротидной эндартерэктомии и эндартерэктомии с пластикой заплатой. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(1):176–183. DOI: 10.33529/ANGIO2020121.
26. Россейкин Е.В., Воеводин А.Б., Базылев В.В. Аутоотрансплантация внутренней сонной артерии: новый взгляд на технику эверсионной каротидной эндартерэктомии. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2015; 16(S6):98.
27. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н. и др. Структура госпитальных и отдаленных осложнений хирургического лечения стенотических поражений коронарных и сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(1):89–95. DOI: 10.33529/ANGIO2020113.
28. Казанцев А.Н. Персонализированный выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и брахиоцефальных артерий. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(1):74–78.
29. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Каган Е.С. и др. Модель персонализированного выбора стратегии реваскуляризации у пациентов с симультанным поражением каротидных и коронарных артерий: прогнозирование отдаленных исходов. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;60(2):133–142. DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-133142.
30. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н. и др. Аорто-бикаротидно-подключичное трифуркационное шунтирование в сочетании с аортокоронарным шунтированием. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(4):146–150.
31. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Зинец М.Г. и др. Проспективное тестирование программы для выбора хирургической тактики при мультифокальным атеросклерозе. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(5):402–409. DOI: 10.17116/kardio201912051402.
32. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Черных К.П. и др. Клинический случай лечения сочетанной патологии: разрыв аневризмы средней мозговой артерии на фоне стеноза внутренней сонной и коронарных артерий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(2):109–118. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-109-118.
33. Тарасов Р.С., Каган Е.С., Казанцев А.Н. и др. Способ определения оптимальной стратегии реваскуляризации у пациентов с симультанным атеросклеротическим поражением брахиоцефальных и коронарных артерий. Патент на изобретение RU 2681581 C1, 11.03.2019. Заявка № 2017134655 от 03.10.2017.
20. Sleptsov A.A., Nazarenko M.S., Zaitseva A.V. Somatic mosaicism and structural variability of the *gpb3* gene in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2019;15(4):46–51. DOI: 10.15372/ATER20190404. (In Russ.)
21. Nazarenko M.S., Sleptcov A.A., Lebedev I.N. et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Scientific Reports*. 2017;7:41268. DOI: 10.1038/srep41268. PMID: 28120895.
22. Kazantsev A.N., Burkov N.N., Borisov V.G. et al. Computer modeling of hemodynamic parameters in bifurcation of the carotid arteries after carotid endarterectomy. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2019;25(3):107–112. DOI: 10.33529/ANGIO2019311. (In Russ.)
23. Kazantsev A.N., Burkov N.N., Zakharov Yu.N. et al. Personalized brain revascularization: a method of computer modeling of the reconstruction area for carotid endarterectomy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;(6):71–75. DOI: 10.17116/hirurgia202006171. (In Russ.)
24. Pokrovskiy A.V., Golovyuk A.L. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2018;25(2; Suppl.):1–40. (In Russ.)
25. Gavrilenko A.V., Kuklin A.V., Al-Yousef N.N. et al. A meta-analysis of the results of eversion carotid endarterectomy and endarterectomy with plastic repair. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2020;26(1):176–183. DOI: 10.33529/ANGIO2020121. (In Russ.)
26. Rosseykin E.V., Voevodin A.B., Bazylev V.V. Autotransplantation of the internal carotid artery: a new look at the technique of eversion carotid endarterectomy. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistyye zabolevaniya*. 2015;16(S6):98. (In Russ.)
27. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Burkov N.N. et al. The structure of hospital and long-term complications of surgical treatment of stenotic lesions of the coronary and carotid arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2020;26(1):89–95. DOI: 10.33529/ANGIO2020113. (In Russ.)
28. Kazantsev A.N. Personalized choice of the optimal strategy for surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary bed and brachiocephalic arteries. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2017;32(1):74–78. (In Russ.)
29. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Kagan E.S. et al. Model of personalized choice of revascularization strategy in patients with simultaneous lesions of the carotid and coronary arteries: predicting long-term outcomes. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2018;60(2):133–142. DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-2-133142. (In Russ.)
30. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Burkov N.N. et al. Aorto-bicarotid-subclavian trifurcation bypass grafting in combination with coronary artery bypass grafting. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2018;24(4):146–150. (In Russ.)
31. Tarasov R.S., Kazantsev A.N., Zinets M.G. et al. Prospective testing of the program for the choice of surgical tactics in multifocal atherosclerosis. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(5):402–409. DOI: 10.17116/kardio201912051402. (In Russ.)
32. Kazantsev A.N., Tarasov R.S., Chernykh K.P. A clinical case of treatment of combined pathology: rupture of an aneurysm of the middle cerebral artery against the background of stenosis of the internal carotid and coronary arteries. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2020;24(2):109–118. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-109-118. (In Russ.)
33. Tarasov R.S., Kagan E.S., Kazantsev A.N. et al. A method for determining the optimal revascularization strategy in patients with simultaneous atherosclerotic lesions of the brachiocephalic and coronary arteries. Patent for invention RU 2681581 C1, 11.03.2019. Application No. 2017134655 dated 03.10.2017.

Информация об авторах

Казанцев Антон Николаевич — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии № 3, СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0002-1115-609X

Виноградов Роман Александрович — д.м.н., доцент, зав. отд. сосудистой хирургии, главный сосудистый хирург Краснодарского края, сердечно-сосудистый хирург, НИИ Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия; кафедра хирургии № 1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Россия, orcid.org/0000-0001-9421-586X

Артохов Сергей Викторович — к.м.н., зам. главного врача, СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0001-8249-3790

Рошкова Людмила Викторовна — к.м.н., зам. главного врача по неврологии, ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0002-6735-5020

Матусевич Вячеслав Викторович — сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия, orcid.org/0000-0001-9461-2726

Багдавадзе Годерзи Шотаевич — ординатор, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0001-5970-6209

Лидер Роман Юрьевич — студент, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Кемерово, Россия, orcid.org/0000-0002-3844-2715

Джанелидзе Мераб Омаревич — к.м.н., ведущий хирург, Западный региональный центр современных медицинских технологий, Кутаиси, Грузия, orcid.org/0000-0002-5135-0479

Чикин Александр Евгеньевич — к.м.н., зам. главного врача по хирургической помощи, ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0001-6539-0386

Зайцева Татьяна Евгеньевна — к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе, ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0001-8971-7558

Линец Юрий Павлович — д.м.н., проф., главный врач, ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0002-2279-3887

Вклад авторов. *Казанцев А.Н.* — написание статьи; *Виноградов Р.А., Артохов С.В.* — стилистическая правка; *Рошкова Л.В.* — обзор литературы; *Матусевич В.В., Багдавадзе Г.Ш.* — статистический анализ; *Лидер Р.Ю.* — написание статьи; *Джанелидзе М.О., Зайцева Т.Е.* — концепция и дизайн; *Чикин А.Е., Линец Ю.П.* — утверждение окончательного варианта статьи.

Information about the authors

Anton N. Kazantsev — cardiovascular surgeon, Surgery department No. 3, Alexander City Hospital, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0002-1115-609X

Roman A. Vinogradov — D. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Vascular Surgery, Chief vascular surgeon of the Krasnodar Territory, cardiovascular surgeon, Research Institute Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia; Department of Surgery No. 1, FPK and PPS Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, orcid.org/0000-0001-9421-586X

Sergey V. Artyukhov — Cand. Sci. (Med.), Deputy chief physician, Alexander City Hospital, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0001-8249-3790

Lyudmila V. Roshkovskaya — Cand. Sci. (Med.), Deputy chief physician for neurology, Alexander City Hospital, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0002-6735-5020

Vyacheslav V. Matusевич — cardiovascular surgeon, Research Institute Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia, orcid.org/0000-0001-9461-2726

Godertzi Sh. Bagdavadze — ordinator, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0001-5970-6209

Roman Yu. Lider — student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia, orcid.org/0000-0002-3844-2715

Merab O. Janelidze — Cand. Sci. (Med.), leading surgeon, Western Regional Center for Modern Medical Technologies, Georgia, Kutaisi, orcid.org/0000-0002-5135-0479

Aleksandr E. Chikin — Cand. Sci. (Med.), Deputy chief doctor for surgical care, Alexander City Hospital, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0001-6539-0386

Tatyana E. Zaitseva — Cand. Sci. (Med.), Deputy chief physician for medical work, Alexander City Hospital, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0001-8971-7558

Yuriy P. Linets — D. Sci. (Med.), Professor, chief physician, Alexander City Hospital, Saint Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0002-2279-3887

Author contribution. *Kazantsev A.N.* — writing an article; *Vinogradov R.A., Artyukhov S.V.* — stylistic editing; *Roshkovskaya L.V.* — literature review; *Matusевич V.V., Bagdavadze G.Sh.* — statistical analysis; *Lider R.Yu.* — writing an article; *Janelidze M.O., Zaitseva T.E.* — concept and design; *Chikin A.E., Linets Yu.P.* — approval of the final version of the article.

Особенности параметров ЭЭГ-активности у пациентов с болезнью Паркинсона при направленном восприятии обонятельных стимулов

С.П. Кожевников¹, И.Л. Иванова², Н.В. Комиссарова², А.В. Шубина², М.А. Власов¹

¹ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия

Введение. Нарушения обоняния рассматриваются в качестве раннего и достаточно важного маркера болезни Паркинсона (БП). Исследование обоняния с применением объективных нейрофизиологических методов может стать одним из диагностических тестов, позволяющих выявлять лиц с высоким риском развития БП.

Цель исследования — оценка спектральных и топографических характеристик биоэлектрической активности мозга у больных с БП при обонятельной стимуляции в условиях направленного внимания.

Материалы и методы. Обследовано 30 больных БП (средний возраст $66,5 \pm 6,5$ года). Контрольную группу составили 20 испытуемых, не страдающих БП (средний возраст $65,3 \pm 8,5$ года). Для обонятельной стимуляции использовали эфирные масла лаванды, гвоздики, камфоры и раствор меркаптоэтанол (аверсивный раздражитель), в качестве контроля — дистиллированную воду. Испытуемый в положении сидя с закрытыми глазами вдыхал предложенный запах в течение 30 с, в это время производилась запись ЭЭГ.

Результаты исследования. При восприятии обонятельных стимулов в группе больных БП наблюдалась повышенная синхронность α_2 -ритма в правом полушарии, а также θ -ритма в теменно-затылочных отделах обоих полушарий. Данные изменения указывают на значительную активацию функций внутреннего (эндогенного) внимания, повышения общей неспецифической мобилизационной готовности, а также на вовлечение в процесс восприятия запахов структур лимбико-ретикулярного комплекса. В контрольной группе восприятие запахов сопровождается снижением амплитуды α_1 -ритма в теменно-затылочных отделах левого и правого полушарий, что может указывать на умеренную активацию внешнего (экзогенного) внимания и «задней» системы внимания, реализующей процессы простого восприятия.

Заключение. Таким образом, повышенная амплитуда α_2 -ритма в правом полушарии и увеличение амплитуды θ -ритма, наблюдаемые при направленном восприятии запахов, могут указывать на нарушение обонятельных функций и рассматриваться как дополнительные показатели при диагностике БП.

Ключевые слова: нарушения обоняния; болезнь Паркинсона; электроэнцефалограмма

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: 426034, Ижевск, ул. Университетская, д. 1. ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет». E-mail: ksp55@yandex.ru. Кожевников С.П.

Для цитирования: Кожевников С.П., Иванова И.Л., Комиссарова Н.В., Шубина А.В., Власов М.А. Особенности параметров ЭЭГ-активности у пациентов с болезнью Паркинсона при направленном восприятии обонятельных стимулов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(4): 27–35.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.3>

Поступила 03.09.2020 / Принята в печать 05.07.2021

EEG features in patients with Parkinson's disease during directional perception of olfactory stimuli

Sergey P. Kozhevnikov¹, Irina L. Ivanova², Natalia V. Komissarova², Anastasia V. Shubina², Matvei A. Vlasov¹

¹Udmurt State University, Izhevsk, Russia;

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Introduction. Olfactory dysfunction is considered to be an early and relatively important marker of Parkinson's disease (PD). Olfactory studies using objective neurophysiological methods may become one of the diagnostic tests to identify individuals with a high risk of developing PD.

The **aim** of the study was to assess the spectral and topographic characteristics of bioelectrical brain activity in patients with PD during directional perception of olfactory stimuli.

Materials and methods. This study included 30 patients with PD (mean age was 66.5 ± 6.5 years). The control group consisted of 20 people without PD (mean age was 65.3 ± 8.5 years). Lavender oil, clove oil, camphor oil and β -mercaptoethanol solution (an aversive stimulus) were used for olfactory stimulation, while distilled water was used as a control test. The test subject sat with their eyes closed and inhaled the presented smell for 30 seconds, while an EEG recording was made during this time.

Study results. Olfactory stimulation in patients with PD showed increased synchronicity of the α_1 rhythm in the right hemisphere, as well as the θ rhythm in the parieto-occipital regions of both hemispheres. These changes indicate significant activation of internal (endogenous) attention, increased overall, non-specific readiness potential, as well as the involvement of the limbic-reticular complex in olfactory perception. Olfactory perception in the control group was accompanied by reduction in the α_1 rhythm amplitude in the parieto-occipital regions bilaterally, which may indicate moderate activation of external (exogenous) attention and the posterior attention system responsible for simple perception processes.

Conclusion. Increased α_1 rhythm amplitude in the right hemisphere and increased θ rhythm amplitude, observed during directional olfactory perception, may indicate olfactory dysfunction and should be viewed as an additional indicator when establishing a diagnosis of Parkinson's disease.

Keywords: olfactory dysfunction, Parkinson's disease, electroencephalogram

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: 426034, Izhevsk, Universitetskaya str., 1. Udmurt State University. E-mail: ksp55@yandex.ru. Kozhevnikov S.P.

For citation: Kozhevnikov S.P., Ivanova I.L., Komissarova N.V., Shubina A.V., Vlasov M.A. [EEG features in patients with Parkinson's disease during directional perception of olfactory stimuli]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(4): 27–35. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.3>

Received 03.09.2020 / Accepted 05.07.2021

Введение

Согласно многочисленным данным литературы снижение обонятельной чувствительности выявляется у большинства пациентов с болезнью Паркинсона (БП) [1]. В связи с этим нарушения обоняния рассматриваются в качестве достаточно важного и раннего маркера БП, а исследование обоняния может стать одним из возможных диагностических тестов, позволяющих выявлять лиц с высоким риском развития БП.

Сведения о характере перестроек биоэлектрической активности головного мозга под воздействием обонятельных стимулов разрознены и зачастую противоречивы. Обнаруживается как снижение, так и увеличение амплитудного спектра ЭЭГ в различных частотных диапазонах [2, 3]. Следует также отметить, что большинство авторов ограничиваются пассивным восприятием обонятельных стимулов, тогда как обоняние не является пассивным процессом и сопряжено с активацией сложной системы, включающей различные этапы восприятия, анализа и последующей оценки обонятельной информации. В связи с этим **цель** нашего исследования заключалась в выявлении особенностей спектральных и топографических характеристик биоэлектрической активности мозга у больных с БП при обонятельной стимуляции в условиях направленного внимания.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе БУЗ УР «ГКБ № 9 МЗ УР» Центр болезни Паркинсона и расстройств движений (Ижевск, Россия). Исследование проведено при информированном согласии каждого участника и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (протокол № 634 от 11.12.2018).

Нами обследовано 30 больных БП, из них 11 мужчин и 19 женщин в возрасте 52–79 лет (средний возраст $66,5 \pm 6,5$ года). У 21 (70%) больного диагностирована смешанная форма заболевания, у 5 (16,6%) — дрожательная и у 4 (13,3%) — акинетико-ригидная. У 7 больных (23,3%) клинически определялась II стадия заболевания по Hoehn & Yahr, у 21 больного (70%) — III стадия, у 2 (6,6%) — IV стадия. В зависимости от стадии заболевания и клинических про-

явлений все больные получали заместительную противопаркинсоническую терапию.

Контрольную группу составили 20 условно здоровых испытуемых (12 женщин и 8 мужчин) аналогичного возраста (средний возраст $65,3 \pm 8,5$ года), не страдающих БП. При обследовании у большинства диагностировалась дисциркуляторная энцефалопатия I–II степени. Диагноз устанавливался при обследовании в неврологическом отделении ГКБ № 9 на основании данных анамнеза и клинических проявлений.

Перед обонятельным тестированием в обеих группах проводили опрос с целью исследования субъективной оценки обонятельной чувствительности. Кроме того, оценивали когнитивную сохранность с использованием Монреальской шкалы когнитивных функций (MoCA).

Для обонятельной стимуляции использовали эфирные масла лаванды, гвоздики, камфоры, раствор меркаптоэтанола (аверсивный раздражитель), в качестве контроля — дистиллированную воду. На полоску фильтровальной бумаги наносили по 20 мкл соответствующих растворов и помещали в пробирку с плотно закрывающейся крышечкой. При тестировании пробирку устанавливали на расстоянии 3–5 см от лица испытуемого в штативе. Далее испытуемый в течение 30 с вдыхал предложенный запах. После паузы (30 с) и вентиляции помещения тестировали следующий раздражитель. После предъявления каждого раздражителя испытуемые оценивали его интенсивность (силу) по 10-балльной шкале.

В процессе восприятия предложенных запахов производилась запись ЭЭГ, испытуемый при этом находился в положении сидя с закрытыми глазами. Для записи ЭЭГ использовали энцефалограф-анализатор «Энцефалан» («Медиком-МТД»). Эпоха анализа составляла 20 с. ЭЭГ регистрировали по 21 отведению, электроды располагались по схеме 10–20%.

Перед обработкой данных ЭЭГ-исследования удаляли окуло- и миографические артефакты, а также проводили частотную фильтрацию в диапазоне 0,5–45 Гц. Обработка данных заключалась в построении спектров максимальной амплитуды для каждой пробы с использованием быстрого

преобразования Фурье. Сглаживание ансамбля данных, подаваемых на вход спектральной обработки, осуществлялось методом взвешенных скользящих средних (окно Хэмминга). Спектры амплитуды строили в стандартных частотных диапазонах: Δ (0,5–4 Гц), θ (4–8 Гц), α_1 (8–9,5 Гц), α_2 (9,5–11 Гц), α_3 (11–13 Гц), β_1 (13–24 Гц), β_2 (24–34 Гц). Полученные для каждого испытуемого и каждой функциональной пробы спектры объединяли в группы для последующего статистического анализа.

Статистический анализ данных ЭЭГ заключался в оценке достоверности прямых межгрупповых отличий в «покое», а также при выполнении каждой функциональной пробы. Кроме того, анализировали изменения «внутри» групп при выполнении каждой функциональной пробы. Все внутригрупповые сравнения производили относительно контрольной пробы (вода). В связи с большим количеством идентичных функциональных проб для анализа и последующего представления была выбрана первая функциональная проба (запах масла лаванды). Именно первая проба, по нашему мнению, в наибольшей степени активирует функции внимания и сенсорного восприятия.

Для межгрупповых сравнений использовался многомерный дисперсионный анализ (MANOVA). Анализировали влияние на ЭЭГ таких факторов, как «группа» (ФГ; $n = 2$), «полушарие» (ФП; $n = 2$), «область» (ФО; $n = 8$), а также всех их сочетаний. Сравнения внутри групп проводили с использованием разновидности данного анализа для повторных измерений (Repeated measures ANOVA). Анализировали влияние на ЭЭГ таких факторов, как «состояние» (ФС; $n = 2$), ФП ($n = 2$), ФО ($n = 8$), а также всех их сочетаний.

Данные обонятельного тестирования анализировали при помощи критерия Краскела–Уоллиса. Вычисления производили в программах «SPSS Statistics 23» и «Statistica 10».

Для минимизации статистической ошибки первого рода вводили поправку на множественность сравнений (поправка Бонферрони), которую находили путем деления исходного уровня значимости p (0,05) на число групп сравнения (5). Различия считались значимыми, если соответствующие значения $p < 0,01$.

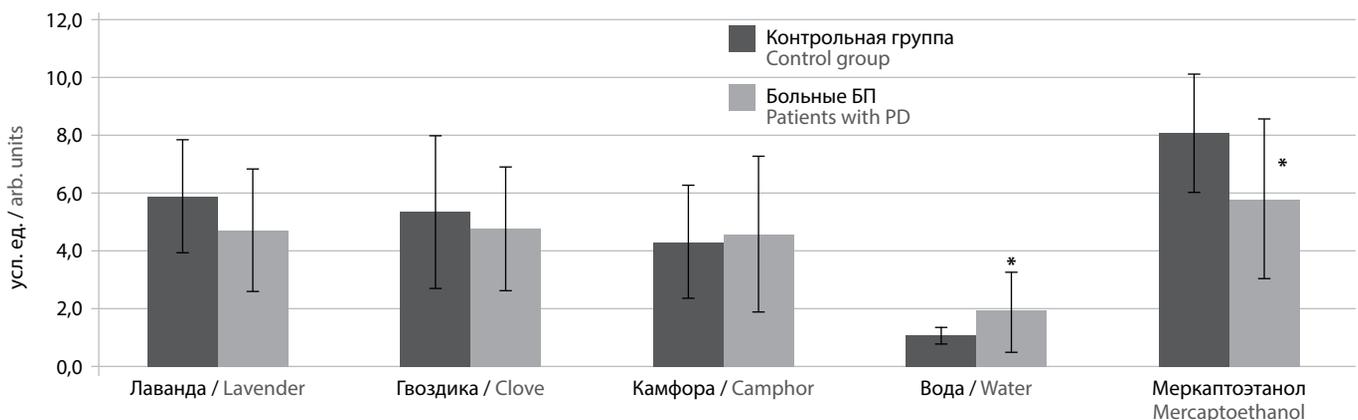


Рис. 1. Субъективная оценка интенсивности предложенных одорантов в исследуемых группах.

* $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Fig. 1. Subjective scores of the intensity of the presented odour in the study groups.

* $p < 0.01$ compared to the control group.

Результаты

Субъективная оценка испытуемыми собственной обонятельной чувствительности показывает, что 14 (50%) больных БП оценивают её как плохую, 10 (33%) — как хорошую, 5 (17%) затруднились с ответом. В контрольной группе все испытуемые оценили свое обоняние как хорошее.

Субъективная оценка интенсивности (силы) предъявляемых обонятельных раздражителей показывает, что в сравнении с контролем больные БП оценивают их как менее интенсивные, что особенно ярко проявляется при восприятии аверсивного раздражителя (меркаптоэтанол). Исключение составляет контрольный раздражитель (вода), который оценивается больными БП как более интенсивный (рис. 1).

В тесте МоСА больные БП набрали меньше баллов ($24,2 \pm 4$), чем обследуемые контрольной группы ($25,0 \pm 3,9$), однако данные отличия имеют недостоверный характер и не позволяют говорить о нарушении или выраженном снижении когнитивных функций [4].

Прямое сравнение амплитудного спектра ЭЭГ в исследуемых группах в состоянии покоя показывает, что для больных БП характерна повышенная амплитуда Δ -ритма преимущественно во фронтальных областях, а также α_1 - и β_2 -ритмов в затылочных областях коры (табл. 1). В α_3 - и β_1 -диапазонах отличия имеют обратный характер: амплитуда данных ритмов в группе больных снижена преимущественно в передних отделах коры головного мозга (табл. 2).

На ЭЭГ при восприятии обонятельных стимулов не выявлено специфических изменений, характерных для определённого запаха. Однако наиболее ярко данные отличия проявлялись при восприятии первой функциональной пробы. В связи с этим для дальнейшего анализа и представления была выбрана именно первая функциональная проба (запах масла лаванды).

Прямое сравнение изменений, возникающих при восприятии данного запаха в исследуемых группах, показало, что отличия, наблюдаемые в покое, частично сохраняются. В частности, в группе больных БП оставалась повышенной амплитуда α_1 -ритма. Кроме того, обращает на себя внима-

Таблица 1. Сравнение амплитуды Δ - и α_1 -ритмов в исследуемых группах в покое ($M \pm SD$)Table 1. Comparison of Δ and α_1 rhythm amplitudes in the study groups at rest ($M \pm SD$)

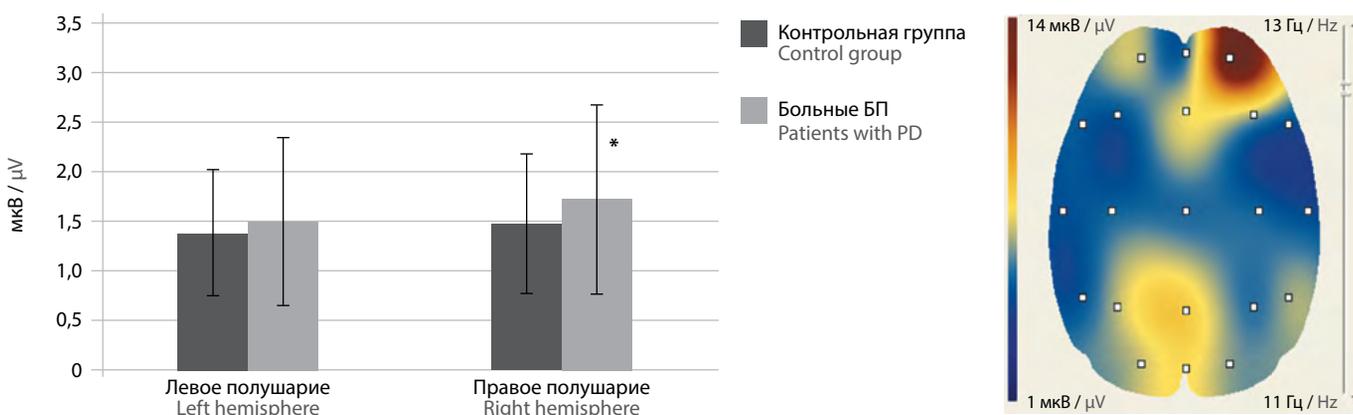
Область Region	Δ -Ритм, мкВ Δ rhythm, μV		α_1 -Ритм, мкВ α_1 rhythm, μV	
	контроль control	больные БП patients with PD	контроль control	больные БП patients with PD
Fp1–Fp2	4,6 \pm 1,6	6,3 \pm 2,5*	1,5 \pm 2,4	3,6 \pm 1,9
F7–F8	3,1 \pm 1,5	3,7 \pm 1,6	1,2 \pm 1,6	2,5 \pm 1,8
F3–F4	4,0 \pm 1,1	5,5 \pm 2,2	1,7 \pm 1,7	3,7 \pm 1,7
T3–T4	2,7 \pm 1,2	3,6 \pm 1,6	1,2 \pm 1,4	2,3 \pm 1,8
C3–C4	3,4 \pm 1,2	5,0 \pm 2,1	1,9 \pm 1,3	3,8 \pm 1,9
T5–T6	2,4 \pm 0,7	3,2 \pm 1,5	1,4 \pm 1,5	2,4 \pm 2,2
P3–P4	3,3 \pm 1,2	4,8 \pm 2,3*	1,2 \pm 1,1	4,5 \pm 2,1*
O1–O2	3,1 \pm 0,8	4,7 \pm 2,4*	1,2 \pm 1,7	5,1 \pm 2,9*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой (сравнение по ФГ/ФО).

Note. Here and in Table 2: * $p < 0.01$ compared to the control group (group factor/region factor comparison).

Таблица 2. Сравнение амплитуды α_3 -, β_1 - и β_2 -ритмов в исследуемых группах в покое ($M \pm SD$)Table 2. Comparison of α_3 , β_1 and β_2 rhythm amplitudes in the study groups at rest ($M \pm SD$)

Область Region	α_3 -Ритм, мкВ α_3 rhythm, μV		β_1 -Ритм, мкВ β_1 rhythm, μV		β_2 -Ритм, мкВ β_2 rhythm, μV	
	контроль control	больные БП patients with PD	контроль control	больные БП patients with PD	контроль control	больные БП patients with PD
Fp1–Fp2	2,5 \pm 0,6	2,0 \pm 0,8	4,6 \pm 1,4	3,4 \pm 1,3*	2,7 \pm 1,3	2,9 \pm 1,7
F7–F8	2,2 \pm 0,6	1,5 \pm 0,8*	3,1 \pm 1,3	2,7 \pm 1,5	1,8 \pm 1,4	2,3 \pm 1,9
F3–F4	2,5 \pm 0,7	2,1 \pm 0,9	3,9 \pm 1,3	3,7 \pm 2,0	2,6 \pm 1,3	2,8 \pm 2,4
T3–T4	2,4 \pm 0,7	1,6 \pm 1,0*	2,7 \pm 1,3	2,6 \pm 1,4	1,8 \pm 1,0	2,4 \pm 1,7
C3–C4	2,3 \pm 0,9	2,4 \pm 0,9	3,4 \pm 1,5	3,7 \pm 1,5	2,8 \pm 1,4	2,6 \pm 1,7
T5–T6	2,3 \pm 0,9	1,6 \pm 1,3	2,4 \pm 1,6	2,6 \pm 1,4	1,9 \pm 1,0	2,2 \pm 1,5
P3–P4	2,2 \pm 1,1	2,6 \pm 1,2	3,2 \pm 1,6	3,7 \pm 1,4	2,7 \pm 1,2	2,6 \pm 1,4
O1–O2	2,7 \pm 1,2	2,6 \pm 1,2	3,0 \pm 1,4	3,9 \pm 1,8	2,4 \pm 1,1	3,7 \pm 2,9*

Рис. 2. Сравнение амплитуды α_3 -ритма в исследуемых группах при обонятельной стимуляции (передневисочные области).

* $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой (сравнение по ФГ/ФП).

Fig. 2. Comparison of the α_3 rhythm amplitude in the study groups during olfactory stimulation (frontotemporal regions).

* $p < 0.01$ compared to the control group (group factor/hemisphere factor comparison).

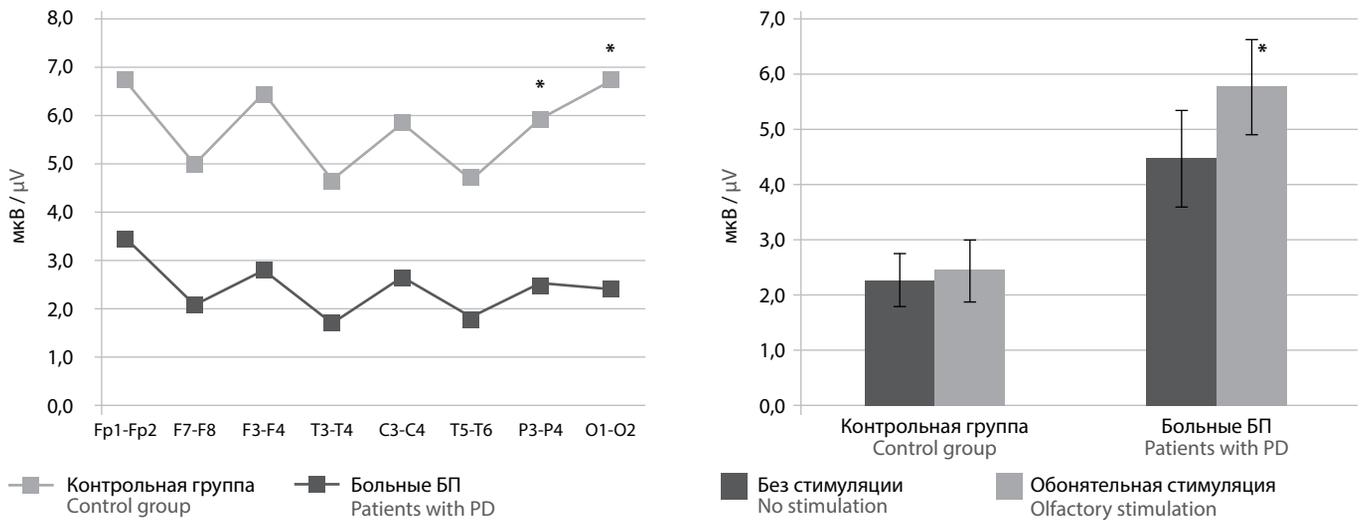


Рис. 3. Comparison of the θ rhythm amplitude in the study groups during olfactory stimulation.
 $*p < 0.01$ compared to the control group (group factor/region factor/hemisphere factor comparison).

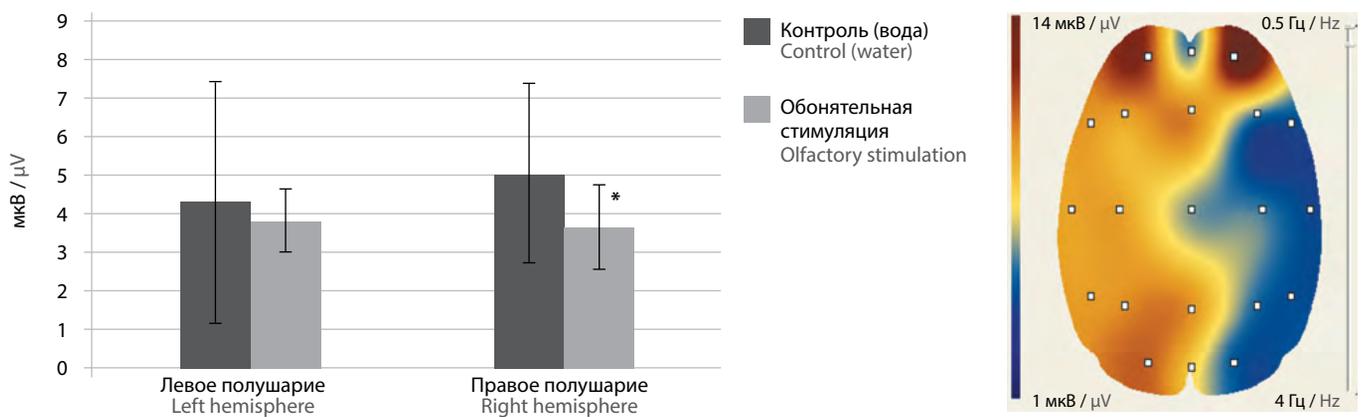


Рис. 4. Changes in the Δ rhythm amplitude in the control group during olfactory stimulation (central regions).
 $*p < 0.01$ compared to the control group (state factor/region factor/hemisphere factor comparison).

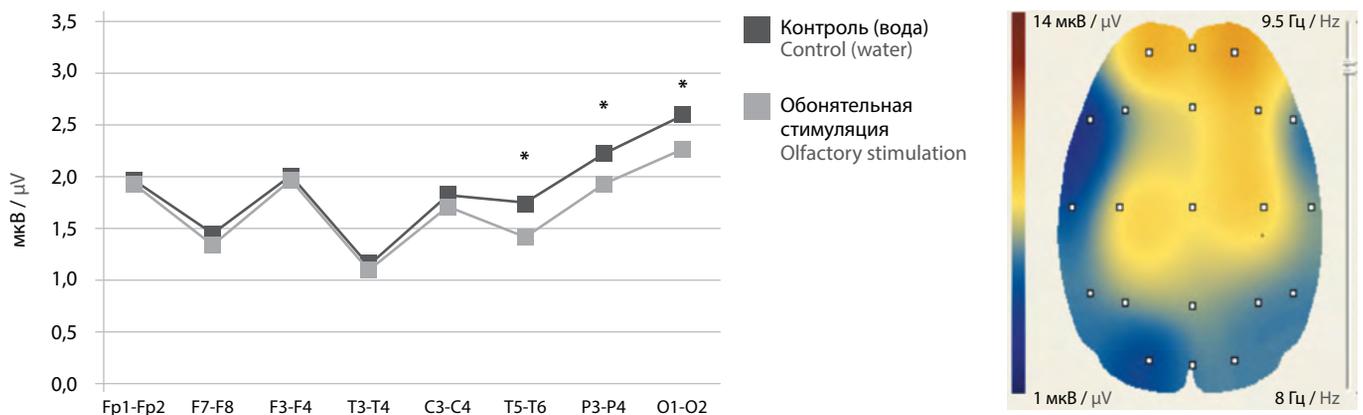


Рис. 5. Changes in the α_1 rhythm amplitude in the control group during olfactory stimulation.
 $*p < 0.01$ compared to the control group (state factor/region factor comparison).

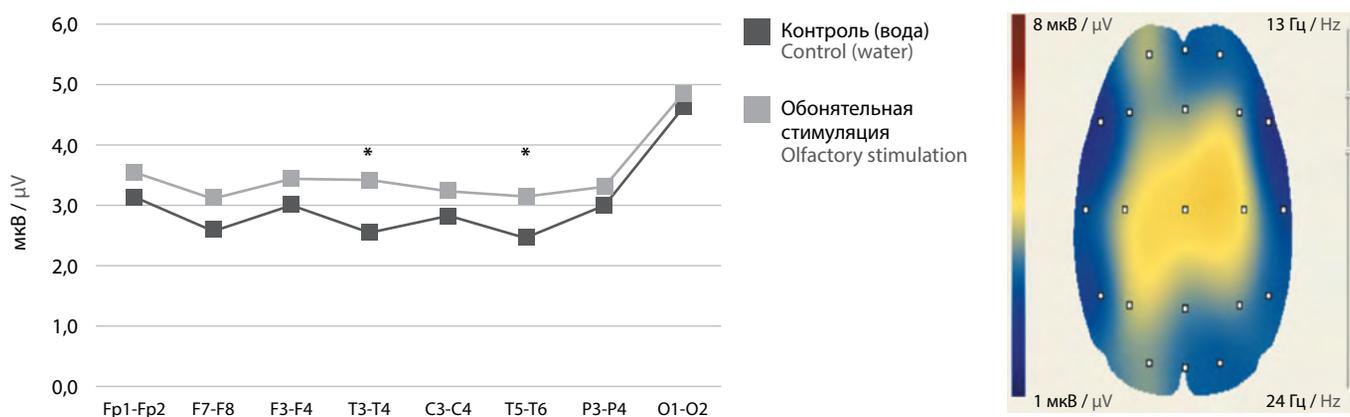


Рис. 6. Изменение амплитуды β_2 -ритма в группе больных БП при обонятельной стимуляции.

* $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой (сравнение по ФС/ФО).

Fig. 6. Changes in the β_2 rhythm amplitude in the group with PD during olfactory stimulation.

* $p < 0.01$ compared to the control group (state factor/region factor comparison).

ние значительный, по сравнению с контрольной группой, рост амплитуды α_3 -ритма, преимущественно в передних областях правого полушария (рис. 2), а также θ -ритма во всех областях коры (рис. 3).

Анализ изменений внутри групп показывает, что в контрольной группе восприятие обонятельных раздражителей приводит к снижению амплитуды Δ -ритма преимущественно в теменно-височных отделах правого полушария (рис. 4), а также α_1 -ритма в задних (теменно-затылочных) отделах коры обоих полушарий (рис. 5).

В группе больных БП изменений амплитуды в диапазоне α -ритма не наблюдалось.

В наиболее высокочастотных β_1 - и β_2 -диапазонах ЭЭГ отмечен рост амплитуды β_2 -ритма, наиболее выраженный в средне- и задневисочных областях коры (рис. 6).

Обсуждение

При субъективной оценке только половина больных БП отметила ухудшение обоняния. Это лишь частично совпадает с данными других исследований, выявивших подобные нарушения у 70–90% больных БП [5]. Наблюдаемые расхождения, возможно, связаны с тем, что подобные нарушения могут не ощущаться самим пациентом и для их выявления необходимо проведение специального тестирования [6].

Однако субъективная оценка интенсивности обонятельных раздражителей указывает на общее ухудшение обоняния, поскольку предложенные раздражители оцениваются больными БП как менее интенсивные. На этом фоне особый интерес вызывает реакция на контрольный раздражитель (вода). Несмотря на фактическое отсутствие обонятельного стимула, больные БП «чувствуют» слабый запах, качество которого определить затрудняются. Возможной причиной данного феномена может являться когнитивная установка на детекцию запаха [7]. Необходимость отчета о стимуле на фоне сниженной обонятельной чувствительности приводит к формированию сенсорного прогноза, как следствие, больные БП «ощущают» ожидаемый раздражитель даже при его физическом отсутствии.

На ЭЭГ наиболее характерной особенностью при болезни Паркинсона является замедление активности мозга в виде увеличения амплитуды Δ - и θ -частотных диапазонов и снижения амплитуды α - и β -частотных диапазонов. Подобные изменения отмечаются у 30–50% пациентов с БП уже на ранней стадии заболевания и усиливаются по мере его прогрессирования [8, 9].

Изменения, наблюдаемые в нашем исследовании, лишь отчасти совпадают с данными литературы. Так, у больных БП выявляется повышенная, по сравнению с контролем, амплитуда не только Δ -, но также α_1 - и β_2 -ритмов. Данный феномен, по нашему мнению, может быть связан с противопаркинсонической заместительной терапией, получаемой больными, тем более что в ряде исследований показано, что острое введение леводопы приводит к значительной модификации ЭЭГ с увеличением мощности α - и β -ритмов [9].

Восприятие обонятельных раздражителей в обеих группах приводит к разнонаправленным изменениям амплитуды в диапазоне α -ритма. Важно отметить, что изменения именно в данном частотном диапазоне рассматриваются большинством авторов как наиболее характерные маркёры внимания. При этом активацию внимания связывают с процессами десинхронизации (снижения амплитуды) α -ритма, в особенности в нижнем, α_1 -поддиапазоне. Десинхронизация в данном поддиапазоне ассоциируется с такими процессами внешнего внимания, как бдительность и ожидание [10], суть которых состоит в селекции и отборе релевантных стимулов на «входе» [11].

В нашем исследовании десинхронизация α_1 -ритма хорошо выражена только в контрольной группе, в теменно-затылочных областях мозга. Расположение фокуса активации в задних отделах коры может указывать на активацию «задней» системы внимания, реализующей процессы простого восприятия [12–14].

В группе больных БП изменения в диапазоне α -ритма отсутствуют. Однако прямые сравнения его амплитуды в исследуемых группах указывают на повышенную амплитуду α_3 -ритма у больных БП преимущественно в структурах правого полушария. Повышенная синхронность α -ритма традиционно трактуется как признак развития тормозных

процессов и снижение уровня функциональной активности коры [15]. Это заставляет сделать предположение об отсутствии специфических активационных изменений, связанных с вниманием.

Однако представление о десинхронизации α -ритма как о ведущем механизме активации внимания справедливо только в отношении деятельности, протекающей при доминирующем внимании к внешним стимулам. Если внимание направлено на «внутренние» процессы, синхронность α -ритма возрастает [14]. По мнению некоторых авторов, на основе синхронизации α -ритма могут выстраиваться процессы взаимодействия проекционных, ассоциативных и подкорковых образований на макроуровне, что способствует более эффективной обработке поступающей информации [17].

Что касается локализации отличий в структурах правого полушария, в литературе широко представлена информация о роли левого и правого полушария в организации процессов внимания. Показано, что процесс отбора значимого стимула из нескольких альтернативных вариантов сопряжен с большей активацией левого полушария. Правое же полушарие более вовлечено в процессы обеспечения общей мобилизационной готовности, всегда присутствующей в ситуации направленного внимания. Это хорошо согласуется с данными клинических исследований о нарушении мобилизационных аспектов направленного внимания при поражении правого полушария [18].

В более высокочастотном β_2 -диапазоне достоверные изменения фиксируются только в группе больных БП и выражаются в росте амплитуды в средне- и задневисочных областях коры. В совокупности с изменениями в α -диапазоне данные изменения могут указывать на активацию специфической функциональной системы по обработке поступающей информации. Как уже было сказано выше, на основе синхронизации α -ритма могут выстраиваться процессы взаимодействия проекционных, ассоциативных и подкорковых образований на макроуровне, а более высокочастотный β -ритм играет ведущую роль в объединении более близких (близко расположенных) нейронных ансамблей [17, 18]. Всё это способствует более тщательной обработке поступающей информации и формированию единого образа раздражителя.

Активация данной системы может быть связана с затруднениями в ощущении запахов, что приводит к общей неспецифической мобилизации, повышению бдительности, сосредоточению внимания на поиске и оценке слабых (плохо воспринимаемых), но значимых стимулов. Всё это требует значительной активации и синхронной работы большого количества осцилляторных систем, принимающих участие в организации внимания.

В более низкочастотных диапазонах наибольшее внимание привлекают повышенные показатели амплитуды θ -ритма, характерные для больных БП при восприятии обонятельных стимулов. Это может указывать на повышенную активность кортико-гиппокамально-лимбических взаимодействий [19]. Поскольку обонятельная система является частью лимбической системы, участвующей в том числе в анализе эмоционально значимых сенсорных сигналов, можно предположить, что наблюдаемые изменения указы-

вают на активацию процессов по оценке эмоциональной валентности обонятельных раздражителей.

Однако высокая активность структур лимбической системы противоречит результатам некоторых исследований, показывающих двустороннее уменьшение объема пириформной, орбитофронтальной коры и миндалевидного комплекса [20], а также снижение функциональной активности последнего у пациентов с БП во время обонятельной стимуляции [21]. По мнению авторов данных исследований, именно атрофия первичных и вторичных обонятельных корковых областей, а также возможное нарушение функциональных взаимосвязей между ними приводит к нарушению обоняния у больных БП [20, 21].

Повышенная функциональная активность лимбической системы, наблюдаемая в нашем исследовании, может иметь вторичный характер и являться следствием активации эмоционально-волевых усилий, направленных на обнаружение и оценку обонятельных стимулов. Высокий уровень внимания, направленного на восприятие обонятельных раздражителей, может приводить к дополнительной активации (модуляция за счет нисходящих влияний) первичной и вторичной обонятельной коры (пириформная, островковая кора), а также активировать следы памяти, связанные с восприятием обонятельных раздражителей в прошлом. Все это способствует лучшему восприятию и повышает качество распознавания слабых или плохо ощущаемых, но значимых сенсорных сигналов. Подобные изменения на фоне сниженной обонятельной чувствительности и необходимости отчёта о стимуле можно рассматривать как механизм компенсации сниженных обонятельных функций.

Таким образом, наблюдаемые изменения позволяют предположить, что нейрофизиологические механизмы восприятия и обработки обонятельных стимулов в исследуемых группах несколько отличаются.

В контрольной группе наблюдаются процессы неспецифической активации коры головного мозга, проявляющиеся в блокаде α_1 -ритма, что является характерным признаком активации процессов внешнего (экзогенного) внимания [10], суть которого состоит в отборе релевантных стимулов на «входе» [11]. Локализация данных изменений в задних отделах коры может указывать на активацию «задней» системы внимания, реализующей процессы простого восприятия [12–14].

У больных БП активационные процессы проявляются в виде повышенной синхронности α_1 - и α_3 -ритмов преимущественно в правом полушарии. Это можно рассматривать как признак активации внутреннего (эндогенного) внимания, повышения общей неспецифической мобилизационной готовности и подготовки ответной реакции. Кроме того, у больных БП данные процессы осуществляются с вовлечением структур лимбико-ретикулярного комплекса.

Заключение

Таким образом, повышенная амплитуда α_3 -ритма в правом полушарии и увеличение амплитуды θ -ритма, наблюдаемые при направленном восприятии запахов, могут указывать на нарушение обонятельных функций и рассматриваться как дополнительные показатели при диагностике БП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Haehner A., Boesveldt S., Berendse H. et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease — a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;5(7):490–494. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.12.005. PMID: 19138875.
2. Masago R., Matsuda T., Kikuchi Y. et al. Effects of inhalation of essential oils on EEG activity and sensory evaluation. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2000;19(1):35–42. DOI: 10.2114/jpa.19.35. PMID: 10979248.
3. Ishimaru T., Hatanaka S., Yata T. et al. Potential changes with gamma-band oscillations at the frontal scalp elicited by intravenous olfactory stimulation in humans. *Chem Senses.* 2002;27(8):711–717. DOI: 10.1093/chemse/27.8.711. PMID: 12379595.
4. Carson N., Leach L., Murphy K. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(2):379–388. DOI: 10.1002/gps.4756. PMID: 28731508.
5. Ponsen M., Stoffers D., Booij J. et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004;56(2):173–181. DOI: 10.1002/ana.20160. PMID: 15293269.
6. Deems D., Doty R., Settle R. et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(5):519–528. DOI: 10.1001/archotol.1991.01870170065015. PMID: 2021470.
7. Сергин В.Я. Перцептивное связывание сенсорных событий: гипотеза объёмлющих характеристик. *Журнал высшей нервной деятельности.* 2002;52(6):645–655. DOI: 10.1023/A:1025137029332.
8. Yuvaraj R., Murugappan M., Kenneth Sundaraj. EEG dynamics in neurological disorders: Parkinson's disease and stroke. In: *2012 IEEE Student Conference on Research and Development (SCoReD).* 2012:32–37. DOI: 10.1109/SCoReD.2012.6518606.
9. Melgari J., Curcio G., Mastrolilli F. et al. Alpha and beta EEG power reflects L-dopa acute administration in parkinsonian patients. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:302. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00302. PMID: 25452725.
10. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr E. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* 2007;53(1):63–88. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.06.003. PMID: 16887192.
11. Shaw J. Intention as a component of the alpha-rhythm response to mental activity. *Int J Psychophysiol.* 1996;24(1–2):7–23. DOI: 10.1016/s0167-8760(96)00052-9. PMID: 8978432.
12. Pardo J., Fox P., Raichle M. Localization of human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature.* 1991;349(6304):61–64. DOI: 10.1038/349061a0. PMID: 1985266.
13. Posner M.I. Editor's note: Attention in cognitive neurosystems. *J Cogn Neurosci.* 1991;3(4):303–303. DOI: 10.1162/jocn.1991.3.4.303. PMID: 23967808.
14. Русалова М.Н. Функциональная асимметрия мозга и эмоции. *Успехи физиологических наук.* 2003;34(4):93–112.
15. Савостьянов А.Н., Савостьянова Д.А. Изменение электрической активности мозга во время привыкания к вербальному стимулу у людей с высоким и низким уровнем индивидуальной тревожности. *Журнал высшей нервной деятельности.* 2003;53(3):351–360.
16. Harmony T., Fernandez T., Silva J. et al. EEG delta activity: an indicator of attention to internal processing during performance of mental tasks. *Int. J. Psychophysiol.* 1996;24(1–2):161–171. DOI: 10.1016/s0167-8760(96)00053-0. PMID: 8978441.
17. Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Куликов М.А. и др. ЭЭГ-корреляты состояния зрительного и слухового внимания у здоровых испытуемых. *Физиология человека.* 2009;35(1):5–14. DOI: 10.1134/s0362119709010010.
18. Мачинская Р.И. Нейрофизиологические механизмы произвольного внимания (аналитический обзор). *Журнал высшей нервной деятельности.* 2003;53(2):133–152.
19. Başar E., Başar-Eroglu C., Karakaş S., Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int. J. Psychophysiol.* 2001;39(2–3):241–248. DOI: 10.1016/s0167-8760(00)00145-8. PMID: 11163901.
20. Lee E., Eslinger P., Du G. et al. Olfactory-related cortical atrophy is associated with olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Dis.* 2014;29(9):1205–1208. DOI: 10.1002/mds.25829. PMID: 24482154.
21. Westermann B., Wättendorf E., Schwerdtfeger U. et al. Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(1):19–24. DOI: 10.1136/jnnp.2006.113860. PMID: 17519323.

References

1. Haehner A., Boesveldt S., Berendse H. et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease — a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;5(7):490–494. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.12.005. PMID: 19138875.
2. Masago R., Matsuda T., Kikuchi Y. et al. Effects of inhalation of essential oils on EEG activity and sensory evaluation. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2000;19(1):35–42. DOI: 10.2114/jpa.19.35. PMID: 10979248.
3. Ishimaru T., Hatanaka S., Yata T. et al. Potential changes with gamma-band oscillations at the frontal scalp elicited by intravenous olfactory stimulation in humans. *Chem Senses.* 2002;27(8):711–717. DOI: 10.1093/chemse/27.8.711. PMID: 12379595.
4. Carson N., Leach L., Murphy K. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(2):379–388. DOI: 10.1002/gps.4756. PMID: 28731508.
5. Ponsen M., Stoffers D., Booij J. et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004;56(2):173–181. DOI: 10.1002/ana.20160. PMID: 15293269.
6. Deems D., Doty R., Settle R. et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(5):519–528. DOI: 10.1001/archotol.1991.01870170065015. PMID: 2021470.
7. Sergin V.Ya. Perceptual binding of sensory events: hypothesis of enveloping characteristics. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova.* 2002;52(6):645–655. DOI: 10.1023/A:1025137029332. (In Russ.)
8. Yuvaraj R., Murugappan M., Kenneth Sundaraj. EEG dynamics in neurological disorders: Parkinson's disease and stroke. In: *2012 IEEE Student Conference on Research and Development (SCoReD).* 2012:32–37. DOI: 10.1109/SCoReD.2012.6518606.
9. Melgari J., Curcio G., Mastrolilli F. et al. Alpha and beta EEG power reflects L-dopa acute administration in parkinsonian patients. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:302. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00302. PMID: 25452725.
10. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr E. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* 2007;53(1):63–88. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.06.003. PMID: 16887192.
11. Shaw J. Intention as a component of the alpha-rhythm response to mental activity. *Int J Psychophysiol.* 1996;24(1–2):7–23. DOI: 10.1016/s0167-8760(96)00052-9. PMID: 8978432.
12. Pardo J., Fox P., Raichle M. Localization of human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature.* 1991;349(6304):61–64. DOI: 10.1038/349061a0. PMID: 1985266.
13. Posner M.I. Editor's note: Attention in cognitive neurosystems. *J Cogn Neurosci.* 1991;3(4):303–303. DOI: 10.1162/jocn.1991.3.4.303. PMID: 23967808.
14. Rusalova M.N. Functional asymmetry of the brain and emotions. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2003;34(4):93–112. (In Russ.)
15. Savostyanov A.N., Savostyanova D.A. Changes in the electrical activity of the brain during habituation to a verbal stimulus in people with high and low levels of individual anxiety. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova.* 2003;53(3):351–360. (In Russ.)
16. Harmony T., Fernandez T., Silva J. et al. EEG delta activity: an indicator of attention to internal processing during performance of mental tasks. *Int. J. Psychophysiol.* 1996;24(1–2):161–171. DOI: 10.1016/s0167-8760(96)00053-0. PMID: 8978441.
17. Sharova E.V., Boldyreva G.N., Kulikov M.A. et al. EEG correlates of the states of visual and auditory attention in healthy subjects. *Fiziologiya cheloveka.* 2009;35(1):5–14. DOI: 10.1134/s0362119709010010. (In Russ.)
18. Machinskaya R.I. Neurophysiological mechanisms of voluntary attention: analytic review. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova.* 2003;53(2):133–152. (In Russ.)
19. Başar E., Başar-Eroglu C., Karakaş S., Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int. J. Psychophysiol.* 2001;39(2–3):241–248. DOI: 10.1016/s0167-8760(00)00145-8. PMID: 11163901.
20. Lee E., Eslinger P., Du G. et al. Olfactory-related cortical atrophy is associated with olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Dis.* 2014;29(9):1205–1208. DOI: 10.1002/mds.25829. PMID: 24482154.
21. Westermann B., Wättendorf E., Schwerdtfeger U. et al. Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(1):19–24. DOI: 10.1136/jnnp.2006.113860. PMID: 17519323.

Информация об авторах

Кожевников Сергей Павлович — к.б.н. доцент каф. физиологии, клеточной биологии и биотехнологии, Института естественных наук ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия, orcid.org/0000-0003-4753-0474

Иванова Ирина Леонидовна — к.м.н., доцент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия, orcid.org/0000-0002-6530-3497

Комиссарова Наталья Валерьевна — к.м.н., зав. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия, orcid.org/0000-0002-1319-9616

Шубина Анастасия Владимировна — клинический ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия, orcid.org/0000-0002-7750-7235

Власов Матвей Андреевич — студент Института естественных наук ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия, orcid.org/0000-0002-9623-6805

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

Sergey P. Kozhevnikov — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of physiology, cell biology and biotechnology, Institute of Natural Sciences, Udmurt State University, Izhevsk, Russia, orcid.org/0000-0003-4753-0474

Irina L. Ivanova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia, orcid.org/0000-0002-6530-3497

Natalia V. Komissarova — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia, orcid.org/0000-0002-1319-9616

Anastasia V. Shubina — clinical resident, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia, orcid.org/0000-0002-7750-7235

Matvey A. Vlasov — student, Institute of Natural Sciences, Udmurt State University, Izhevsk, Russia, orcid.org/0000-0002-9623-6805

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.

Результаты хирургического лечения гипертензивных внутримозговых гематом в зависимости от сроков вмешательства

В.Г. Дашьян^{1,2}, И.М. Годков¹, Л.В. Прокопьев^{2,3}, А.А. Гринь^{1,2}, В.В. Крылов^{1,2}

¹ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

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

³ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

Цель работы: представить анализ исходов хирургического лечения больных с геморрагическим инсультом в зависимости от сроков операций.

Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 500 пациентов (335 (67%) мужчин и 165 (33%) женщин), оперированных в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с 1997 по 2020 г. по поводу гипертензивных внутримозговых гематом. Средний возраст больных составил $53,1 \pm 12,2$ года. Средний срок проведения операций — $3,3 \pm 2,6$ сут. Исходы оценивали на 30-е сутки от начала заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (mRS).

Результаты. Исходы по mRS в общей выборке были следующими: 0 тип — 84 (16,8%) пациента, 1 тип — 37 (7,4%), 2 тип — 46 (9,2%), 3 тип — 38 (7,6%), 4 тип — 43 (8,6%), 5 тип — 142 (28,4%), 6 тип — 110 (22,0%). С увеличением срока проведения операции результаты лечения были лучше ($\chi^2 = 64,4$; $p < 0,00001$). После операций, проведённых в 1-е сутки от момента кровоизлияния, было 36,4% летальных исходов, 18,6% исходов 0–2 типов по mRS. После операций на 2–3-и сутки летальность была 20,4%, исходов 0–2 типов по mRS — 29,6%. После операций на 4–7-е сутки летальность была 17,4%, исходов 0–2 типов по mRS — 49,0%. На 8-е сутки и в более поздние сроки летальность составила 8,8%, благоприятных исходов было 48,5%.

Заключение. Удаление внутримозговых гематом на 2–3-и сутки даёт лучшие исходы у пациентов с угнетением бодрствования до сопора, выполнение операций спустя 3 сут приводит к лучшим результатам у больных в ясном сознании и оглушении.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; гипертензивные внутримозговые гематомы; хирургическое лечение; срок операции; исходы

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: 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». E-mail: i.godkov@yandex.ru. Годков И.М.

Для цитирования: Дашьян В.Г., Годков И.М., Прокопьев Л.В., Гринь А.А., Крылов В.В. Результаты хирургического лечения гипертензивных внутримозговых гематом в зависимости от сроков вмешательства. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(4): 36–43.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.4>

Поступила 23.06.2021 / Принята в печать 16.08.2021

Surgical results for hypertensive intracerebral hemorrhages depending on intervention timing

Vladimir G. Dashyan^{1,2}, Ivan M. Godkov¹, Leonid V. Prokop'ev^{2,3}, Andrey A. Grin^{1,2}, Vladimir V. Krylov^{1,2}

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia;

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

³Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

Study aim. To analyse the surgical outcomes in patients with haemorrhagic stroke depending on the timing of surgery.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of 500 patients (335 (67%) men and 165 (33%) women), who underwent surgical treatment of hypertensive intracranial hemorrhages at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine between 1997 and 2020. The mean patient age was 53.1 ± 12.2 years. The mean time until surgery was 3.3 ± 2.6 days. Outcomes were assessed on day 30 from disease onset using the modified Rankin Scale (mRS).

Results. In the total sample, outcomes as measured by the mRS were as follows: type 0 — 84 (16.8%) patients, type 1 — 37 (7.4%), type 2 — 46 (9.2%), type 3 — 38 (7.6%), type 4 — 43 (8.6%), type 5 — 142 (28.4%) and type 6 — 110 (22.0%). Treatment results were better when surgery was delayed ($\chi^2 = 64.4$; $p < 0.00001$). Mortality was 36.4% after surgery conducted in the first day after haemorrhage, while mRS scores of 0–2 made up 18.6%. Mortality was 20.4% after surgery conducted on the second or third day, and mRS scores of 0–2 made up 29.6%. Mortality was 17.4% after surgery conducted on day 4–7, and mRS scores of 0–2 outcomes were present in 49.0% of subjects. Mortality was 8.8% when surgery was performed on day 8 or later, and favourable outcomes were present in 48.5% of patients.

Conclusion. Intracerebral haematoma excision on day 2–3 leads to better outcomes in patients with reduced levels of alertness up to sopor, while surgery after day 3 leads to better results in alert patients and those with obtundation.

Keywords: haemorrhagic stroke, hypertensive intracerebral haematomas; surgery; timing of surgery; outcomes

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: 129010, Moscow, Bol'shaya Sukharevskaya square, 3. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care.

E-mail: i.godkov@yandex.ru. Godkov I.M.

For citation: Dashyan V.G., Godkov I.M., Prokop'ev L.V., Grin A.A., Krylov V.V. [Surgical results for hypertensive intracerebral hemorrhages depending on intervention timing]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(4): 36–43. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.4>

Received 23.06.2021 / Accepted 16.08.2021

Введение

Хирургическое лечение пациентов с геморрагическим инсультом (ГИ), несмотря на достигнутые успехи, связано с высоким уровнем неблагоприятных и летальных исходов [1, 2]. Большие одно- и многоцентровые исследования показали противоречивые результаты раннего хирургического лечения больных по сравнению с консервативной терапией [1, 3–9], хотя при анализе общей выборки, сформированной на основе этих исследований, был признан приоритет хирургического лечения при удалении внутримозговых гематом (ВМГ) у определённой категории больных [10]. В настоящее время одним из малоизученных вопросов остаётся срок проведения операций. В проспективные рандомизированные исследования включали пациентов, оперированных в первые 24–72 ч после кровоизлияния [5–9]. Исследований, демонстрирующих результаты более поздней хирургии, нам найти не удалось.

Целью работы явился анализ исходов хирургического лечения больных с ГИ в зависимости от сроков операций.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 500 пациентов, оперированных в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с 1997 по 2020 г. по поводу гипертензивных ВМГ.

Пациенты были включены в исследование методом сплошной выборки: 335 (67%) мужчин и 165 (33%) женщин. Средний возраст больных составил $53,1 \pm 12,2$ года. Больные были госпитализированы первично или переведены в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского из других стационаров в течение 1–3 сут от начала заболевания — в 403 (80,6%) случаях, на 4–7-е сутки — в 57 (11,4%), на 8-е сутки и позже — в 40 (8%). Состояние при поступлении было расценено как удовлетворительное у 3 (0,6%) пациентов, средней степени тяжести — у 222 (44,4%), тяжёлое — у 265 (53,0%), крайне тяжёлое — у 9 (1,8%). Сознание соответствовало ясному (15 баллов по шкале комы Глазго — ШКГ [11]) у 176 (35,2%) пациентов, оглушению (11–14 баллов по ШКГ) — у 258 (53,6%), сопору (9–10 баллов по ШКГ) — у 38 (7,6%), умеренной коме (7–8 баллов по ШКГ) — у 10 (2%), глубокой коме (6 баллов) — у 7 (1,4%). Из 500 больных 445 (89%) страдали гипертонической болезнью, у 55 (11%) её не было. Среднее систолическое артериальное давление в выборке составило 163 ± 33 мм рт. ст., диастолическое —

92 ± 19 мм рт. ст. Из очаговых неврологических расстройств у больных наиболее часто выявляли пирамидную недостаточность — у 392 (78,4%) пациентов, режю афазию — у 191 (38,2%), психические нарушения — у 35 (7%). Менее значительные симптомы поражения больших полушарий при анализе не учитывали. Мозжечковые расстройства были у 44 (8,8%) больных.

ВМГ верифицировали с помощью КТ головного мозга. Объём ВМГ считали по формуле $A \times B \times C/2$ [12]. Согласно классификации НИИ неврологии АМН СССР ВМГ были лобарными у 218 (43,6%) пациентов, латеральными — у 212 (42,4%), таламическими — у 10 (2%), смешанными — у 10 (2%), мозжечковыми — у 50 (10%). Средний объём ВМГ составил $46,5 \pm 25,1$ см³, супратенториальных ВМГ — $49,6 \pm 24,5$ (4–147) см³, субтенториальных — $18,7 \pm 6,4$ (5–36) см³. Общий объём ВМГ с перифокальным отёком при супратенториальной локализации составил $93,3 \pm 41,2$ см³, при субтенториальной локализации — $45,4 \pm 25,4$ см³. Внутривентрикулярное кровоизлияние (ВЖК) было у 176 (35,2%) из 500 больных, в среднем $2,3 \pm 1,7$ (1–8) балла по Граебу [13]. Поперечная дислокация срединных структур головного мозга в среднем составила $5,0 \pm 3,6$ мм (0–21 мм), аксиальная дислокация была у 125 (25%) больных. Развитие окклюзионной гидроцефалии верифицировали у 42 (8,4%) больных. У этих больных 2-й вентрикулокраниальный коэффициент составлял $23,9 \pm 4,5\%$, у остальных пациентов — $12,0 \pm 3,6\%$.

Средний срок проведения хирургического вмешательства составил $3,3 \pm 2,6$ сут и не зависел от применяемого метода хирургии. Были проведены следующие виды операций: открытое удаление ВМГ — у 271 (54,2%) пациента, пункционная аспирация и локальный фибринолиз ВМГ — у 98 (19,6%), эндоскопическая аспирация ВМГ — у 131 (26,2%). Операции проводили под общим наркозом.

Радикальность удаления ВМГ оценивали по данным КТ головного мозга в течение 1-х суток после операции, результаты сравнивали по величине медианы и квартилей. Исходы оценивали на 30-е сутки от начала заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale — mRS) [14].

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica v.6.0» («StatSoft Inc.»). Сравнительный анализ производили непараметрическими методами с ис-

пользованием критериев χ^2 , Фишера и Манна–Уитни. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исходы по mRS в общей выборке были следующими: 0 тип — у 84 (16,8%), 1 тип — у 37 (7,4%), 2 тип — у 46 (9,2%), 3 тип — у 38 (7,6%), 4 тип — у 43 (8,6%), 5 тип — у 142 (28,4%), 6 тип — у 110 (22,0%) из 500 больных. Исходы лечения зависели от срока операции ($\chi^2 = 57,8$; $p < 0,00001$). С увеличением срока операции результаты лечения были лучше ($\chi^2 = 64,4$; $p < 0,00001$).

После операций, проведённых в 1-е сутки от момента кровоизлияния, летальных исходов было 36,4% (умерли 43 из 118 больных), а количество исходов 0–2 типов по mRS — 18,6% (22 из 118 пациентов), после операций на 2–3-и сутки летальность была 20,4% (умерли 44 из 216 больных), исходов 0–2 типов по mRS — 29,6% (64 из 216 больных), после операций на 4–7-е сутки летальность была 17,4% (умерли 17 из 98 больных), исходов 0–2 типов по mRS — 49,0% (48 из 98 больных), на 8-е сутки и в более поздние сроки летальность составила 8,8% (умерли 6 из 68 больных), благоприятных исходов было 48,5% (33 из 68 больных). Таким образом, наименее благоприятными для хирургического вмешательства являются

Таблица 1. Факторы риска у пациентов, оперированных в различные сроки после инсульта ($n = 500$)

Table 1. Risk factors in patients undergoing surgery at different times after stroke ($n = 500$)

Фактор Factor	Срок операции, сут Timing of surgery, days				Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
	1	2–3	4–7	≥ 8	
Сознание: Level of consciousness:					
ясное alert	31 (26,3)	62 (28,70)	45 (45,9)	38 (55,8)	176 (35,2)
оглушение obtunded	65 (55,1)	129 (59,7)	47 (47,9)	28 (41,2)	269 (53,8)
сопор soporosus	17 (14,4)	17 (7,9)	3 (3,1)	1 (1,5)	38 (7,6)
кома comatose	5 (4,2)	8 (3,7)	3 (3,1)	1 (1,5)	17 (3,4)
Объём ВМГ, см ³ ($M \pm m$): ICH volume, cm ³ ($M \pm m$):					
супратенториальная supratentorial	59,5 \pm 26,8	50,3 \pm 24,8	42,8 \pm 17,8	39,7 \pm 21,2	
субтенториальная subtentorial	20,7 \pm 5,5	18,7 \pm 5,2	19,0 \pm 9,1	15,1 \pm 4,9	
Дислокация, мм Herniation, mm	6,0 \pm 3,7	5,3 \pm 3,3	5,2 \pm 3,3	5,8 \pm 3,8	
Артериальное давление при госпитализации ($M \pm m$): Blood pressure at time of hospital admission ($M \pm m$):					
среднее систолическое systolic average	151,5 \pm 33,3	154,3 \pm 22,3	151,6 \pm 23,2	141,3 \pm 19,5	
диастолическое diastolic	89,2 \pm 12,9	89,3 \pm 11,7	86,9 \pm 11,3	86,0 \pm 9,9	
ВЖК: Intraventricular haemorrhage:					
есть present	58 (49,2)	80 (37,0)	26 (26,5)	12 (17,7)	176 (35,2)
нет absent	60 (50,8)	136 (63,0)	72 (73,5)	56 (82,3)	324 (64,8)
Окклюзионная гидроцефалия: Obstructive hydrocephalus:					
есть present	11 (9,3)	15 (6,9)	13 (13,3)	3 (4,4)	42 (8,4)
нет absent	107 (90,7)	201 (93,1)	85 (86,7)	65 (95,6)	458 (91,6)

Таблица 2. Исходы в зависимости от уровня сознания и срока операции ($n = 500$)Table 2. Outcomes depending of the level of consciousness and surgery timing ($n = 500$)

Уровень сознания Level of consciousness	Срок операции, сут Surgery timing, days	Исходы, баллы по mRS Outcomes, mRS points			Количество больных, n (100%) Number of patients, n (%)
		0–2	3–5	6	
Ясное Alert	1	12 (38,7)	10 (32,3)	9 (29,0)	31
	2–3	32 (51,6)	23 (37,1)	7 (11,3)	62
	4–7	29 (64,4)	12 (26,7)	4 (8,9)	45
	≥ 8	23 (60,5)	14 (36,8)	1 (2,6)	38
Оглушение Obtunded	1	9 (13,8)	32 (49,2)	24 (36,9)	65
	2–3	28 (21,7)	73 (56,6)	28 (21,7)	129
	4–7	19 (40,4)	20 (42,6)	8 (17,0)	47
	≥ 8	10 (35,7)	15 (53,6)	3 (10,7)	28
Сопор Soporosus	1	1 (5,9)	11 (64,7)	5 (29,4)	17
	2–3	4 (23,5)	7 (41,2)	6 (35,3)	17
	4–7	–	1 (33,3)	2 (66,7)	3
	≥ 8	–	–	1 (100,0)	1
Кома Comatose	1	–	–	5 (100,0)	5
	2–3	–	5 (62,5)	3 (37,5)	8
	4–7	–	–	3 (100,0)	3
	≥ 8	–	–	1 (100,0)	1

Таблица 3. Исходы в зависимости от сроков операций у больных с ВМГ объёмом более 50 см^3 ($n = 161$)Table 3. Outcomes depending on the timing of surgery in patients with an ICH larger than 50 cm^3 ($n = 161$)

Срок операции, сут Surgery timing, days	Исходы, баллы по mRS Outcomes, mRS points			Количество больных, n (100%) Number of patients, n (%)
	0–2	3–5	6	
1	9 (15,3)	25 (42,4)	25 (42,4)	59
2–3	18 (26,1)	36 (52,2)	15 (21,7)	69
4–7	12 (48,0)	7 (28,0)	6 (24,0)	25
≥ 8	3 (37,5)	5 (62,5)	0	8
Всего Total	42 (26,1)	73 (45,3)	46 (28,6)	161

1-е сутки после кровоизлияния. Уже со 2-х суток послеоперационная летальность значительно уменьшалась, а лучших функциональных исходов удавалось достичь при выполнении операций спустя 3 сут после кровоизлияния.

Исходы лечения зависели от возраста пациентов ($Z = 2,5$; $p < 0,02$), уровня сознания больных перед операций ($\chi^2 = 97,2$; $p < 0,00001$), локализации ($\chi^2 = 189,0$; $p < 0,00001$), объёма супратенториальных ВМГ ($Z = 2,9$; $p < 0,01$), величины поперечной дислокации срединных структур при супратенториальных ВМГ ($Z = 2,9$; $p < 0,005$), среднего систолического ($Z = 3,9$; $p < 0,0001$) и диастолического ($Z = 2,9$; $p < 0,01$) артериального давления перед операцией, прорыва крови в желудочки головного мозга ($\chi^2 = 13,4,0$; $p < 0,001$), развития окклюзионной гидроцефалии ($\chi^2 = 8,2$; $p < 0,05$). Исходы также зависели от срока операции ($\chi^2 = 57,8$; $p < 0,00001$) и рецидива кровоизлияния после удаления ВМГ ($\chi^2 = 33,1$; $p < 0,00001$).

Мы проанализировали частоту встречаемости дооперационных факторов риска у пациентов, разделённых на

4 группы в зависимости от срока операции (табл. 1). Среди оперированных в 1–3-и сутки преобладали больные в оглушении. Большинство пациентов в сопоре были также оперированы в эти сроки. В 1–3-и сутки были оперированы пациенты, у которых средний объём супратенториальных ВМГ превышал 50 см^3 , в более поздние сроки были оперированы больные с ВМГ, объём которых варьировал от $39,7 \pm 21,2$ до $42,8 \pm 17,8 \text{ см}^3$. При сравнении групп пациентов, оперированных в 1-е и 2–3-и сутки после ГИ, видно, что в 1-й группе больных объёмы ВМГ были больше ($\chi^2 = 8,1$; $p < 0,01$), пациентов в сопоре в 1-й группе было почти в 2 раза больше, чем во 2-й, у больных 1-й группы ВЖК встречалось почти в половине случаев.

При ВМГ субтенториальной локализации значимое уменьшение объёма ВМГ отмечается только у оперированных на 8-е сутки и позже. Больных с ВЖК чаще оперировали в более ранние сроки, однако частота окклюзионной гидроцефалии у больных, оперированных в различные сроки, достоверно не различалась. Величина поперечной дислокации мозга и артериальное давление на момент госпита-

лизации не имели различий в группах пациентов. Эти факторы не влияли на хирургическую тактику.

Статистический анализ показал, что исходы после ранних операций (проведённых в 1–3-и сутки) хуже, чем после операций, проведённых позднее. Однако сроки операций оказывали различное влияние на больных в зависимости от тяжести их состояния и уровня сознания. Для пациентов в ясном сознании и оглушении ранние операции приводили к худшим исходам, для пациентов в сопоре и коме они были возможностью для спасения жизни (табл. 2). Однако даже для больных в сопоре 1-е сутки нельзя назвать благоприятными для удаления ВМГ. Та же закономерность достижения лучших исходов прослеживается у больных с ВМГ объёмом более 50 см³: лучшие исходы были получены при выполнении операций после 1-х суток от момента кровоизлияния, в течение 1-й недели (табл. 3).

Очевидно, что менее благоприятные исходы после ранних операций были отчасти обусловлены рецидивами кровоизлияния. Из 500 больных рецидив ВМГ возник у 74 (14,8%). Частота рецидивов ВМГ зависела от срока операции: наибольшая частота была после операций, выполненных в 1-е сутки после кровоизлияния, — 23,7% (у 28 из 118 больных), на 2–7-е сутки — 13,7% (у 43 из 314 больных), со 2-й недели снижалась до 4,4% (у 3 из 68 больных; $\chi^2 = 8,1$; $p < 0,01$). Рецидивы кровоизлияния значимо ухудшали исходы лечения, преимущественно увеличивая летальность ($\chi^2 = 33,1$; $p < 0,00001$). Особенно заметное влияние рецидивы оказывали на больных с супратенториальными ВМГ: без рецидивов летальность составила 15,9% (умер 61 из 323 больных), у больных с рецидивами — 47,0% (31 из 66 больных; $\chi^2 = 33,5$; $p < 0,00001$). У пациентов с субтенториальными ВМГ рецидивы также увеличивали долю летальных исходов (с 31,0 до 50,0%), однако статистически межгрупповые различия оказались незначимыми. Примечательно, что рецидивы ВМГ не только увеличивали летальность, но и уменьшали количество благоприятных функциональных исходов.

При оценке влияния на исход остаточного объёма ВМГ после операции установлено, что у выживших больных средний объём составил $11,1 \pm 15,3$ см³, у умерших — $20,5 \pm 25,2$ см³ (t -value = 4,2; $p < 0,00003$). При исключении из анализа пациентов с рецидивами ВМГ было также подтверждено, что остаточный объём ВМГ влияет на уровень послеоперационной летальности. Для межгруппового анализа мы разделили больных с супратенториальными ВМГ на 2 подгруппы: в 1-ю подгруппу включили больных, у которых остаточный объём ВМГ был менее 15 см³, во 2-ю — больных, у которых объём составил 15 см³ и более. Летальность в подгруппах различалась: в 1-й — 13,2% (умерли 29 из 220 больных), во 2-й — 23,0% (умерли 17 из 74 больных; $\chi^2 = 4,0$; $p < 0,05$). У пациентов с субтенториальными ВМГ влияния объёма остаточной ВМГ на исходы после операции не обнаружено.

При анализе частоты формирования остаточной ВМГ объёмом более 15 см³ в зависимости от срока операции обнаружено приблизительно одинаковое по частоте количество наблюдений с ВМГ такого объёма в течение 1-й недели после инсульта и снижение частоты более чем в 2 раза с 8-х суток после кровоизлияния: в течение 1-й недели частота остаточного объёма ВМГ после операций варьировала от 32,0 до 33,7%, со 2-й недели была 12,2% ($\chi^2 = 9,2$; $p < 0,03$).

Обсуждение

Срок операции при ГИ является важным, но недостаточно широко освещённым вопросом. Традиционно считалось, что операция, выполненная в наиболее ранние сроки после кровоизлияния, даёт больше шансов для восстановления утраченных неврологических функций. Однако на практике все оказывалось не столь однозначно. М. Kaneko и соавт. продемонстрировали выдающиеся результаты ранних операций у больных с латеральными ВМГ (50% пациентов вернулись к полноценной социальной активности либо полностью себя обслуживали, летальность составила 7%) [15]. Другие работы не показали подобных достижений, а некоторые проспективные рандомизированные исследования даже поставили под сомнение преимущества хирургического лечения перед консервативной терапией [5, 18, 19]. В этой связи важно отметить, что в обеих группах исследований оценивали эффект операций, проведённых в ранние сроки — в течение 24–72 ч от момента кровоизлияния. Работ, посвящённых исследованию результатов хирургии в более поздние сроки, нам найти не удалось.

Как показал наш статистический анализ, наименее благоприятным сроком для удаления ВМГ являются 1-е сутки после кровоизлияния. На 2–3-и сутки послеоперационная летальность значительно снижается, однако количество исходов с грубыми неврологическими расстройствами остаётся на высоком уровне. Лучших функциональных исходов при низком уровне летальности удаётся достигать при проведении операций спустя 3 сут. Это расходится с общепринятым представлением о том, что чем скорее проведена операция, тем лучше перспективы для больного.

Тактика экстренных операций обоснована результатами экспериментальных и патоморфологических исследований. Экспериментальные исследования на животных, проведённые в Университете Мичигана в середине 1990-х гг., позволили сформировать современный взгляд на патогенез перифокального отёка в ответ на внутримозговое кровоизлияние [20–23]. В работах на свиньях было показано, что отёк вещества мозга вокруг ВМГ в первые часы после инсульта является результатом коагуляционного каскада и увеличения онкотического градиента за счёт выхода протеинов плазмы крови за пределы сосудистого русла. В последующем отёк поддерживается иммунной реакцией в окружающем веществе мозга. В более поздние сроки развитие отёка связывают с нейротоксическим воздействием продуктов распада гемоглобина [20–26]. Уже в течение 1-х суток после кровоизлияния под воздействием тромбина нарушается гематоэнцефалический барьер и происходит гибель клеток в перифокальных участках вещества мозга. При этом перфузия и вазореактивность в окружающей ткани не страдают [23].

Работ, посвящённых изучению морфологических изменений в ВМГ и окружающей мозговой ткани головного мозга человека, крайне мало. В отечественной литературе исследования М.А. Сапожниковой (1968), А.Н. Колтовер и соавт. (1975 г.), Ю.А. Медведева и соавт. (1997) [27, 28], проведённые на патологоанатомическом материале, стали классическими. Начальные изменения появляются спустя 7 ч после кровоизлияния, носят умеренный характер на 3-и сутки и достигают максимальных проявлений на 5–21-е сутки. Наиболее выраженными признаками процессов деструкции и репарации являются отёк вещества мозга,

некротические изменения и лейкоцитарная реакция, достигающие максимального проявления на 3–7-е сутки. В более позднем периоде отмечается нарастание лимфоцитарной, макрофагальной и макроглиальной реакции, а также нарушение микроциркуляции.

Необратимыми являются некротические изменения. Умеренно выраженные дегенеративные изменения наблюдаются в нейронах уже в первые часы после кровоизлияния. Через 1 сут дегенеративные изменения нарастают, в нейронах обнаруживаются некробиотические изменения (гомоенизацию ядер и цитоплазмы) и умеренно выраженный перичеселлярный отек. Погибшие нейроны обнаруживаются на 5–7-е сутки. Через 10–15 сут на фоне отека деструктивные изменения сохраняются, в участках на периферии ВМГ обнаруживаются некробиотические изменения или полностью некротизированные фрагменты белого и серого вещества мозга [27, 28].

Таким образом, с точки зрения патогенеза, сроков развития перифокального отека и деструктивных изменений вещества мозга, промедление с операцией может привести к необратимому повреждению мозговой ткани и, казалось бы, к худшим исходам. Однако, основываясь на наших результатах, можно предположить, что зона перифокального поражения вокруг ВМГ может быть не столь велика. Более того, целью операции при умеренном объеме ВМГ является устранение компрессии проводящих путей и ликвидация токсического воздействия тромбина и других продуктов лизиса ВМГ. При этом надо учитывать, что данных о том, что ишемия проводящих путей носит необратимый характер при отсутствии их анатомического повреждения в процессе формирования ВМГ, нет. Устойчивость белого вещества и проводящих путей к ишемии и компрессии выше, чем серого вещества. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что пациенты с ишемическим и геморрагическим инсультом мозжечка, даже с угнетением сознания до комы, нередко имеют благоприятные исходы. Судя по нашим данным, отсроченные операции позволяют добиться восстановления функции проводящих путей и подтвердить целесообразность отсроченной хирургии.

Возможно, неудовлетворительные исходы ранних операций, по сравнению с операциями, проведенными спустя 1 сут после кровоизлияния, обусловлены локальными гемодинамическими факторами. Исследования показали, что в первые 48 ч вокруг гематомы формируются участки гипоперфузии. В этих областях, а иногда и на отдалении, наблюдается снижение церебрального метаболизма. Через 48 ч после начала заболевания начинается стадия реперфузии. На этой стадии наблюдается комбинация зон гипоперфузии с зонами гиперперфузии. Отмечается повышение метаболической активности в областях с ранее сниженным

метаболизмом. Выявлено, что гиперперфузия возникает в промежутке между 1-ми и 15-ми сутками от начала заболевания. Объем отека головного мозга, развивающегося в это время, коррелирует с выраженностью реперфузии тканей. Приблизительно через 14 сут после кровоизлияния церебральный кровоток приближается к нормальному, приобретая более гомогенный характер [29–32].

Анализ исходов показывает, что у пациентов в ясном сознании и оглушении лучшие исходы достигаются после операций, проведенных спустя 3 сут после кровоизлияния. Возможно, в ряде проспективных рандомизированных исследований не удалось установить различия в исходах при сравнении медикаментозного и хирургического лечения больных по причине того, что дизайн исследования предполагал проведение операций в течение первых 24–48 ч [5, 17–19].

Вместе с тем проведение ранних операций (в 1–3-и сутки) оправдано у пациентов, находящихся в тяжёлом состоянии, с угнетением сознания до сопора. Глубина угнетения сознания свидетельствует о развитии выраженной внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома, и у данной категории больных операция проводится по витальным показаниям. В то же время необходимо отметить, что у пациентов в сопоре проведение операции на 2–3-и сутки позволяло достичь лучших исходов, чем операции в 1-е сутки.

Значительную часть неблагоприятных исходов после ранних операций можно объяснить частым развитием рецидивов ВМГ, что согласуется с данными литературы [7, 17–19]. Помимо этого, в нашей выборке среди оперированных в 1-е сутки было больше больных с ВМГ > 50 см³, ВЖК, угнетением сознания. Однако при анализе исходов в подгруппах пациентов только в ясном сознании или только с ВМГ > 50 см³ были обнаружены закономерности, характерные для всей выборки в целом: лучшие функциональные исходы и более низкая послеоперационная летальность были достигнуты после отсроченных операций.

Заключение

Наше исследование показало, что проведение операции в 1-е сутки после ГИ является наименее благоприятным для удаления ВМГ: после операций наиболее часто возникали рецидивы ВМГ, летальность была наиболее высокой, благоприятных функциональных исходов удавалось достигать в редких наблюдениях. Вмешательство на 2–3-и сутки даёт лучшие исходы у пациентов с угнетением бодрствования до сопора. Выполнение операций спустя 3 сут даёт лучшие результаты у больных в ясном сознании и оглушении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Бузов С.А., Петриков С.С. Хирургия геморагического инсульта. М., 2012. 336 с.
2. Крылов В.В., Бузов С.А., Галанкина И.Е., Дашьян В.Г. Пункционная аспирация и локальный фибринолиз в хирургии внутримозговых кровоизлияний. М., 2009. 160 с.
3. Сарибекян А.С., Полякова Л.Н. Результаты хирургического лечения больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами пункционно-аспирационным способом в сочетании с локальным фибринолизом проурокиназой. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2003;(3):8–11.
4. Kanno T, Sano H, Shinomiya Y. et al. Role of surgery in hypertensive intracerebral hematoma. A comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. *J Neurosurg*. 1984;61(6):1091–1099. DOI: 10.3171/jns.1984.61.6.1091. PMID: 6502238.
5. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9457):387–397. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X. PMID: 15680453.
6. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397–408. Erratum in: *Lancet*. 2013;382(9890):396. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1. PMID: 23726393.
7. Morgenstern L.B., Frankowski R.F., Shedden P. et al. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology*. 1998; 51(5):1359–1363. DOI: 10.1212/wnl.51.5.1359. PMID: 9818860.
8. Pantazis G., Tsitsopoulos P., Mihas C. et al. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: a prospective randomized study. *Surg Neurol*. 2006;66(5):492–501. DOI: 10.1016/j.surneu.2006.05.054. PMID: 17084196.
9. Hattori N., Katayama Y., Maya Y., Gatherer A. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. *J Neurosurg*. 2004;101(3):417–420. DOI: 10.3171/jns.2004.101.3.0417. PMID: 15352598.
10. Starke R.M., Komotar R.J., Connolly E.S. A randomized clinical trial and meta-analysis of early surgery vs. initial conservative treatment in patients with spontaneous lobar intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2014;74(2):N11–N12. DOI: 10.1227/01.neu.0000442974.53712.26. PMID: 24435143.
11. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480–484. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5. PMID: 46957.
12. Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E. et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy to use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24(7):987–993. DOI: 10.1161/01.str.24.7.987. PMID: 8322400.
13. Graeb D.A., Robertson W.D., Lapointe J.S. et al. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology*. 1982;143(1):91–96. DOI: 10.1148/radiology.143.1.6977795. PMID: 6977795.
14. van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–607. DOI: 10.1161/01.str.19.5.604. PMID: 3363593.
15. Kaneko M., Tanaka K., Shimada T. et al. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg*. 1983;58(6):838–842. DOI: 10.3171/jns.1983.58.6.0838. PMID: 6854376.
16. Wang W.Z., Jiang B., Liu H.M. et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke*. 2009;4(1):11–16. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00239.x. PMID: 19236490.
17. Sirh S., Park H.R. Optimal surgical timing of aspiration for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2018;20(2):96–105. DOI: 10.7461/jcen.2018.20.2.96. PMID: 30370243.
18. Batjer H., Reisch J., Allen B. et al. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomised trial. *Arch Neurol*. 1990;47(10):1103–1106. DOI: 10.1001/archneur.1990.00530100071015. PMID: 2222242.
19. Teemstra O.P.M., Evers S.M.A.A., Lodder J. et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke*. 2003;34(4):968–974. DOI: 10.1161/01.STR.0000063367.52044.40. PMID: 12649510.
20. Lee K.R., Betz A.L., Keep R.F. et al. Intracerebral infusion of thrombin as a cause of brain edema. *J Neurosurg*. 1995;83(6):1045–1050. DOI: 10.3171/jns.1995.83.6.1045. PMID: 7490619.
21. Lee K.R., Colon G.P., Betz A.L. et al. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg*. 1996;84(1):91–96. DOI: 10.3171/jns.1996.84.1.0091. PMID: 8613842.
22. Lee K.R., Betz A.L., Kim S. et al. The role of the coagulation cascade in brain edema formation after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(4):396–401. DOI: 10.1007/BF01420301. PMID: 8738389.
23. Lee K.R., Kawai N., Kim S. et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow,

References

1. Krylov V.V., Dash'yan V.G., Burov S.A., Petrikov S.S. *Khirurgiya gemorracheskogo insul'ta* [Hemorrhagic stroke surgery]. Moscow, 2012. 336 p. (In Russ.)
2. Krylov V.V., Burov S.A., Galankina I.E., Dash'yan V.G. *Punktsionnaya aspiratsiya i lokal'nyy fibrinoliz v khirurgii vnutricherebnykh krovoizliyanii* [Puncture aspiration and local fibrinolysis in surgery of intracranial hemorrhage]. Moscow, 2009. 160 p. (In Russ.)
3. Saribekyan A.S., Polyakova L.N. Results of surgical treatment of patients with hypertensive intracerebral hematomas by the puncture-aspiration method in combination with local fibrinolysis by prourokinase. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2003;(3):8–11. (In Russ.)
4. Kanno T, Sano H, Shinomiya Y. et al. Role of surgery in hypertensive intracerebral hematoma. A comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. *J Neurosurg*. 1984;61(6):1091–1099. DOI: 10.3171/jns.1984.61.6.1091. PMID: 6502238.
5. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9457):387–397. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X. PMID: 15680453.
6. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397–408. Erratum in: *Lancet*. 2013;382(9890):396. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1. PMID: 23726393.
7. Morgenstern L.B., Frankowski R.F., Shedden P. et al. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology*. 1998; 51(5):1359–1363. DOI: 10.1212/wnl.51.5.1359. PMID: 9818860.
8. Pantazis G., Tsitsopoulos P., Mihas C. et al. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: a prospective randomized study. *Surg Neurol*. 2006;66(5):492–501. DOI: 10.1016/j.surneu.2006.05.054. PMID: 17084196.
9. Hattori N., Katayama Y., Maya Y., Gatherer A. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. *J Neurosurg*. 2004;101(3):417–420. DOI: 10.3171/jns.2004.101.3.0417. PMID: 15352598.
10. Starke R.M., Komotar R.J., Connolly E.S. A randomized clinical trial and meta-analysis of early surgery vs. initial conservative treatment in patients with spontaneous lobar intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2014;74(2):N11–N12. DOI: 10.1227/01.neu.0000442974.53712.26. PMID: 24435143.
11. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480–484. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5. PMID: 46957.
12. Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E. et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy to use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24(7):987–993. DOI: 10.1161/01.str.24.7.987. PMID: 8322400.
13. Graeb D.A., Robertson W.D., Lapointe J.S. et al. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology*. 1982;143(1):91–96. DOI: 10.1148/radiology.143.1.6977795. PMID: 6977795.
14. van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–607. DOI: 10.1161/01.str.19.5.604. PMID: 3363593.
15. Kaneko M., Tanaka K., Shimada T. et al. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg*. 1983;58(6):838–842. DOI: 10.3171/jns.1983.58.6.0838. PMID: 6854376.
16. Wang W.Z., Jiang B., Liu H.M. et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke*. 2009;4(1):11–16. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00239.x. PMID: 19236490.
17. Sirh S., Park H.R. Optimal surgical timing of aspiration for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2018;20(2):96–105. DOI: 10.7461/jcen.2018.20.2.96. PMID: 30370243.
18. Batjer H., Reisch J., Allen B. et al. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomised trial. *Arch Neurol*. 1990;47(10):1103–1106. DOI: 10.1001/archneur.1990.00530100071015. PMID: 2222242.
19. Teemstra O.P.M., Evers S.M.A.A., Lodder J. et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke*. 2003;34(4):968–974. DOI: 10.1161/01.STR.0000063367.52044.40. PMID: 12649510.
20. Lee K.R., Betz A.L., Keep R.F. et al. Intracerebral infusion of thrombin as a cause of brain edema. *J Neurosurg*. 1995;83(6):1045–1050. DOI: 10.3171/jns.1995.83.6.1045. PMID: 7490619.
21. Lee K.R., Colon G.P., Betz A.L. et al. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg*. 1996;84(1):91–96. DOI: 10.3171/jns.1996.84.1.0091. PMID: 8613842.
22. Lee K.R., Betz A.L., Kim S. et al. The role of the coagulation cascade in brain edema formation after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(4):396–401. DOI: 10.1007/BF01420301. PMID: 8738389.
23. Lee K.R., Kawai N., Kim S. et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow,

- blood–brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg.* 1997;86(2):272–278. DOI: 10.3171/jns.1997.86.2.0272. PMID: 9010429.
24. Luvizutto G.J., Monteiro T.A., Braga G. et al. Validation of the Scandinavian stroke scale in a multicultural population in Brazil. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2012;2(1):121–126. DOI: 10.1159/000345948. PMID: 23341824.
25. Lyke K.E., Obasanjo O.O., Williams M.A. et al. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):2028–2033. DOI: 10.1086/324492. PMID: 11712094.
26. Murthy J.M., Chowdary G.V., Murthy T.V. et al. Decompressive craniectomy with clot evacuation in large hemispheric hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;2(3):258–262. DOI: 10.1385/ncc:2:3:258. PMID: 16159072.
27. Колтовер А.Н., Верещагин Н.В., Людковская И.Г., Моргун В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1975. 256 с.
28. Таблицы для определения сроков давности инфарктов и кровоизлияний в головном мозге: пособие для врачей / под ред. Ю.А. Медведева. СПб., 1997. 17 с.
29. Qureshi A.I., Hanel R.A., Kirmani J.F. et al. Cerebral blood flow changes associated with intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2002;13(3):355–370. DOI: 10.1016/s1042-3680(02)00012-8. PMID: 12486925.
30. Butcher K.S., Baird T., MacGregor L. et al. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke.* 2004;35(8):1879–1885. DOI: 10.1161/01.STR.0000131807.54742.1a. PMID: 15178826.
31. Castro P., Azevedo E., Sorond F. Cerebral autoregulation in stroke. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(8):37. DOI: 10.1007/s11883-018-0739-5. PMID: 29785667.
32. Xiong L., Liu X., Shang T. et al. Impaired cerebral autoregulation: measurement and application to stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(6):520–531. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314385. PMID: 28536207.

Информация об авторах

- Дашьян Владимир Григорьевич — д.м.н., профессор каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; в.н.с. отделения нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-5847-9435
- Годков Иван Михайлович — к.м.н., с.н.с. отд. неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-8651-9986
- Прокопьев Леонид Владимирович — врач-нейрохирург ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия, orcid.org/0000-0001-5356-2478
- Гринь Андрей Анатольевич — д.м.н., главный нейрохирург Департамента здравоохранения Москвы, профессор каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; зав. научным отделом отд. нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-3515-8329
- Крылов Владимир Викторович — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; г.н.с. отд. неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-5256-0905

Вклад авторов. Дашьян В.Г. — концепция исследования, интерпретация полученных результатов, доработка текста рукописи; Годков И.М. — дизайн исследования, анализ результатов, написание текста статьи; Прокопьев Л.В. — ответственность за все аспекты работы, обеспечение корректности и целостности всех её частей; Гринь А.А., Крылов В.В. — ответственность за все аспекты работы, обеспечение корректности и целостности всех её частей, утверждение конечного варианта рукописи.

- blood–brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg.* 1997;86(2):272–278. DOI: 10.3171/jns.1997.86.2.0272. PMID: 9010429.
24. Luvizutto G.J., Monteiro T.A., Braga G. et al. Validation of the Scandinavian stroke scale in a multicultural population in Brazil. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2012;2(1):121–126. DOI: 10.1159/000345948. PMID: 23341824.
25. Lyke K.E., Obasanjo O.O., Williams M.A. et al. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):2028–2033. DOI: 10.1086/324492. PMID: 11712094.
26. Murthy J.M., Chowdary G.V., Murthy T.V. et al. Decompressive craniectomy with clot evacuation in large hemispheric hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;2(3):258–262. DOI: 10.1385/ncc:2:3:258. PMID: 16159072.
27. Koltover A.N., Vereshchagin N.V., Lyudkovskaya I.G., Morgunov V.A. *Patologicheskaya anatomiya narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya* [Pathological anatomy of disorders of cerebral circulation]. Moscow, 1975. 256 p. (In Russ.)
28. Medvedev Yu.A. (ed.) *Tablitsy dlya opredeleniya srokov давности infarktov i krovoizliyanii v golovnom mozge: posobie dlya vrachey* [Tables for determining the timing of heart attacks and hemorrhages in the brain: a guide for doctors]. St. Petersburg, 1997. 17 p. (In Russ.)
29. Qureshi A.I., Hanel R.A., Kirmani J.F. et al. Cerebral blood flow changes associated with intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2002;13(3):355–370. DOI: 10.1016/s1042-3680(02)00012-8. PMID: 12486925.
30. Butcher K.S., Baird T., MacGregor L. et al. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke.* 2004;35(8):1879–1885. DOI: 10.1161/01.STR.0000131807.54742.1a. PMID: 15178826.
31. Castro P., Azevedo E., Sorond F. Cerebral autoregulation in stroke. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(8):37. DOI: 10.1007/s11883-018-0739-5. PMID: 29785667.
32. Xiong L., Liu X., Shang T. et al. Impaired cerebral autoregulation: measurement and application to stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(6):520–531. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314385. PMID: 28536207.

Information about the authors

- Vladimir G. Dashyan — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurosurgery and neurocritical care, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry University, Moscow, Russia; leading researcher, Neurosurgical department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-5847-9435
- Ivan M. Godkov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Neurosurgical department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-8651-9986
- Leonid V. Prokopiev — neurosurgeon, Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, orcid.org/0000-0001-5356-2478
- Andrey A. Grin — D. Sci. (Med.), Professor, Chief neurosurgeon of the Moscow Healthcare Department, Department of neurosurgery and neurocritical care, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry University, Moscow, Russia; Head, Science division, Neurosurgical department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-3515-8329
- Vladimir V. Krylov — D. Sci. (Med.), Professor, Full member of RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of neurosurgery and neurocritical care, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry; chief researcher, Neurosurgical department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-5256-0905

Author contribution. Dashyan V.G. — research concept, interpretation of the results obtained, revision of the text of the manuscript; Godkov I.M. — research design, analysis of results, writing the text of the article; Prokopiev L.V. — responsibility for all aspects of the work, ensuring the correctness and integrity of all its parts; Grin A.A., Krylov V.V. — responsibility for all aspects of the work, ensuring the correctness and integrity of all its parts, approval of the final version of the manuscript.

Структурная фармакология ГАМК_A-рецепторов

А.В. Россохин, И.Н. Шаронова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), основной тормозный нейромедиатор в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих, активирует ионотропные рецепторы А типа (ГАМК_AР), обеспечивающие процессы быстрого торможения. ГАМК_AР являются основной мишенью для различных групп препаратов, широко используемых при лечении заболеваний ЦНС.

В обзоре представлены данные, позволяющие показать, как связаны физиологические эффекты, вызываемые активацией и модуляцией функций ГАМК_AР различными веществами (в том числе относящимися к лекарственным соединениям), со структурой рецептора и с взаимодействием этих веществ с конкретными модуляторными сайтами. Недавний прогресс в криоэлектронной микроскопии привёл к фундаментальным достижениям в понимании детальной организации и механизмов функционирования ГАМК_AР. Обзор основан как на современных структурных данных, полученных с помощью криоэлектронной микроскопии, так и на результатах исследований, выполненных при помощи биохимических и электрофизиологических методов, а также методов молекулярного моделирования.

Ключевые слова: ГАМК_A-рецептор; положительные аллостерические модуляторы; молекулярное моделирование; криоэлектронная микроскопия

Благодарность. Выполненные нами вычисления производились на базе центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

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: 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5. ФГБНУ НЦН. E-mail: alrossokhin@yahoo.com. Россохин А.В.

Для цитирования: Россохин А.В., Шаронова И.Н. Структурная фармакология ГАМК_A-рецепторов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(4): 44–53.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.5>

Поступила 01.09.2021 / Принята в печать 17.09.2021

Structural pharmacology of GABA_A receptors

Alexey V. Rossokhin, Irina N. Sharonova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Gamma-aminobutyric acid (GABA) is the main inhibitory neurotransmitter in the mammalian central nervous system (CNS), activating the inotropic type A receptors (GABA_A receptors) to provide fast inhibition. GABA_A receptors are the main target for various groups of drugs that are widely used in the treatment of CNS disorders.

This review examines the relationship between the physiological effects of GABA_A receptor activation and modulation by various substances (including medicinal compounds), the receptor's structure, and the interaction of these substances with specific modulatory sites. Recent advances in cryogenic electron microscopy have led to fundamental improvements in understanding the detailed organization and function of GABA_A receptors. This review is based on both the latest structural data obtained from cryogenic electron microscopy and the results of biochemistry and electrophysiology studies, as well as molecular modelling.

Keywords: GABA_A receptor; positive allosteric modulators; molecular modelling; cryogenic electron microscopy

Acknowledgements. Our calculations were performed at the Supercomputer Resource Sharing Centre of the Lomonosov Moscow State University.

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: 105064, Russia, Moscow, pereulok Obukha, 5. Research Center of Neurology. E-mail: alrossokhin@yahoo.com. Rossokhin A.V.

For citation: Rossokhin A.V., Sharonova I.N. [Structural pharmacology of GABA_A receptors]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2021; 15(4): 44–53. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.5>

Received 01.09.2021 / Accepted 17.09.2021

Введение

Быстрое торможение в ЦНС опосредуется активацией рецепторов γ -аминомасляной кислоты А типа (ГАМК_AР). Активация ГАМК_AР двумя молекулами агониста ГАМК переводит пору рецептора в открытое состояние, в котором обеспечивается энергетически оптимальный перенос ионов хлора внутрь клетки через гидрофобный барьер мембраны, что приводит к гиперполяризации мембраны и затрудняет генерацию нейронами потенциалов действия.

ГАМК_AР являются мишенью для большого числа как эндогенных, так и экзогенных модуляторов, регулирующих функции этих рецепторов, в том числе широко используемых в клинической практике. К таким модуляторам можно отнести химические соединения, принадлежащие к различным классам: антиконвульсанты, анксиолитики, общие анестетики, нейростероиды, конкурентные и неконкурентные антагонисты [1, 2].

Общие сведения о структуре ГАМК_AР

ГАМК_AР принадлежит к семейству цис-петельных лиганд-управляемых рецепторов, которые состоят из 5 субъединиц, симметрично (или псевдосимметрично) расположенных вокруг центральной оси и формирующих ион-проводящую пору. К этому семейству у позвоночных также относятся катион-проводящие никотиновый ацетилхолиновый и серотониновый рецепторы, анион-проводящий глициновый рецептор [3, 4].

Обнаружены 8 типов субъединиц: α 1–6, β 1–3, γ 1–3, ρ 1–3, ϵ , π , δ и θ , из которых может быть построен ГАМК_AР [5]. Наиболее часто в ЦНС встречаются ГАМК_AР, состоящие из двух α -, двух β - и одной γ - или δ -субъединицы [5, 6]. Рецепторы, содержащие γ -субъединицу, локализованы в постсинаптической мембране, где они опосредуют быстрые фазовые ответы, в то время как рецепторы, содержащие δ -субъединицу, локализованы вне синапсов и опосредуют медленные тонические токи. Синаптические и extrasинаптические рецепторы обладают различными биофизическими свойствами, включая кинетику десенситизации, а также проявляют различные фармакологические свойства [2, 5, 7].

В целом лиганд-управляемые рецепторы могут находиться в 3 основных функциональных состояниях: закрытом, открытом и десенситизированном. Закрытый рецептор не связан с агонистом и находится в непроводящем состоянии. В открытом агонист-связанном состоянии через пору рецептора свободно проходит ионный ток. В десенситизированном состоянии, несмотря на присутствие агониста, рецептор не проводит ионный ток и невосприимчив к новым стимулам.

В структуре ГАМК_AР можно выделить экстраклеточный и трансмембранный домены (ЭКД и ТМД соответственно) (рис. 1, А, В). ЭКД каждой субъединицы включает N-концевую α -спираль, за которой следуют 10 структур типа « β -тяж-петля- β -тяж», упакованных в β -сэндвич. ТМД состоит из 4 α -спиралей (M_1 – M_4) и различных по длине петель, соединяющих α -спиралей (рис. 1, В). Пору ГАМК_AР формирует 5 M_2 -сегментами различных субъединиц. Аминокислотный состав M_2 -спиралей определяет селективность и проводимость канала [8].

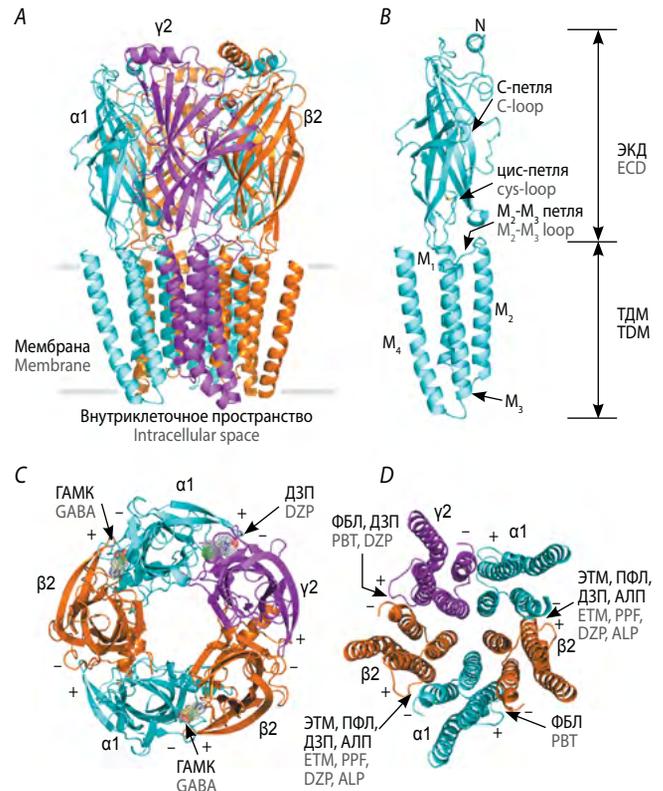


Рис. 1. Архитектура ГАМК_AР.

А — вид из плоскости мембраны на 2 : 2 : 1 α 1 β 2 γ 2-рецептор (6X3Z). Субъединицы выделены цветом и буквенным обозначением (α 1 — сине-зеленый, β 2 — оранжевый, γ 2 — пурпурный цвет). В — структура отдельной субъединицы. N и C — окончания аминокислотной цепи, С-петля и цис-петля ЭКД, M_1 – M_4 — трансмембранные спирали, M_2 – M_3 — петля ТМД.

С — вид из внутриклеточного пространства на ЭКД. Межсубъединичные интерфейсы выделены при помощи обозначений +/–. Показаны электронные плотности ГАМК и диазепама в β^+ / α^- и α^+ / γ^- -интерфейсах.

Д — вид из внеклеточного пространства на ТМД. Показаны трансмембранные межсубъединичные интерфейсы, в которых связываются положительные аллостерические модуляторы: β^+ / α^- — общие анестетики (этомидат — ЭТМ и пропофол — ПФЛ), бензодиазепины (диазепам — ДЗП), нейростероиды (аллопрегнанолон — АЛП); α^+ / β^- — барбитураты (фенбарбитал — ФБЛ); β^- / γ^- — барбитураты (ФБЛ), бензодиазепины (ДЗП).

Fig. 1. GABA_A receptor architecture.

A — view parallel to the membrane plane towards 2:2:1 α 1 β 2 γ 2 receptor (6X3Z). The subunits are marked with colours and letters (α 1 is blue-green, β 2 is orange, and γ 2 is magenta).

B — structure of a single subunit. N and C — amino acid chain terminals, ECD C-loop and cys-loop, M_1 – M_4 — transmembrane helices, M_2 – M_3 — TMD loop.

C — view from the intracellular space towards the ECD. Intersubunit interfaces are marked with +/–. The electronic densities of GABA and diazepam in β^+ / α^- and α^+ / γ^- interfaces are shown.

D — view from the extra space towards the TMD. Transmembrane intersubunit interfaces to which positive allosteric modulators bind are shown: β^+ / α^- — general anaesthetics (etomidate (ETM) and propofol (PPF)), benzodiazepines (diazepam (DZP)), neuroactive steroids (allopregnanolone (ALP)); α^+ / β^- — barbiturates (phenobarbital (PBT)); β^- / γ^- — barbiturates (PBT), benzodiazepines (DZP).

Каждая субъединица «соприкасается» с соседними субъединицами основной (+) и вспомогательной (–) сторонами. Система обозначений +/– используется для маркировки межсубъединичных интерфейсов рецептора. ГАМК_AР имеет два β^+ / α^- -интерфейса, и по одному α^+ / β^- , α^+ / γ^- и γ^- / β^- -интерфейсу (рис. 1, С, Д).

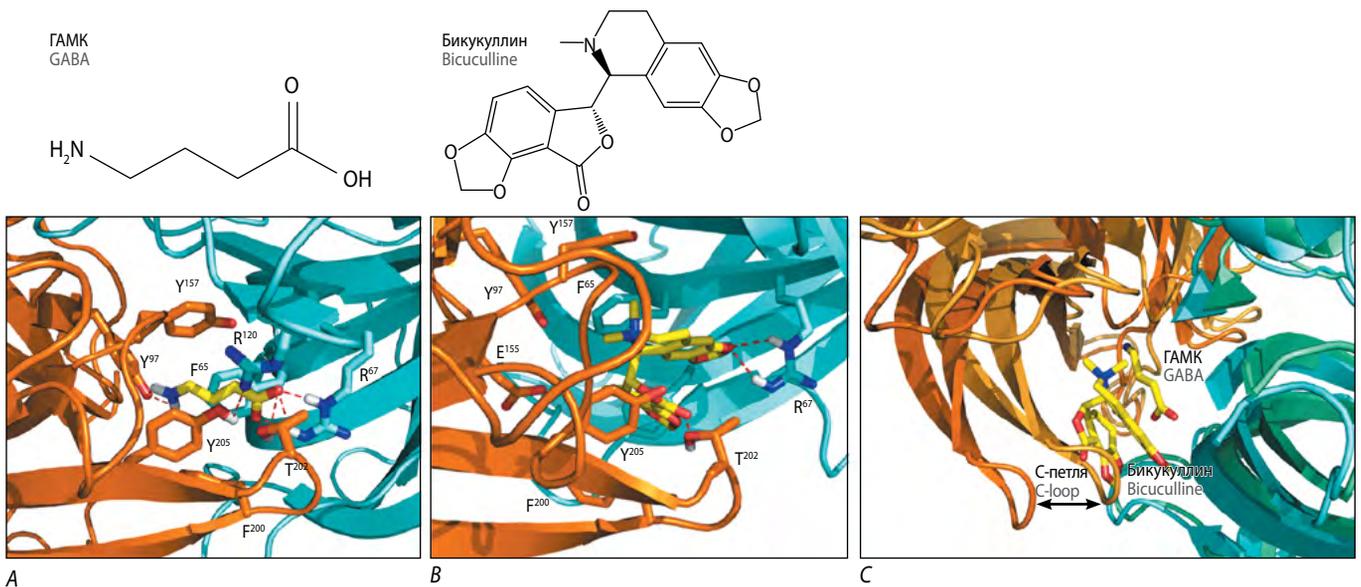


Рис. 2. Ортостерический сайт в ЭКД со связанными ГАМК (А) и конкурентным антагонистом бикукуллином (В).

Показаны боковые цепи остатков, вносящих наибольший вклад во взаимодействие с лигандом. Водородные связи и полярные контакты изображены красными пунктирными линиями. Показаны только полярные атомы водорода. С — наложение 2 крио-ЭМ-структур ГАМК_AP со связанными ГАМК (PDB ID 6X3Z) и бикукуллином (PDB ID 6X3S). ТМД и некоторые структурные элементы ЭКД $\alpha 1$ - и $\beta 2$ -субъединиц не показаны для ясности. Цветовое изображение субъединиц соответствует рис. 1, при этом на фрагменте С для структуры 6X3Z использован более светлый тон. Стрелка указывает на изменение конформации С-петли.

Fig. 2. Orthosteric site in the ECD with bound GABA (A) and the competitive antagonist bicuculline (B).

Side chains of the residues, which play the biggest role in ligand interaction, are demonstrated. Hydrogen bonds and polar contacts are shown as red dashed lines. Only the polar hydrogen atoms are shown.

C — overlay of the two cryo-EM structures: GABA_A receptor with bound GABA (PDB ID 6X3Z) and with bicuculline (PDB ID 6X3S). The TMD and some structural elements of the ECD $\alpha 1$ and $\beta 2$ subunits are not shown for clarity purposes. The subunit colours correspond to those in Fig. 1, but a lighter shade is used for the 6X3Z structure in the C fragment. The arrow indicates the change in the C-loop conformation.

Агонисты и модуляторы, связывающиеся в ЭКД ГАМК_AР

ГАМК и конкурентные антагонисты

ГАМК взаимодействуют с двумя структурно эквивалентными сайтами связывания, расположенными в β^+ / α^- -межсубъединичных интерфейсах ЭКД ГАМК_AР (рис. 1, С) [9, 10]. На рис. 2, А, В показаны фрагменты криоэлектронно-микроскопических (крио-ЭМ) структур $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -ГАМК_AР со связанными ГАМК (код Protein Data Bank (PDB ID) — 6X3Z) и конкурентным антагонистом бикукуллином (PDB ID 6X3S).

ГАМК связывается внутри так называемой «ароматической коробочки», формируемой боковыми цепями ароматических аминокислотных остатков Phe65 ($\alpha 1$, петля D) и Tyr97 ($\beta 2$, петля А), Tyr157 ($\beta 2$, петля В), Tyr205, Phe200 ($\beta 2$, петля С) (рис. 2, А). В сайте связывания формируются электростатические и катион- π взаимодействия между аминокислотной группой ГАМК и остатками $\beta 2$ -Tyr97 и Tyr205. Кроме того, карбоксильная группа ГАМК образует солевой мостик с Arg67 ($\alpha 1$, петля D) и водородную связь с Thr202 ($\beta 2$, петля С).

Таким образом, ГАМК координируется в основном за счёт гидрофильных взаимодействий в β^+ / α^- -интерфейсах ЭКД.

Несмотря на то что алкалоид растительного происхождения бикукуллин является значительно более крупной молекулой по сравнению с ГАМК, он также связывается в β^+ / α^- -интерфейсах ЭКД ГАМК_AР (рис. 2, В). При этом гидрофобная природа фталидного и изохинолинового колец бикукуллина определяет характер его взаимодействий с ароматическими остатками. Фталидное кольцо бикукуллина участвует в π -стэкинг-взаимодействиях с Phe200 ($\beta 2$,

петля С) и стабилизирует петлю С в более открытой конформации (рис. 2, С). Наложение двух структур — 6X3Z и 6X3S — показывает, что петля С в структуре 6X3S отогнута примерно на 4,5 Å по сравнению со структурой 6X3Z.

Важно отметить, что боковые цепи остатков Arg67 ($\alpha 1$, петля D) и Arg120 ($\alpha 1$, петля E), участвующих в связывании ГАМК и стабилизации открытого состояния рецептора, изменяют свою конформацию и поворачиваются от мембраны, чтобы сайт связывания вместил более крупный антагонист. Водородная связь между остатками Arg120 ($\alpha 1$, петля E) и Tyr205 ($\beta 2$, петля С), которая стабилизирует положение петли С в открытой конформации рецептора (рис. 2, А), разрушается при связывании бикукуллина.

Изменение положения петли С в бикукуллин-связанной структуре приводит к конформационным изменениям в β -сэндвиче (петли D, CYS, F) $\beta 2$ -субъединицы, которые влияют на репозиционирование петли M₂-M₃ ТМД (рис. 1, В), что в итоге приводит к изменению конформации (из открытой в закрытую) активационных ворот ГАМК_AР.

Агонисты и антагонисты бензодиазепинового сайта

Бензодиазепины (БЗД) представляют собой класс лекарственных препаратов, обладающих анксиолитическими, противосудорожными, седативными, снотворными и миорелаксантами свойствами. БЗД были введены в клиническое использование в 1960-х гг. и вскоре получили широкое распространение в качестве лекарств, назначаемых в терапевтических целях [1, 11]. Интересно, что ГАМК_AР сначала был выделен как бензодиазепиновый рецептор [12, 13].

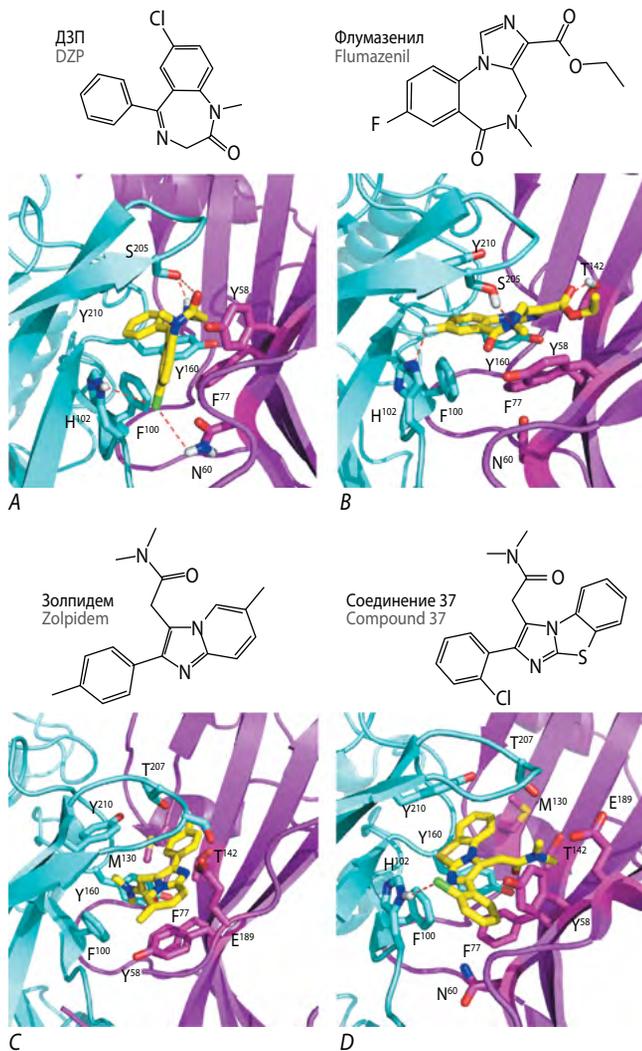


Рис. 3. Сайт связывания БЗД в α^+/γ^- -интерфейсе ЭКД. *A, B* — крио-ЭМ-структуры со связанными ДЗП (6X3X) и флумазенилом (6X3U). *C, D* — структурные модели связывания золпидема и тиазольного аналога имидазопиридинов (соединения 37) в α^+/γ^- -интерфейсе ЭКД. Обозначения в *A–D* соответствуют подписям к рис. 1 и 2.

Fig. 3. BZD binding site in the ECD α^+/γ^- interface. *A, B* — cryo-EM structures with bound DZP (6X3X) and flumazenil (6X3U). *C, D* — structural models of zolpidem and the thiazole analogue imidazopyridine (compound 37) binding in the ECD α^+/γ^- interface. Labels in *A–D* correspond to the terms in Fig. 1 and 2.

Эффективность БЗД варьирует среди ГАМК_AР различного субъединичного состава [14–16]. Рецепторы, содержащие $\alpha 1$ – 3 -, $\alpha 5$ - и $\gamma 1$ – 3 -субъединицы, формируют высокоаффинный сайт связывания БЗД [15]. Более того, с селективностью по α -субъединице связаны различные клинические эффекты этих препаратов: $\alpha 1$ -субъединица участвует в седативном и противосудорожном действии; $\alpha 2$ — в анксиолитическом; $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ - и $\alpha 5$ -субъединицы — в миорелаксантном; $\alpha 1$ - и $\alpha 5$ -субъединицы — в развитии амнезии и когнитивных нарушений [17, 18].

Структура БЗД сайта ГАМК_AР хорошо охарактеризована [10, 19]. В ЭКД ГАМК_AР в интерфейсе между α - и

γ -субъединицами находится высокоаффинный сайт связывания БЗД. Сайты связывания БЗД с более низким сродством обнаружены также в ТМД в интерфейсах между β - и α -, а также между β - и γ -субъединицами.

В PDB представлены крио-ЭМ-структуры $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ - и $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ -ГАМК_AР в комплексе с ГАМК и ДЗП: 6X3X и 6HUP соответственно [10, 19]. Конформации диазепама в α^+/γ^- -интерфейсе ЭКД хорошо совпадают в 6X3X и 6HUP структурах. Доступны также крио-ЭМ-структуры $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ -ГАМК_AР в комплексе с другим классическим БЗД алпразоламом (6HUU) и $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -ГАМК_AР в комплексе с антагонистом БЗД сайта флумазенилом (6X3U). БЗД сайт ГАМК_AР в α^+/γ^- -интерфейсе ЭКД со связанными диазепамом (6X3X) и флумазенилом (6X3U) показан на рис. 3, *A, B*.

Как и в ортостерическом сайте ГАМК (рис. 2, *A*), в сайте связывания БЗД важную роль играют ароматические остатки Phe100, His102, Tyr160, Tyr210 $\alpha 1$ -субъединицы и Tyr58, Phe77 $\gamma 2$ -субъединицы (рис. 3, *A*). Атом хлора ДЗП является акцептором водородной связи, образуемой с остатками His102 ($\alpha 1$) и Asn60 ($\gamma 2$). Также ДЗП выступает одновременно и донором, и акцептором водородной связи с Ser205, расположенным на изгибе С-петли $\alpha 1$ -субъединицы (рис. 3, *A*). Интересно, что His102 представлен в $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ - и $\alpha 5$ -, но не в $\alpha 4$ - и $\alpha 6$ -субъединицах [15]. В последних 2 субъединицах эквивалентную позицию занимает аргинин, боковая цепь которого стерически препятствует связыванию классических БЗД [17, 20].

Антагонист БЗД-сайта флумазенил демонстрирует кардинально отличную от ДЗП моду связывания (рис. 3, *A, B*). Флумазенил имеет плоскую конформацию и связывается глубже относительно остатка $\gamma 2$ Asn60, определяющего нижнюю границу БЗД-сайта. Вероятно, это связано с наличием дополнительной водородной связи с Thr142 ($\gamma 2$) [19].

Классические БЗД аллостерически стабилизируют молекулу ГАМК в ортостерическом сайте связывания [10, 21, 22]. Флумазенил конкурирует с БЗД за общий сайт связывания, однако, взаимодействуя преимущественно с остатками $\alpha 1$ -субъединицы, вызывает антагонистический эффект. J.J. Kim с соавт., изучая крио-ЭМ-структуры ГАМК_AР в комплексе с ГАМК (PDB ID 6X3Z), ГАМК+ДЗП (6X3X) и ГАМК+флумазенил (6X3U), определили, что конформация 6X3X-рецептора наиболее стабильна [10, 23]. Анализ 6X3U-структуры в комплексе с использованием метода молекулярной динамики показал, что связывание флумазенила в α^+/γ^- -интерфейсе ЭКД дестабилизирует как ЭКД, так и ТМД $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -ГАМК_AР [10]. Последнее хорошо согласуется с использованием флумазенила в клинике при передозировке как ДЗП, так и пропофола или изофлурана (связываются исключительно в ТМД) [24].

Помимо классических БЗД, α^+/γ^- -интерфейс ЭКД является сайтом связывания также для имидазопиридинов, которые оказывают минимальное негативное влияние на когнитивные и психомоторные функции, а также вызывают меньшее привыкание у пациентов [25]. Золпидем принадлежит к соединениям этого класса и широко применяется как снотворное средство. В отличие от ДЗП золпидем обладает наибольшим сродством к ГАМК_AР, содержащим $\alpha 1$ -субъединицу, более низким сродством к $\alpha 2$ - и $\alpha 3$ -содержащим рецепторам и практически не взаимодействует с $\alpha 5$ -ГАМК_AР [14, 26].

Поскольку на сегодняшний день не существует крио-ЭМ- или рентгеновской структуры ГАМК_AР в комплексе с золпидемом, мы использовали методику молекулярного моделирования для построения структурной модели связывания этого вещества. При помощи метода Монте-Карло минимизации [27] энергии и компьютерной программы ZMM [28–33] мы осуществили докинг и нашли энергетически оптимальную конформацию золпидема в БЗД-сайте связывания $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -ГАМК_AР (рис. 3, С) [34]. Наша модель предсказывает, что золпидем взаимодействует с остатками петель E (Met130) и F (Glu189) $\gamma 2$ -субъединицы, с которыми практически не взаимодействуют классические БЗД (рис. 3, А–С). Важность остатков Met130 и Glu189 для связывания золпидема была ранее установлена в мутационных экспериментах [35, 36].

В настоящее время ведётся активный поиск новых классов модуляторов БЗД-сайта ГАМК_AР, ориентированный на получение высокоактивных, малотоксичных соединений с минимальными побочными эффектами. В рамках этого направления исследований были сконструированы и испытаны в экспериментах по вытеснению меченого флуниотразапама, а также в электрофизиологических экспериментах тиазолные аналоги имидазопиридинов [34]. В результате этой работы были выделены соединения-лидеры, обладающие наибольшей потенцирующей активностью. На рис. 3, D показана структурная модель связывания в α^+/γ^- -интерфейсе ЭКД соединения-лидера 37, полученная нами при помощи метода Монте-Карло минимизации. Интересно отметить, что соединение 37, как и ДЗП, взаимодействует с остатками His102 ($\alpha 1$) и Asn60 ($\gamma 2$) (рис. 3, А, D), а также с остатками Met130, Thr142 и Glu189 $\gamma 2$ -субъединицы, характерными для связывания золпидема (рис. 3, С, D).

Потенциация ГАМК_AР через межсубъединичные трансмембранные интерфейсы

Общие анестетики и барбитураты

Барбитураты начали применяться в медицинской практике ещё в начале XX в. в качестве успокаивающих и снотворных средств, однако в настоящее время их применение ограничено из-за высокой вероятности случайной передозировки, возникновения привыкания и лекарственной зависимости [37, 38]. ФБЛ является противоэпилептическим лекарственным средством, общие анестетики (ЭТМ и ПФЛ) используются в медицинской практике в качестве анестезирующих средств [37, 39].

Общие анестетики и барбитураты являются положительными аллостерическими модуляторами (ПАМ) ГАМК_AР. В низких концентрациях они усиливают вызванные ГАМК токи [40–43], а в высоких концентрациях способны в отсутствие агониста активировать ГАМК_AР [38, 44, 45]. Эксперименты по фотохимическому мечению [46–49], с использованием SCAMP-метода [48, 50, 51] и по направленному мутагенезу [52–55] показали, что сайты связывания этих веществ находятся в межсубъединичных интерфейсах ТМД.

Для облегчения сравнения различных субъединиц в области ТМД используется единая система обозначения остатков [56]. Высококонсервативные остатки Arg в N-терминальной части M₂-спирали принимаются за пози-

M1		-22'	
GABAAR_α1	FHLKRKIGYFVIQTYLPCIMTVILSVQVSWLNR		275
GABAAR_γ2	FDLRRMGYFTIQTYIPCTLIVLWSVSWWINK		298
GABAAR_β2	FKLKRNIQYFILQTYMPSLITILSWVSWWINY		268
GABAAR_β3	FRLKRNIQYFILQTYMPSLITILSWVSWWINY		269
GlyR_α3	FHLERQMGYYLIQMYIPSLILVILSWVSWWINM		279
GlyR_α1	FHLERQMGYYLIQMYIPSLILVILSWVSWWINM		274
M2		0' 9'	
GABAA_α1	ESVPARTVFGVTTVLTMTTSLISARNSLPKVAY		309
GABAA_γ2	DAVPARTSLGITTTLTMTTSLIARSLPKVSY		331
GABAA_β2	DASAARVALGITTTLTMTTINTHLRETLPKIPY		301
GABAA_β3	DASAARVALGITTTLTMTTINTHLRETLPKIPY		302
GlyR_α3	DAAPARVALGITTTLTMTTQSSGSRASLPKVS		312
GlyR_α1	DAAPARVGLGITTTLTMTTQSSGSRASLPKVS		303
M3		36' 39'	
GABAAR_α1	ATAMDWFIACVAFVFSALIEFATVNYFTK		338
GABAAR_γ2	VTAMDLFVSVCFIFVFSALVEYGLHYFVS		361
GABAAR_β2	VKAIDMYLMGCFVVFVFMALLEALVNYIFF		331
GABAAR_β3	VKAIDMYLMGCFVVFVFMALLEALVNYIFF		332
GlyR_α3	VKAIDIWMAVCLLFFVFSALLEAYAVNFVSR		342
GlyR_α1	VKAIDIWMAVCLLFFVFSALLEAYAVNFVSR		337

Рис. 3. Выравнивание аминокислотных последовательностей M₁–M₃-сегментов различных субъединиц ГАМК_AР и глицинового рецептора. Последовательности взяты из базы данных UniProt с идентификационными номерами ГАМК_A α1 P14867, ГАМК_A β2 P47870, ГАМК_A β3 P28472, ГАМК_A γ2 P18507, GlyR α1 O93430, GlyR α3 O75311. Выравнивание произведено относительно высококонсервативных остатков Arg в цитоплазматической части M₂-спирали (0'). Цифры справа обозначают номер последнего остатка в последовательности.

Fig. 4. Alignment of the amino acid sequences of the M₁–M₃ segments in the various subunits of the GABA_A receptor and glycine receptor. The sequences are taken from the UniProt database with the identification numbers GABA_A α1 P14867, GABA_A β2 P47870, GABA_A β3 P28472, GABA_A γ2 P18507, GlyR α1 O93430 and GlyR α3 O75311. The alignment was performed relative to the highly-conserved Arg residues in the cytoplasmic part of the M₂ helices (0'). The numbers on the right indicate the number of the last residue in the sequence.

цию 0'. Далее при движении в направлении внеклеточного вестибюля канала происходит увеличение номера остатка на единицу, или уменьшение — при движении в противоположном направлении (рис. 4).

В M₁-сегменте в позиции 22' различных субъединиц циспептильных рецепторов (рис. 4) находится высококонсервативный остаток Pro, выше которого образуется короткий отрезок π-спирали. В ней каждый остаток связан водородной связью не с 4-м, как в α-спирали, а с 5-м по ходу спирали остатком. В результате у M₁-спирали образуется изгиб, который расширяет проход из липидного бислоя в трансмембранный интерфейс в верхней (экстраклеточной) части ТМД (рис. 5, А–D). Таким образом, у ГАМК_AР образуются 5 гомологичных полостей, в которых могут связываться небольшие молекулы ПАМ. Недавно были опубликованы крио-ЭМ-структуры $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -ГАМК_AР в комплексе с ЭТМ (6X3V), ПФЛ (6X3T) и ФБЛ (6X3W) [10]. ЭТМ и ПФЛ обнаружены в β^+/α^- , а ФБЛ — в γ^+/β^- и α^+/β^- -трансмембранных интерфейсах.

Связывание ЭТМ исключительно в β^+/α^- -интерфейсе подтверждается экспериментальными исследованиями [46, 52, 57]. В сайте связывания фенильное кольцо ЭТМ ориентировано в сторону ЭКД, метильная и имидазольная группы — к оси канала, а этиловый эфир — в сторону липидного бислоя (рис. 5, А). Электростатические взаимодействия формируются между амидным азотом боковой цепи

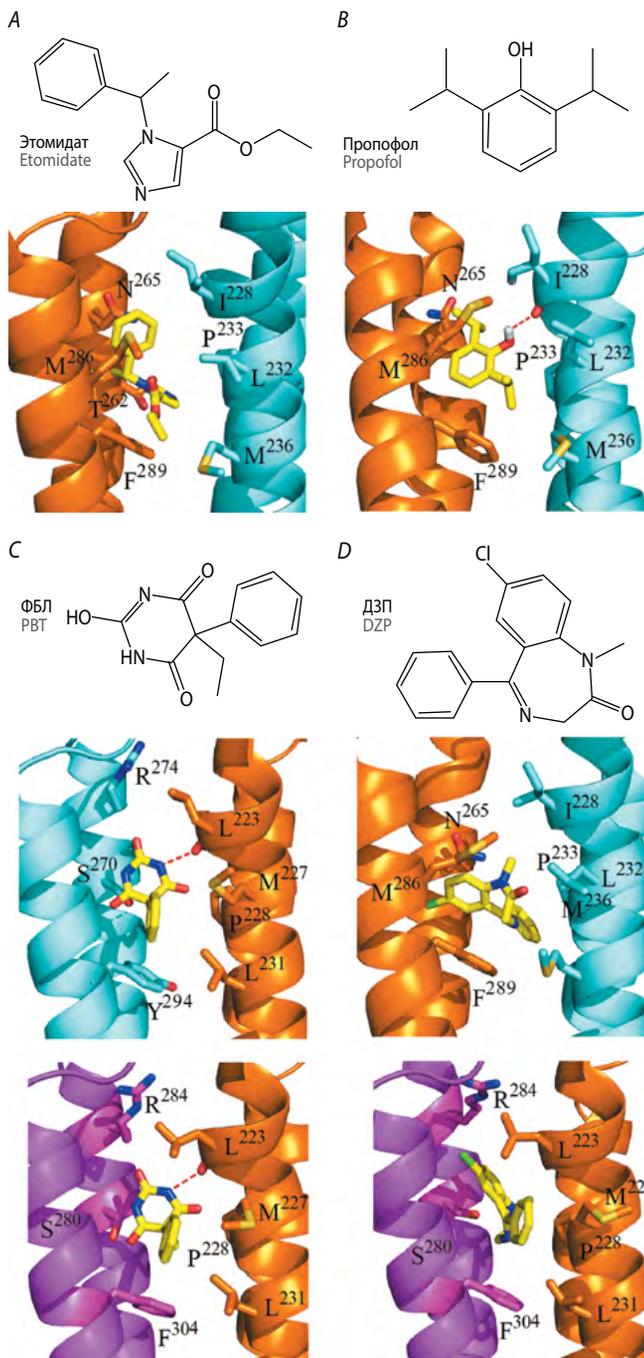


Рис. 5. Связывание внутривенных анестетиков в ТМД.
A, B — ЭТМ (6X3V) и ПФЛ (6X3T) в β^+/α^- -интерфейсе.
C — сайты связывания ФБЛ (6X3V) в α^+/β^- - (вверху) и β^-/γ^+ - (внизу) интерфейсах.
D — сайты связывания ДЗП (6X3X) в β^+/α^- - (вверху) и β^-/γ^+ - (внизу) интерфейсах.
 В *A–D* показаны только фрагменты $M_1–M_3$ -спиралей. Обозначения в *A–D* соответствуют подписям к рис. 1 и 2.

Fig. 5. Intravenous anaesthetic binding in the TMD.
A, B — ETM (6X3V) and PPF (6X3T) in the β^+/α^- interface.
C — binding sites of PBT (6X3V) in the α^+/β^- (top) and the β^-/γ^+ (bottom) interfaces.
D — binding sites of DZP (6X3X) in the β^+/α^- (top) and the β^-/γ^+ (bottom) interfaces.
A–D show only fragments of the $M_1–M_3$ helices. Labels in *A–D* correspond to the terms in Fig. 1 and 2.

остатка β_2 -Asn265 (15') и π -электронами фенильного кольца ЭТМ. С остатком β_2 -Asn15' связана специфичность потенцирующего эффекта ЭТМ по отношению к рецептору, содержащим $\beta_2/3$ -субъединицу. Мутация Asn15'Ser (гомологичный остаток в β_1 -субъединице) значительно снижала, а Asn15'Met полностью устраняла потенцирующее действие ЭТМ [52]. Сильные ван-дер-Ваальсовы взаимодействия формируются с гидрофобными остатками M_3 -спирали β_2 -Phe289 (39'), Met286 (36') и M_1 -спирали α_1 -Met236 (-19'), Pro233 (-22').

Данные биохимических исследований указывают, что ПФЛ с различной аффинностью может связываться не только в β^+/α^- , но также в α^+/β^- и γ^+/β^- -интерфейсах ГАМК_AР [48, 58]. Однако в крио-ЭМ-структуре 6X3T связывание ПФЛ было обнаружено только в β^+/α^- -интерфейсах [10]. ПФЛ формирует ван-дер-Ваальсовы контакты с гидрофобными остатками M_3 -спирали β_2 -Phe289 (39'), Met286 (36'), а также M_1 -спирали α_1 -Pro233 (-22'), Leu232 (-23'), Ile228 (-27'). ПФЛ образует водородную связь с атомом кислорода основной цепи остатка α_1 -Ile228 (-27') (рис. 5, *B*). В отличие от ЭТМ, ПФЛ не формирует электростатических контактов с β_2 -Asn15', а мутация последнего на Ser слабо влияла на его эффективность [59]. Однако мыши с внедрённой мутацией β_3 -Asn15'Met были нечувствительны к иммобилизирующему действию ПФЛ [60].

ФБЛ, в отличие от ЭТМ и ПФЛ, связывается в γ^+/β^- и α^+/β^- -трансмембранных интерфейсах (рис. 5, *C*). Моды связывания ФБЛ в двух различных интерфейсах полностью совпадают, кольцо барбитуровой кислоты глубоко заходит в интерфейс, а фенильное кольцо направлено от оси канала. Сайт связывания ФБЛ гомологичен сайтам ЭТМ и ПФЛ и находится на уровне остатка M_2 15'. ФБЛ стабилизирован в сайте связывания в основном за счёт ван-дер-Ваальсовых взаимодействий с гидрофобными остатками обеих субъединиц и формирует водородную связь с атомом кислорода основной цепи остатка -27' β_2 -Leu223 (рис. 5, *C*). Гомологами остатка β_2 - M_2 -Asn15' являются Ser270 в α_1 -субъединице и Ser280 в γ_2 -субъединице. Структурные модели связывания ФБЛ в γ^+/β^- и α^+/β^- -интерфейсах предсказывают, что замещение Ser на Asn в позиции 15' приведёт к стерическому конфликту с ФБЛ.

Общие анестетики и барбитураты сходным образом влияют на кинетику ГАМК-токов. Аппликация ЭТМ, ПФЛ и ФБЛ приводила к увеличению длительности ГАМКергических постсинаптических токов за счёт увеличения постоянной времени деактивации рецептора [44, 61, 62]. Исследования одиночных ГАМК_AР показали, что эти вещества не изменяют проводимость канала, но увеличивают вероятность перехода в открытое состояние [42, 61, 63, 64].

Все рассмотренные крио-ЭМ-структуры (6X3V, 6X3T и 6X3W) соответствуют десенситизированному состоянию ГАМК_AР. Они характеризуются значительным сужением поры на уровне десенситизационных ворот (диаметр кольца -2' не превышает 3,3 Å) и значительным расширением поры (от 7,2 до 10,6 Å) на уровне активационных ворот за счёт поворота боковых цепей остатков Leu9' от оси поры. Таким образом, можно предположить, что связывание внутривенных анестетиков в трансмембранных интерфейсах влияет на геометрию M_2 -спиралей и способствует переходу активационных ворот рецептора к более открытой конформации.

Бензодиазепины

Наряду с высокоаффинным сайтом связывания ДЗП в α^+/γ^- -интерфейсе ЭКД были предсказаны низкоаффинные сайты связывания в ТМД ГАМК_AР [65]. В недавно опубликованных крио-ЭМ-структурах $\alpha 1\beta 2\gamma 2-$ (6НУР) и $\alpha 1\beta 2\gamma 2-$ (6Х3Х) ГАМК_AР сайты связывания ДЗП были обнаружены в β^+/α^- [19] и в β^+/α^- и γ^+/β^- -межсубъединичных интерфейсах [10] соответственно. Сайт связывания ДЗП в β^+/α^- -интерфейсе перекрывается с сайтами связывания общих анестетиков, а сайт связывания в γ^+/β^- -интерфейсе перекрывается с одним из сайтов связывания барбитуратов.

Моды связывания ДЗП в структурах 6НУР и 6Х3Х в β^+/α^- -межсубъединичных интерфейсах полностью совпадают, фенильное кольцо направлено к оси поры, бензольное кольцо частично заходит в интерфейс между М₂- и М₃-спиралями β -субъединицы (рис. 5, D). В сайте связывания ДЗП стабилизирован в основном за счёт гидрофобных взаимодействий с остатками $\beta 2/3$ -М₃ Phe289 (39'), Met286 (36') и $\alpha 1$ -М₁ Pro233 (-22'), Leu232 (-23'), Met236 (-19'). Интересно, что ДЗП в γ^+/β^- -интерфейсе является энантиомером по отношению к его положению в β^+/α^- -интерфейсе. ДЗП связывается выше остатка $\gamma 2$ -Ser280 (15'), фенильное кольцо направлено от оси поры и взаимодействует с остатками $\gamma 2$ -М₃ Phe304 (39') и $\beta 2$ -М₁ Pro228 (-22'), а бензольное кольцо располагается рядом с М₂-спиралью $\gamma 2$ -субъединицы (рис. 5, D).

Связывание ДЗП с 4 сайтами (1 в ЭКД и 3 в ТМД) делает открытое состояние ГАМК_AР более стабильным. J.J. Kim с соавт. [10] установили, что структура ГАМК_AР 6Х3Х (+ ГАМК, + 4ДЗП) стабильнее структуры 6Х3Z (+ ГАМК) и намного более стабильна, чем структура 6Х3U (+ ГАМК + флумазенил).

Интересно, что ни биохимические исследования, ни крио-ЭМ не показали возможности связывания ПАМ в α^+/γ^- -трансмембранном межсубъединичном интерфейсе. Этот интерфейс в литературе шуточно прозвали orphan site (сирота). Предполагается, что он занят или блокирован молекулами липидов [10].

Нейроактивные стероиды

Нейростероиды представляют собой стероидные гормоны, которые синтезируются в центральной и периферической нервной системе либо *de novo* из холестерина, либо путём метаболизма предшественников, переносимых кровью непосредственно в нервной ткани [66]. Нейростероиды являются эффективными модуляторами как синаптических, так и экстраинаптических ГАМК_AР [67, 68]. Различные нейростероиды могут оказывать как потенцирующее, так и ингибирующее действие на ГАМК_AР. Мы ограничимся в этом обзоре обсуждением механизмов действия потенцирующих нейростероидов ввиду их важности для медицинской практики.

Интерес к терапевтическим свойствам потенцирующих нейростероидов связан с возможностью их использования в качестве анестетиков, противосудорожных препаратов и для лечения некоторых неврологических и психиатрических заболеваний [69]. В последние десятилетия некоторые синтетические нейростероиды были введены в терапевтическую практику [70], а в 2019 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медика-

ментов (США) одобрило использование в клинической практике нейростероида АЛП для лечения посттравматической депрессии [71].

АЛП является эндогенным ПАМ ГАМК_AР. АЛП потенцировал вызванные ГАМК токи в культурах нейронов гиппокампа и спинного мозга крысы [72, 73] и при этом усиливал связывание агониста ГАМК_AР ³Н-мусцимола и агониста сайта БЗД ³Н-флунитрапеама [40, 72]. Интересно, что относительно высокие концентрации (>100 нМ) нейростероидов могут непосредственно активировать ГАМК_AР в отсутствие ГАМК [67, 72].

Экспериментальные данные указывают на то, что сайт связывания нейростероидов отличается от сайтов связывания ГАМК, общих анестетиков, барбитуратов и БЗД. Эффекты, вызываемые барбитуратами и нейростероидами на связывание ³Н-мусцимола или ³Н-флунитрапеама, являются аддитивными [40, 73]. G.D. Li с соавт. показали, что АЛП усиливает, а не подавляет фотохимическое мечение ГАМК_AР ³Н-азидомидатом [74]. Фотохимическое мечение гомо-олигомерного $\beta 3$ -ГАМК_AР при помощи 6-азипрегна-нолона выявило остаток М₃-сегмента Phe301 (51'), который расположен на 4 витка спирали ниже остатка Met36', участвующего в связывании ЭТМ [75].

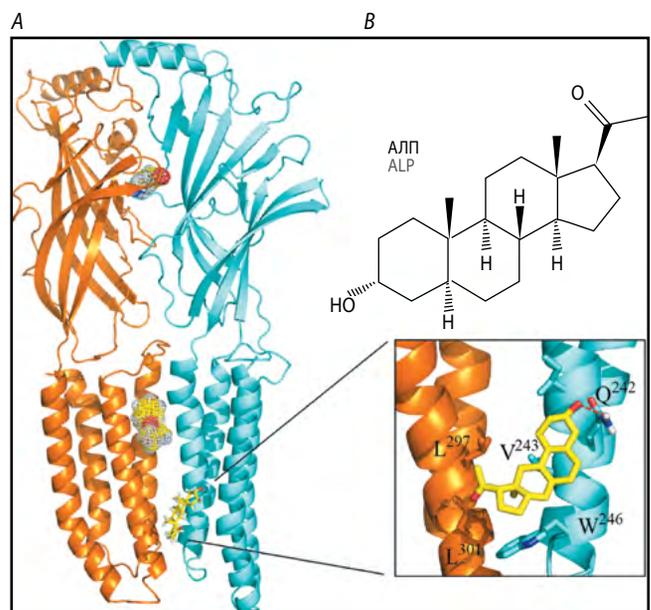


Рис. 6. Связывание нейростероида АЛП в β^+/α^- -трансмембранном межсубъединичном интерфейсе.

А — полноразмерный β^+/α^- -межсубъединичный интерфейс модели открытого $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -ГАМК_AР, построенной по гомологии с $\alpha 1$ -глициновым рецептором (ЗЖЕ). Показано место связывания АЛП и электронные плотности, соответствующие ГАМК (ЭКД) и ЭТМ (ТМД).

В — сайт связывания АЛП в укрупнённом виде. Показаны фрагменты М₁-М₃-спиралей ТМД.

Обозначения в А, В соответствуют подписям к рис. 1 и 2.

Fig. 6. Binding of the neuroactive steroid ALP in the β^+/α^- transmembrane intersubunit interface.

A — a full size β^+/α^- intersubunit interface of an open $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -GABA_A receptor model, based on homology with the $\alpha 1$ glycine receptor (ЗЖЕ). The ALP binding site and the electron densities corresponding to GABA (ECD) and ETM (TMD) are shown.

B — ALP binding site, magnified. Fragments of TMD M₁-M₃ helices are shown.

Labels in A and B correspond to the terms in Fig. 1 and 2.

В 2017 г. были опубликованы рентгеновские структуры химерных гомо-олигомерных $\beta 3$ - $\alpha 5$ -ГАМК_AР и GLIC- $\alpha 1$ -ГАМК_AР в связанном с нейростероидами АЛП и тетрагидродезоксикортикостероном состоянии [76, 77]. В обоих рецепторах место связывания нейростероидов оказалось в цитоплазматической части β^+ / α^- -трансмембранного интерфейса. Основываясь на этих данных, при помощи метода Монте-Карло минимизации мы построили структурную модель связывания АЛП в $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ -ГАМК_AР. Наша модель предсказывает, что АЛП связывается между М₁- и М₃-спиралями в β^+ / α^- -межсубъединичном интерфейсе ТМД, формирует водородную связь с остатком $\alpha 1$ -M₁ Gln242 (-13'), а также образует сильные ван-дер-Ваальсовы связи с гидрофобными остатками $\alpha 1$ -M₁-Trp246 (-9'), Val243 (-14'), Ile239 (-16') и $\beta 2$ -M₃ Leu297 (47'), Leu301 (51') (рис. 6, А, В).

Как и БЗД, нейростероиды увеличивают частоту открываний одиночных каналов, а также, подобно внутривенным анестетикам, увеличивают длительность открытого состояния канала [68, 78]. Кроме того, нейростероиды увеличивают время спада ГАМКергических постсинаптических токов [79]. Поскольку АЛП связывается и взаимодействует с М₁- и М₃-сегментами в районе десенситизационных ворот ГАМК_AР [80–82], можно предположить смещение равновесия в кинетике перехода рецептора из открытого в десенситизированное состояние в сторону открытой конформации, что должно приводить к увеличению времени жизни канала в открытом состоянии.

Список источников / References

1. Sieghart W. Allosteric modulation of GABA_A receptors via multiple drug-binding sites. *Adv Pharmacol* 2015;72:53–96. DOI: 10.1016/bs.apha.2014.10.002. PMID: 25600367.
2. Olsen R.W. GABA_A receptor: positive and negative allosteric modulators. *Neuropharmacology* 2018;136(Pt A):10–22. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.036. PMID: 29407219.
3. Hille B. *Ionic channels of excitable membrane*. 3rd ed. Massachusetts, 2001.
4. Nemezc A., Prevost M.S., Menny A. et al. Emerging molecular mechanisms of signal transduction in pentameric ligand-gated ion channels. *Neuron* 2016;90(3):452–470. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.03.032. PMID: 27151638.
5. Sieghart W. Structure, pharmacology, and function of GABA_A receptor subtypes. *Adv Pharmacol* 2006;54:231–263. DOI: 10.1016/s1054-3589(06)54010-4. PMID: 17175817.
6. Hevers W., Luddens H. The diversity of GABA_A receptors. *Pharmacological and electrophysiological properties of GABA_A channel subtypes*. *Mol Neurobiol* 1998;18(1):35–86. DOI: 10.1007/BF02741459. PMID: 9824848.
7. Mortensen M., Patel B., Smart T.G. GABA Potency at GABA_A receptors found in synaptic and extrasynaptic zones. *Front Cell Neurosci*. 2011;6:1. DOI: 10.3389/fncel.2012.00001. PMID: 22319471.
8. Keramidas A., Moorhouse A.J., Schofield P.R. et al. Ligand-gated ion channels: mechanisms underlying ion selectivity. *Prog Biophys Mol Biol*. 2004;86(2):161–204. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2003.09.002. PMID: 15288758.
9. Laverty D., Desai R., Uchanski T. et al. Cryo-EM structure of the human $\alpha 5\beta\gamma$ GABA_A receptor in a lipid bilayer. *Nature*. 2019;565(7740):516–520. DOI: 10.1038/s41586-018-0833-4. PMID: 30602789.
10. Kim J.J., Gharpure A., Teng J. et al. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature*. 2020. 585(7824):303–308. DOI: 10.1038/s41586-020-2654-5. PMID: 32879488.
11. Sternbach L.H. The benzodiazepine story. *J Med Chem*. 1979;22(1):1–7. DOI: 10.1021/jm00187a001. PMID: 34039.
12. Sigel E., Mamalaki C., Eric A.B. Isolation of a GABA receptor from bovine brain using a benzodiazepine affinity column. *FEBS Lett*. 1982;147(1):45–48. DOI: 10.1016/0014-5793(82)81008-9. PMID: 6291997.
13. Sigel E., Stephenson F.A., Mamalaki C. et al. A gamma-aminobutyric acid/benzodiazepine receptor complex of bovine cerebral cortex. *J Biol Chem*. 1983;258(11):6965–6971. PMID: 6304068.
14. Sieghart W., Savic M.M. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVI: GABA_A receptor subtype- and function-selective ligands: key issues in translation to humans. *Pharmacol Rev*. 2018;70(4):836–878. DOI: 10.1124/pr.117.014449. PMID: 30275042.

Закключение

Ионотропные ГАМК_AР являются основной мишенью для различных групп препаратов, которые действуют как общие анестетики, анксиолитики и антиконвульсанты. Механизмы модуляции ГАМК_AР этими соединениями, локализация мест их связывания на рецепторе и вызываемые ими физиологические эффекты продолжают оставаться предметом многочисленных исследований.

В обзоре рассмотрены последние достижения в понимании структуры, функций и фармакологии ГАМК_AР, современные данные о молекулярных механизмах и локализации мест связывания таких клинически значимых препаратов, как БЗД, общие анестетики, барбитураты, нейростероиды и др. Представленные данные иллюстрируют, как эти фармакологические соединения взаимодействуют с ГАМК_AР, модулируя его конформацию и функцию. Молекулярные взаимодействия и последующие фармакологические эффекты, вызываемые этими веществами, сложные из-за структурной гетерогенности ГАМК_AР и существования многочисленных аллостерически взаимосвязанных сайтов. Выявление и характеристика различных сайтов связывания на ГАМК_AР позволяет получить важную информацию для разработки фармацевтических препаратов, которые могут быть использованы для лечения широкого спектра неврологических заболеваний и психических расстройств.

15. Sigel E., Ernst M. The benzodiazepine binding sites of GABA_A receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2018;39(7):659–671. DOI: 10.1016/j.tips.2018.03.006. PMID: 29716746.
16. Castellano D., Shepard R.D., Lu W. Looking for novelty in an “old” receptor: recent advances toward our understanding of GABA_ARs and their implications in receptor pharmacology. *Front Neurosci*. 2020;14:616298. DOI: 10.3389/fnins.2020.616298. PMID: 33519367.
17. Tan K.R., Rudolph U., Luscher C. Hooked on benzodiazepines: GABA_A receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci*. 2011;34(4):188–197. DOI: 10.1016/j.tins.2011.01.004. PMID: 21353710.
18. Jacob T.C. Neurobiology and therapeutic potential of alpha5-GABA Type A receptors. *Front Mol Neurosci*. 2019;12:179. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00179. PMID: 31396049.
19. Masiulis S., Desai R., Uchanski T. et al. GABA_A receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology. *Nature*. 2019;565(7740):454–459. DOI: 10.1038/s41586-018-0832-5. PMID: 30602790.
20. Wieland H.A., Luddens H., Seeburg P. A single histidine in GABA_A receptors is essential for benzodiazepine agonist binding. *J Biol Chem*. 1992;267(3):1426–1429. PMID: 1346133.
21. Baur R., Sigel E. Benzodiazepines affect channel opening of GABA_A receptors induced by either agonist binding site. *Mol Pharmacol*. 2005;67(4):1005–1008. DOI: 10.1124/mol.104.008151. PMID: 15657366.
22. Campo-Soria C., Chang Y., Weiss D.S. Mechanism of action of benzodiazepines on GABA_A receptors. *Br J Pharmacol*. 2006;148(7):984–990. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706796. PMID: 16783415.
23. Kim J.J., Hibbs R.E. Direct structural insights into GABA_A receptor pharmacology. *Trends Biochem Sci*. 2021;46(6):502–517. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.01.011. PMID: 33674151.
24. Safavynia S.A., Keating G., Speigel I. et al. Effects of gamma-aminobutyric acid type A receptor modulation by flumazenil on emergence from general anesthesia. *Anesthesiology*. 2016;125(1):147–158. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001134. PMID: 27111534.
25. Sanger D.J. The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs*. 2004;18(Suppl 1):9–15; discussion 41, 43–15. DOI: 10.2165/00023210-200418001-00004. PMID: 15291009.
26. Hanson S.M., Morlock E.V., Satyshur K.A. et al. Structural requirements for eszopiclone and zolpidem binding to the gamma-aminobutyric acid type-A (GABA_A) receptor are different. *J Med Chem*. 2008;51(22):7243–7252. DOI: 10.1021/jm800889m. PMID: 18973287.

27. Li Z., Scheraga H.A. Monte Carlo-minimization approach to the multiple-minima problem in protein folding. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(19):6611–6615. DOI: 10.1073/pnas.84.19.6611. PMID: 3477791.
28. Zhorov B.S. Vector method for calculating derivatives of energy of atom-atom interactions of complex molecules according to generalized coordinates. *J Struct Chem*. 1981; 22:4–8.
29. Rossokhin A., Teodorescu G., Grissmer S. et al. Interaction of d-tubocurarine with potassium channels: molecular modeling and ligand binding. *Mol Pharmacol*. 2006;69(4):1356–1365. DOI: 10.1124/mol.105.017970. PMID: 16391240.
30. Garden D.P., Zhorov B.S. Docking flexible ligands in proteins with a solvent exposure- and distance-dependent dielectric function. *J Comput Aided Mol Des*. 2010;24(2):91–105. DOI: 10.1007/s10822-009-9317-9. PMID: 20119653.
31. Rossokhin A., Dreker T., Grissmer S. et al. Why does the inner-helix mutation A413C double the stoichiometry of Kv1.3 channel block by emopamil but not by verapamil? *Mol Pharmacol*. 2011;79(4):681–691. DOI: 10.1124/mol.110.068031. PMID: 21220411.
32. Rossokhin A. V., Sharonova I. N., Dvorzhak A. et al. The mechanisms of potentiation and inhibition of GABA_A receptors by non-steroidal anti-inflammatory drugs, mefenamic and niflumic acids. *Neuropharmacology*. 2019;160:107795. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107795. PMID: 31560908.
33. Rossokhin A. The general anesthetic etomidate and fenamate mefenamic acid oppositely affect GABA_A and GlyR: a structural explanation. *Eur Biophys J*. 2020;49(7):591–607. DOI: 10.1007/s00249-020-01464-7. PMID: 32940715.
34. Tikhonova T. A., Rassokhina I. V., Kondrakhin E. A. et al. Development of 1,3-thiazole analogues of imidazopyridines as potent positive allosteric modulators of GABA_A receptors. *Bioorg Chem*. 2020;94:103334. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103334. PMID: 31711764.
35. Buhr A., Sigel E. A point mutation in the gamma2 subunit of gamma-aminobutyric acid type A receptors results in altered benzodiazepine binding site specificity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(16):8824–8829. DOI: 10.1073/pnas.94.16.8824. PMID: 9238062.
36. Sancar F., Ericksen S.S., Kucken A.M. et al. Structural determinants for high-affinity zolpidem binding to GABA-A receptors. *Mol Pharmacol*. 2007;71(1):38–46. DOI: 10.1124/mol.106.029595. PMID: 17012619.
37. Franks N.P. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol*. 2006; 147(Suppl 1):S72–S81. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706441. PMID: 16402123.
38. Löscher W., Rogawski M.A. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*. 2012;53(Suppl 8):12–25. DOI: 10.1111/epi.12025. PMID: 23205959.
39. Forman S. A. Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology*. 2011;114(3):695–707. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181ff72b5. PMID: 21263301.
40. Peters J.A., Kirkness E.F., Callachan H. et al. Modulation of the GABA_A receptor by depressant barbiturates and pregnane steroids. *Br J Pharmacol*. 1988;94(4):1257–1269. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1988.tb11646.x. PMID: 2850060.
41. Hales T.G., Lambert J.J. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *Br J Pharmacol*. 1991;104(3):619–628. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb12479.x. PMID: 1665745.
42. Yang J., Uchida I. Mechanisms of etomidate potentiation of GABA_A receptor-gated currents in cultured postnatal hippocampal neurons. *Neuroscience*. 1996;73(1):69–78. DOI: 10.1016/0306-4522(96)00018-8. PMID: 8783230.
43. Krasowski M.D. Contradicting a unitary theory of general anesthetic action: a history of three compounds from 1901 to 2001. *Bull. Anesth. Hist*. 2003;21(3):1–24. PMID: 17494361. DOI: 10.1016/s1522-8649(03)50031-2.
44. Zhang Z.X., Lü H., Dong X.P. et al. Kinetics of etomidate actions on GABA_A receptors in the rat spinal dorsal horn neurons. *Brain Res*. 2002;953(1–2):93–100. DOI: 10.1016/s0006-8993(02)03274-2. PMID: 12384242.
45. Ruesch D., Neumann E., Wulf H. et al. An allosteric coagonist model for propofol effects on alpha1beta2gamma2L gamma-aminobutyric acid type A receptors. *Anesthesiology*. 2012;116(1):47–55. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823d0c36. PMID: 22104494.
46. Li G.D., Chiara D.C., Sawyer G.W. et al. Identification of a GABA_A receptor anesthetic binding site at subunit interfaces by photolabeling with an etomidate analog. *J Neurosci*. 2006;26(45):11599–11605. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3467-06.2006. PMID: 17093081.
47. Chiara D.C., Dostalova Z., Jayakar S.S. et al. Mapping general anesthetic binding site(s) in human $\alpha_3\beta_3$ gamma-aminobutyric acid type A receptors with [³H]TDBzI-etomidate, a photoreactive etomidate analogue. *Biochemistry*. 2012;51(4):836–847. DOI: 10.1021/bi201772m. PMID: 22243422.
48. Forman S.A., Miller K.W. Mapping general anesthetic sites in heteromeric γ -aminobutyric acid type A receptors reveals a potential for targeting receptor subtypes. *Anesth Analg*. 2016;123(5):1263–1273. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001368. PMID: 27167687.
49. Jayakar S.S., Zhou X., Chiara D.C. et al. Identifying drugs that bind selectively to intersubunit general anesthetic sites in the $\alpha_3\beta_3$ GABA_A R transmembrane domain. *Mol Pharmacol*. 2019;95(6):615–628. DOI: 10.1124/mol.118.114975. PMID: 30952799.
50. Bali M., Akabas M.H. Defining the propofol binding site location on the GABA_A receptor. *Mol Pharmacol*. 2004;65(1):68–76. DOI: 10.1124/mol.65.1.68. PMID: 14722223.
51. Stewart D.S., Hotta M., Li G.D. et al. Cysteine substitutions define etomidate binding and gating linkages in the alpha-M1 domain of gamma-aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors. *J Biol Chem*. 2013;288(42):30373–30386. DOI: 10.1074/jbc.M113.494583. PMID: 24009076.
52. Belelli D., Lambert J.J., Peters J.A. et al. The interaction of the general anesthetic etomidate with the gamma-aminobutyric acid type A receptor is influenced by a single amino acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(20):11031–11036. DOI: 10.1073/pnas.94.20.11031. PMID: 9380754.
53. Krasowska M.D., Nishikawac K., Nikolaeva N. et al. Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABA_A receptor β subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology*. 2001;41(8):952–964. DOI: 10.1016/s0028-3908(01)00141-1. PMID: 11747900.
54. Siegwart R., Krahenbuhl K., Lambert S. et al. Mutational analysis of molecular requirements for the actions of general anaesthetics at the gamma-aminobutyric acidA receptor subtype, alpha1beta2gamma2. *BMC Pharmacol*. 2003;3:13. DOI: 10.1186/1471-2210-3-13. PMID: 14613517.
55. Stewart D., Desai R., Cheng Q. et al. Tryptophan mutations at azi-etomidate photo-incorporation sites on alpha1 or beta2 subunits enhance GABA_A receptor gating and reduce etomidate modulation. *Mol Pharmacol*. 2008;74(6):1687–1695. DOI: 10.1124/mol.108.050500. PMID: 18805938.
56. Miller C. Genetic manipulation of ion channels: a new approach to structure and mechanism. *Neuron*. 1989;2(3):1195–1205. DOI: 10.1016/0896-6273(89)90304-8. PMID: 2483110.
57. Siegwart R., Jurd R., Rudolph U. Molecular determinants for the action of general anaesthetics at recombinant alpha2beta3gamma2 gamma-aminobutyric acid A receptors. *J Neurochem*. 2002;80(1):140–148. DOI: 10.1046/j.0022-3042.2001.00682.x. PMID: 11796752.
58. Eaton M.M., Germann A.L., Arora R. et al. Multiple non-equivalent interfaces mediate direct activation of GABA_A receptors by propofol. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(7):772–780. DOI: 10.2174/1570159x14666160202121319. PMID: 26830963.
59. Reynolds D.S., Rosahl T.W., Cirone J. et al. Sedation and anesthesia mediated by distinct GABA_A receptor isoforms. *J Neurosci*. 2003;23(24):8608–8617. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-24-08608.2003. PMID: 13679430.
60. Jurd R., Arras M., Lambert S. et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA_A receptor beta3 subunit. *FASEB J*. 2003;17(2):250–252. DOI: 10.1096/fj.02-0611he. PMID: 12475885.
61. Orser B.A., Wang L.Y., Pennefather P.S. et al. Propofol modulates activation and desensitization of GABA_A receptors in cultured murine hippocampal neurons. *J Neurosci*. 1994;14(12):7747–7760. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.14-12-07747.1994. PMID: 7996209.
62. Mathers D.A., Wan X., Puil E. Barbiturate activation and modulation of GABA_A receptors in neocortex. *Neuropharmacology*. 2007;52(4):1160–1168. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.12.004. PMID: 17289092.
63. Parker I., Gundersen C.B., Mileti R. Actions of pentobarbital on rat brain receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J Neurosci*. 1986;6(8):2290–2297. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.06-08-02290.1986. PMID: 2875136.
64. Kitamura A., Sato R., Marszalec W. et al. Halothane and propofol modulation of gamma-aminobutyric acidA receptor single-channel currents. *Anesth Analg*. 2004;99(2):409–415. DOI: 10.1213/01.ANE.0000131969.46439.71. PMID: 15271715.
65. Walters R.J., Hadley S.H., Morris K.D. et al. Benzodiazepines act on GABA_A receptors via two distinct and separable mechanisms. *Nat Neurosci*. 2000;3(12):1274–1281. DOI: 10.1038/81800. PMID: 11100148.
66. Baulieu E.E. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res*. 1997;52:1–32. PMID: 9238846.
67. Belelli D., Lambert J.J. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA_A receptor. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):565–575. DOI: 10.1038/nrn1703. PMID: 15959466.
68. Belelli D., Hogenkamp D., Gee K.W. et al. Realising the therapeutic potential of neuroactive steroid modulators of the GABA_A receptor. *Neurobiol Stress*. 2020;12:100207. DOI: 10.1016/j.yjnstr.2019.100207. PMID: 32435660.
69. Reddy D.S., Estes W.A. Clinical potential of neurosteroids for CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(7):543–561. DOI: 10.1016/j.tips.2016.04.003. PMID: 27156439.
70. Reddy D.S. Pharmacology of endogenous neuroactive steroids. *Crit Rev Neurobiol*. 2003;15(3–4):197–234. DOI: 10.1615/critrevneurobiol.v15.i34.20. PMID: 15248811.
71. Zorumski C.F., Paul S.M., Covey D.F. et al. Neurosteroids as novel anti-depressants and anxiolytics: GABA_A receptors and beyond. *Neurobiol Stress*. 2019;11:100196. DOI: 10.1016/j.yjnstr.2019.100196. PMID: 31649968.
72. Majewska M.D., Harrison N.L., Schwartz R.D. et al. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*. 1986;232(4753):1004–1007. DOI: 10.1126/science.2422758. PMID: 2422758.
73. Turner D.M., Ransom R.W., Yang J.S.J. et al. Steroid anesthetics and naturally-occurring analogs modulate the gamma-aminobutyric acid receptor complex at a site distinct from barbiturates. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;248(3):960–966. PMID: 2539464.

74. Li G.D., Chiara D.C., Cohen J.B. et al. Neurosteroids allosterically modulate binding of the anesthetic etomidate to gamma-aminobutyric acid type A receptors. *J Biol Chem.* 2009;284(18):11771–11775. DOI: 10.1074/jbc.C900016200. PMID: 19282280.
75. Chen Z.W., Manion B., Townsend R.R. et al. Neurosteroid analog photolabeling of a site in the third transmembrane domain of the beta3 subunit of the GABA_A receptor. *Mol Pharmacol.* 2012;82(3):408–419. DOI: 10.1124/mol.112.078410. PMID: 22648971.
76. Lavery D., Thomas P., Field M. et al. Crystal structures of a GABA_A-receptor chimera reveal new endogenous neurosteroid-binding sites. *Nat Struct Mol Biol.* 2017;24(11):977–985. DOI: 10.1038/nsmb.3477. PMID: 28967882.
77. Miller P.S., Scott S., Masiulis S. et al. Structural basis for GABA_A receptor potentiation by neurosteroids. *Nat Struct Mol Biol.* 2017;24(11):986–992. DOI: 10.1038/nsmb.3484. PMID: 28991263.

78. Twyman R.E., Macdonald R.L. Neurosteroid regulation of GABA_A receptor single-channel kinetic properties of mouse spinal cord neurons in culture. *J Physiol.* 1992;456:215–245. DOI: 10.1113/jphysiol.1992.sp019334. PMID: 1338096.
79. Lambert J.J., Belelli D., Peden D.R. et al. Neurosteroid modulation of GABA_A receptors. *Prog Neurobiol.* 2003;71(1):67–80. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2003.09.001. PMID: 14611869.
80. Gielen M., Thomas P., Smart T.G. The desensitization gate of inhibitory Cys-loop receptors. *Nat Commun.* 2015;6:6829. DOI: 10.1038/ncomms7829. PMID: 25891813.
81. Rossokhin A.V., Zhorov B.S. Side chain flexibility and the pore dimensions in the GABAA receptor. *J Comput Aided Mol Des.* 2016;30(7):559–567. DOI: 10.1007/s10822-016-9929-9. PMID: 27460059.
82. Rossokhin A.V. Homology modeling of the transmembrane domain of the GABA_A receptor. *Biophysics.* 2017;62(5):708–716. DOI: 10.1134/s0006350917050190.

Информация об авторах

Россохин Алексей Владимирович — к.ф.-м.н., в.н.с. лаб. функциональной синаптологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-7024-7461

Шаронова Ирина Николаевна — д.б.н., в.н.с. лаб. функциональной синаптологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-9955-1870

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

Alexey V. Rossokhin — Cand. Sci. (Phys.-Math.), leading researcher, Laboratory of functional synaptology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-7024-7461

Irina N. Sharonova — D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of functional synaptology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-9955-1870

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.

Качество алгоритмов искусственного интеллекта для выявления признаков рассеянного склероза на магнитно-резонансных томограммах (систематический обзор)

Г.Н. Черняева¹, С.П. Морозов¹, А.В. Владимирский^{1,2}

¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

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

Выполнен систематический обзор литературы с целью обобщения данных о точности и результативности применения алгоритмов искусственного интеллекта для выявления рассеянного склероза по результатам магнитно-резонансной томографии. В обзор включены 39 статей, авторами которых предложено большое количество соответствующих алгоритмов и математических моделей. Однако оценка качества таких разработок ограничена ретроспективным тестированием на повторяющихся наборах данных. Практически полностью отсутствуют результаты клинической апробации, нет проспективных независимых научных исследований точности и применимости. Довольно высокие уровни основных метрик (коэффициенты сходства, чувствительность, специфичность — 75–85%) нивелируются методическими ошибками при формировании исходных наборов данных, отсутствием валидации на независимых данных. В силу малых объёмов выборок и методических дефектов оценки точности результаты подавляющего большинства статей не отвечают критериям доказательности. В наиболее качественных, с методической точки зрения, исследованиях достигнута чувствительность алгоритмов 51,6–77,0%, значение коэффициента Дайса–Сёрнсена — 53,5–56,0%. Значение невысоки, но они свидетельствуют о потенциальной реализуемости задачи автоматизированного выявления признаков рассеянного склероза на магнитно-резонансных томограммах. Для дальнейшего развития автоматизированного анализа требуется разработка клинических сценариев применения, формирование методологии тестирования, проведение проспективных клинических апробаций.

Ключевые слова: рассеянный склероз; искусственный интеллект; машинное обучение; магнитно-резонансная томография

Благодарность. Авторы выражают благодарность к.м.н. Кремневой Елене Игоревне, старшему научному сотруднику ФГБНУ «Научный центр неврологии», за консультации при подготовке статьи.

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: 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1. ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы». E-mail: a.vladimirsky@nrcmr.ru. Владимирский А.В.

Для цитирования: Черняева Г.Н., Морозов С.П., Владимирский А.В. Качество алгоритмов искусственного интеллекта для выявления признаков рассеянного склероза на магнитно-резонансных томограммах (систематический обзор). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(4): 54–65.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.6>

Поступила 07.05.2020 / Принята в печать 16.02.2021

The quality of artificial intelligence algorithms for identifying manifestations of multiple sclerosis on magnetic resonance imaging (systematic review)

Galina N. Chernyaeva¹, Sergey P. Morozov¹, Anton V. Vladzimirsky^{1,2}

¹Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia;

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

A systematic review was undertaken to summarize the data regarding accuracy and effectiveness of artificial intelligence algorithms for identifying MRI manifestations of multiple sclerosis. The review included 39 papers, whose authors put forth a multitude of corresponding algorithms and mathematical models. However, quality assessment of these developments was limited by retrospective testing on repeat data sets. Clinical test results were almost entirely absent, and there were

no prospective independent studies of accuracy and applicability. The relatively high values obtained for the main measures (similarity, sensitivity and specificity coefficients, which were 75–85%) were offset by the methodological errors when creating the baseline data sets, and lack of validation using independent data. Due to small sample sizes and methodological errors when measuring the result accuracy, most of the studies did not meet the criteria for evidence-based research. Studies with the highest methodological quality had algorithms that achieved a sensitivity of 51.6–77.0%, with a S resen–Dice coefficient of 53.5–56.0%. These numbers are not high, but they indicate that automatic identification of multiple sclerosis manifestations on magnetic resonance imaging may be achievable. Further development of computer-aided analysis requires the creation of clinical use scenarios and testing methodology, and prospective clinical testing.

Keywords: multiple sclerosis; artificial intelligence; machine learning; magnetic resonance imaging

Acknowledgements. The authors are grateful to Elena I. Kremneva, Candidate of Medical Sciences and Senior Researcher at the Neurology Research Centre, for her advice during the preparation of this article.

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: 127051, Moscow, Petrovka Str., 24, bld. 1. Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department. E-mail: a.vladimirsky@npcmr.ru. Vladzymyrsky A.V.

For citation: Chernyaeva G.N., Morozov S.P., Vladzymyrsky A.V. [The quality of artificial intelligence algorithms for identifying manifestations of multiple sclerosis on magnetic resonance imaging (systematic review)]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(4): 55–65. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.6>

Received 07.05.2020 / Accepted 16.02.2021

Введение

Среди хронической патологии центральной нервной системы особое место занимает рассеянный склероз (РС) — неизлечимое, аутоиммунное и нейродегенеративное заболевание, являющееся одной из основных причин стойкой утраты трудоспособности у лиц молодого возраста. В последнее время отмечается глобальный рост распространённости РС [1–3]. Далеко не последнюю роль в увеличении выявляемости РС играет интенсивное развитие диагностической нейровизуализации. Во многих странах Европы, Юго-Восточной Азии, Северной Америки наблюдается прогрессивный рост оснащённости систем здравоохранения компьютерными и магнитно-резонансными томографами с параллельным увеличением числа исследований. Однако количество диагностических процедур не всегда коррелирует с качеством диагностики. Ряд авторов полагает, что увеличение распространённости РС ошибочно и обусловлено гипердиагностикой этого состояния в 10–31% случаев [4–6]. Опубликованные протипированными авторами данные свидетельствуют о низком качестве диагностики РС на первичном уровне здравоохранения, причём эта ситуация носит глобальный характер. Гипердиагностика приводит к бессмысленному, высокочувствительному лечению, психологическим расстройствам, стигматизации. А гиподиагностика, наоборот, задерживает начало специфической терапии, приближает инвалидизацию, ухудшает прогноз. В связи с этим поиск путей повышения качества и точности диагностики РС на первичном уровне медицинской помощи является актуальной задачей.

С учётом уровня развития цифровых технологий представляется потенциально возможным применять алгоритмы искусственного интеллекта (ИИ) для автоматизированного анализа медицинской информации и поддержки принятия решений врачами-радиологами [7].

Предварительный анализ литературы позволил установить, что разработки в сфере ИИ для диагностики РС ведутся с 1990-х гг. [8–14]: предлагались различные ма-

тематические модели и методы анализа данных, однако валидация этих разработок практически полностью отсутствовала, а стандартные метрики точности не публиковались. Период исследования проблемы с 1990-х до 2010-х гг. внёс вклад в развитие математики и компьютерных наук, но не медицины.

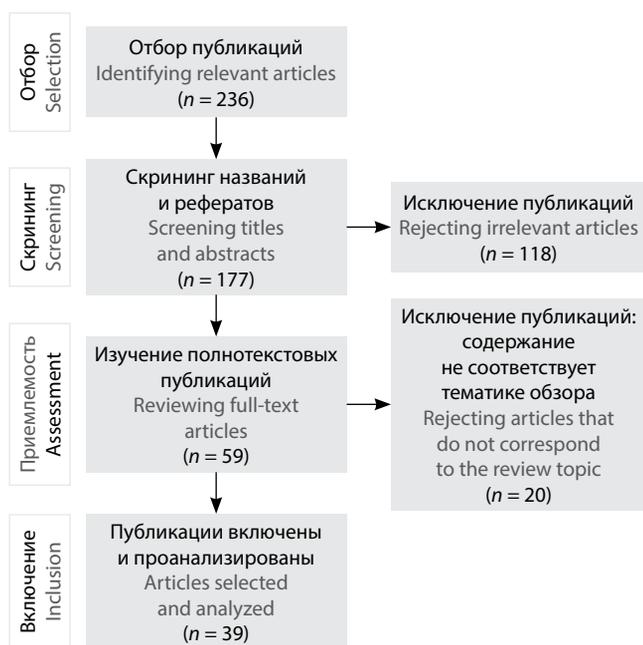
Позднее для скрининга и прогнозирования течения болезни предлагались:

1. Алгоритмы обработки естественного языка для анализа медицинской документации (истории болезни, результаты лабораторных исследований, антропологические и демографические данные и пр.) [15–18]. Во всех указанных работах авторы заявляли о хороших результатах, но независимого тестирования, масштабирования и клинической апробации этих разработок не проводилось. Иногда такие разработки дополнялись средствами анализа магнитно-резонансных изображений, что обеспечивало чувствительность и специфичность метода на уровне 71% и 68% соответственно [19].
2. Алгоритмы анализа результатов электроэнцефалографии [20–22]. С точки зрения автоматизации, это направление является бесперспективным, т.к. электроэнцефалография не позволяет провести диагностику РС в соответствии с критериями McDonald. Лидирующим методом, безусловно, является магнитно-резонансная томография (МРТ).
3. Алгоритмы анализа результатов МРТ посредством различных математических методов, в основном нейронных сетей. Именно это направление представляется наиболее перспективным и требующим углубленного изучения.

Цель исследования — систематизировать данные о точности и результативности применения алгоритмов ИИ для диагностики РС по результатам МРТ.

Материалы и методы

Выполнен систематический обзор с описанием по методологии «PRISMA» [23].



Стратегия отбора публикаций для систематического обзора.

Article selection process for the systematic review.

Поиск публикаций проводился на двух языках (русском и английском) с использованием ресурсов Научной электронной библиотеки РФ (www.elibrary.ru), Национальной медицинской библиотеки США (www.pubmed.org), коллекции препринтов Корнеллского университета, Итака, США (www.arxiv.org).

Поисковые запросы на английском языке включали термины (медицинские предметные заголовки (Medical Subject Headings — MeSH): «multiple sclerosis», «artificial intelligence», «machine learning». Поисковые запросы на русском языке включали термины: «рассеянный склероз», «искусственный интеллект», «автоматизированный анализ», «машинное обучение».

Стратегия поиска представлена на рисунке. Обзор актуален по состоянию на 01.04.2020.

Критерии включения публикации:

- 1) соответствие теме систематического обзора;
- 2) оригинальное исследование (дизайн диагностического исследования);
- 3) статья в рецензируемом журнале, серии рецензируемых сборников, препринт;
- 4) в обучающий дата-сет включены результаты обследования пациентов исключительно с РС и лиц без патологии головного мозга;
- 5) алгоритм проводит анализ только результатов МРТ головного мозга (сегментация структур, выявление очагов);
- 6) приведены объективные данные о валидации, диагностической точности, иных метриках эффективности алгоритмов;
- 7) для объективизации диагностической точности использованы стандартные метрики (чувствительность, специфичность, площадь под характеристической кривой, коэффициент Дайса—Сёренсена).

Далее из каждой публикации были извлечены необходимые данные:

- имя автора, год публикации;
- цель, дизайн исследования;
- данные о наборе данных (дата-сете), методике проведения МРТ;
- результат оценки точности и эффективности;
- общие результаты.

Перечисленные сведения были систематизированы и проанализированы.

Результаты и обсуждение

В обзор были включены 39 статей и препринтов. Подавляющая их часть представляет собой детальное описание математических аспектов разработки алгоритмов (моделей) для автоматизированного выявления признаков РС на МРТ; при этом процесс и результаты оценки точности приводятся крайне лаконично. Нами не выявлено ни одного исследования, в котором алгоритм применялся бы в условиях клинической апробации или для проспективного анализа изображений. Все статьи, подходящие по критериям включения, имели ретроспективный дизайн. В публикациях отсутствовали данные о клинических результатах, поэтому мы ограничились систематизацией вопросов, связанных с наборами данных (дата-сетями), методикой и результатами ретроспективной оценки диагностической точности. Обобщённая информация приведена в таблице 1.

Наборы данных (дата-сеты)

Для разработки алгоритмов выявления РС по результатам МРТ группы исследователей использовали собственные и публичные наборы данных. Из числа публичных дата-сетов наиболее часто использовался «MICCAI 2008» — с ним работали 5 групп разработчиков, «ISBI 2015» — 3, «MS-100», «ISBI-61», «Bernese MS cohort» — по 1.

В выборки включались данные пациентов обоих полов старше 18 лет. Информация о демографических данных лиц, чьи исследования были включены в дата-сеты, представлена в 18 (46,2%) статьях, сведения о типе и клинических особенностях основного заболевания — в 13 (33,3%). При этом ремиттирующий и первично-прогрессирующий варианты течения встречались примерно в равном количестве статей.

В результате анализа публикаций установлена характерная ситуация: большинство разработчиков в наборы данных включали только целевые случаи с РС. Можно сказать, что их алгоритмы «оставались в неведении» о существовании изображений без признаков РС. Такой подход является грубейшей методической ошибкой. Лишь 8 (20,5%) разработчиков использовали наборы данных, включающие результаты МРТ здоровых лиц или исследования с сосудистыми очагами [24–30]. В наборы данных были включены следующие режимы сканирования: T1-взвешенные изображения (T1-ВИ), T2-ВИ, T2-ВИ с подавлением сигнала от свободной жидкости (англ. Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR)), изображения, взвешенные по протонной плотности (англ. Proton Density Weighted (PDW)). Большинство разработчиков использовали 3 вида изображений (T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR) — 12 (30,8%), только FLAIR — 6 (15,4%), все 4 вида изображений — 7 (18,0%). Сочетание

Обобщение данных об алгоритмах ИИ для выявления признаков РС на МРТ
 Summarizing data on AI algorithms to detect signs of multiple sclerosis in MRI

Автор, год публикации Author, year of publication	Набор данных Data set			Метрики точности Precision metrics			Примечание Comments	
	источник source	число пациентов с РС number of patients with MS	число пациентов без РС number of patients without MS	коэффициент Дайса-Сёрнсена Sørensen-Dice coefficient	чувствительность sensitivity	специфичность specificity		общая точность general accuracy
Salem M. <i>et al.</i> , 2017 [43]	Собственный Own	36	-	0,77 ± 0,23, 0,56 ± 0,23	74,30 ± 28,70	11,86 ± 18,40		
Brosch T. <i>et al.</i> , 2016 [37]	«МССАИ 2008», «ISBI 2015» Собственный Own	377	-		51,6			51,3* Тестирование на новых данных Tested with updated data
Gabr R.E. <i>et al.</i> , 2019 [36]	Собственный Own	1008	-	0,82 (95% ДИ 0,61–1,0)	76,0–79,0			Мультицентровое исследование (данные из 68 организаций). Максимальная чувствительность ≥ 91% достигается для очагов объёмом не менее 70 мм³ Multicenter study (data provided by 68 organizations) Highest responsiveness value ≥ 91% was observed for focal areas of at least 70 mm³
Wang S.H. <i>et al.</i> , 2018 [24]	То же Ibid	38	26	98,77 ± 0,35	98,76 ± 0,58			98,77 ± 0,39 98,75 ± 0,58**
Zurita M. <i>et al.</i> , 2018 [25]	- -	104	46					89,0 ± 2,0, 63,0 ± 5,0 Сравнение пациентов с разной степенью неврологического дефицита Comparison of patients with varied neurologic deficit
Yoo Y. <i>et al.</i> , 2017 [26]	- -	55	44					88,6 ± 12,5 87,9 ± 8,4 88,0 ± 8,5***
Valverde S. <i>et al.</i> , 2017 [38]	«МССАИ 2008» Собственный Own	105	-	53,5; 56,0	55,5–68,7; 77,0; 68,2			70,3; 73,0** Тестирование на новых данных Tested with updated data

Продолжение на странице 58.

Автор, год публикации Author, year of publication	Набор данных Data set			Метрики точности Precision metrics			Примечание Comments
	источник source	число пациентов с РС with MS	число пациентов без РС number of patients without MS	чувствительность sensitivity	специфичность specificity	общая точность general accuracy	
Goldberg-Zimmering D. <i>et al.</i> , 1998 [41]	Собственный Own	14	-	0,87	0,96		
Boudraa A.O. <i>et al.</i> , 2000 [44]	Собственный Own	10	-			0,65–0,87****	
Geremia E. <i>et al.</i> , 2010 [45]	«МИССАИ 2008»	20	-	0,23–0,49		0,28–0,78**	
Yamamoto D. <i>et al.</i> , 2010 [40]	Собственный Own	3	-	81,5			
Shiee N. <i>et al.</i> , 2010 [46]	То же Ibid	10	-	0,633	0,712		
García-Lorenzo D. <i>et al.</i> , 2009 [47]	- "-	10	-	0,63			Мультицентровое исследование (данные из 3 организаций) Multicenter study (data provided by 3 organizations)
Cabezas M. <i>et al.</i> , 2014 [35]	- "-	45	-	0,44–0,56			
Crimi A. <i>et al.</i> , 2014 [31]	- "-	25	-			0,80 ± 0,13, 0,90 ± 0,05 (коэффициент детерминации / R ² coefficient) /	Мультицентровое исследование (данные из 5 организаций) Multicenter study (data provided by 5 organizations)
Theocharakis P. <i>et al.</i> , 2009 [30]	- "-	11	18			88,46%	В дата-сет включены исследования с сосудистыми очагами Dataset includes data on focal areas of high vascular density
Khayati R. <i>et al.</i> , 2008 [49]	- "-	20	-	0,74 ± 0,05		0,75 ± 0,03****	
Weiss N. <i>et al.</i> , 2013 [50]	«МИССАИ 2008»	20	-	63,0–71,0	33,0	37,0**	
Gao J. <i>et al.</i> , 2014 [51]	«МИССАИ 2008»	20	-	0,55–0,59	0,98–0,99		

Продолжение на странице 59.

Автор, год публикации Author, year of publication	Набор данных Data set			Метрики точности Precision metrics				Примечание Comments	
	источник source	число пациентов с РС with MS	число пациентов без РС without MS	коэффициент Дайса-Сёрсенена Sørensen-Dice coefficient	чувствительность sensitivity	специфичность specificity	общая точность general accuracy		иное other
Nakamura K. <i>et al.</i> , 2009 [27]	Собственный Own	3	3					0,836****	
Bijar A. <i>et al.</i> , 2013 [52]	То же Ibid	20	-					0,7132-0,8262****	
Cerasa A. <i>et al.</i> , 2012 [53]	- -	11	-	19,7 ± 12,01					
Hackmack K. <i>et al.</i> , 2012 [28]	- -	41	26		92,68	96,15	94,42		
Aumerich F.X. <i>et al.</i> , 2011 [54]	- -	4	-		0,760				Сравнение пациентов, получающих и не получающих медикаментозную терапию Comparison of patients who received drug therapy versus watch-and-wait patients
Bendfeldt K. <i>et al.</i> , 2012 [42]	- -	50	-		76,9-82,3	76,9-88,2			
Kuwazuru J. <i>et al.</i> , 2012 [56]	- -	3	-		75,0-86,3			0,17-0,49****	
Jain S. <i>et al.</i> , 2016 [34]	- -	22	-	0,60-0,89	0,42-0,57			0,25-0,48*	В дата-сет включены исследования, выполненные на 3 разных томографах. Данный алгоритм входит в программное обеспечение «Icometrix», сертифицированное в США как медицинское изделие The data set included images obtained from 3 different CT scanners. This algorithm is used by Icometrix software, certified as a medical device in the USA
Kanber B. <i>et al.</i> , 2019 [56]	- -	124	-		77,7 (95% ДИ) 77,2-78,3	77,8 (95% ДИ) 77,3-78,2	86,5	0,890****	

Продолжение на странице 60.

Автор, год публикации Author, year of publication	Набор данных Data set		Метрики точности Precision metrics				Примечание Comments	
	источник source	число пациентов с РС with MS	число пациентов без РС number of patients without MS	коэффициент Дайса-Сёрсенена Sørensen-Dice coefficient	чувствительность sensitivity	специфичность specificity		общая точность general accuracy
Wei W, <i>et al.</i> , 2018 [8]	-	18	10	0,83				
Freire P.G.L. <i>et al.</i> , 2018 [57]	-	5	-	0,9860 ± 0,0012				
Feng Y. <i>et al.</i> , 2018 [58]	«ISBI 2015»	14	-	0,684	0,648			0,832**
Kazancı E. <i>et al.</i> , 2018 [59]	Собственный Own	9	-	57,5 ± 12,4	59,7 ± 14,6			
Roy S. <i>et al.</i> , 2018 [60]	«ISBI 2015» собственный Own	100	-	0,5639				0,6040** Тестирование на новых данных Tested with updated data
Sacca V. <i>et al.</i> , 2019 [61]	Собственный Own	18	19		46,6–100,0	46,6–100,0	56,5–85,7	
Zhang H. <i>et al.</i> , 2020 [62]	То же Ibid	43	-	66,011				
Gheshlaghi S.H. <i>et al.</i> , 2019 [63]	-	35	35				0,99	
McKinley R. <i>et al.</i> , 2019 [33]	«Bernese MS cohort databank»	50	-		0,38–1,00		0,52–0,94	0,77–0,99*** Мультицентровое исследование (данные из 2 организаций). Тестирование на новых данных Multicenter study (data provided by 2 organizations). Tested with updated data
Aslani S. <i>et al.</i> , 2019 [32]	«ISBI 2015» Собственный Own	56	-	0,6655–0,7067				0,6844– 0,8032**
Salem M. <i>et al.</i> , 2020 [48]	Собственный Own	60	-	0,83	83,09			9,36*

Примечание. **Частота ложноположительных случаев; **предсказательная ценность положительного результата; ***площадь под характеристической кривой; ****коэффициент подобия.
Note. *Frequency of false-positive outcomes; ** prognostic value of positive findings; ***area under H and D curve; ****similarity index.

FLAIR только с T1-ВИ или только с T2-ВИ сочли оптимальным 6 (15,4%) разработчиков. T1-ВИ и T2-ВИ применили 7 (18,0%). Остальные руководствовались иными сочетаниями видов изображений (однократные случаи). Одна группа авторов ограничилась только T1-ВИ.

Примерно в равном количестве статей использованы результаты МРТ с толщиной срезов 1 или 3 мм.

В 15 (38,5%) работ исследования проводились на томографах с напряжённостью магнитного поля 3 Т, в 10 (25,7%) — 1,5 Т (большинство этих работы выполнены до 2013 г.). 5 (12,8%) исследователей в дата-сетях смешали исследования с аппаратов 1,5 и 3 Т. В 9 (23,0%) статьях данные о характеристиках томографов не представлены.

Данные об аппаратах, проекциях, иных деталях выполнения МРТ авторами статей приведены хаотично, что не позволяет выполнить обобщение.

Диагностическая точность

Подавляющее большинство авторов — 34 (87,2%) — использовали подход «leave-one-out», суть которого состоит в разделении имеющегося набора данных на выборку для обучения и выборку для оценки точности. При этом общий объём наборов данных колебался от 3 до 150 клинических случаев (в среднем 38 случаев при значениях медианы 23,5 и моды 20); 3 (7,7%) разработчика использовали более 100 случаев, 9 (23,1%) — 10 и менее.

Только 5 групп разработчиков использовали дата-сет, сформированные из данных нескольких медицинских организаций: А. Crimi и соавт. — 25 случаев из 5 клиник [31], S. Aslani и соавт. — 56 случаев из собственного и из публичного дата-сета [32], R. McKinley и соавт. — 50 случаев из 2 медицинских организаций [33], S. Jain и соавт. — 22 случая с 3 разных томографов [34], M. Cabezas и соавт. — 45 случаев из 3 клиник [35].

Валидация алгоритмов на независимых данных проведена 5 (12,8%) разработчиками; причём для обучения алгоритмов использованы наиболее значительные объёмы данных (100 и более случаев). Для разработки и валидации R.E. Gabr и соавт. использовали набор данных из 1008 случаев, собранных из 68 медицинских организаций [36]. Отметим, что это самый объёмный дата-сет, использованный для обучения и валидации алгоритмов ИИ, направленных на выявление РС. R. McKinley и соавт. применяли два различных дата-сета из двух клиник: один — для обучения, второй — для тестирования [33]. Три группы исследователей использовали собственные наборы (37, 60 и 77 случаев) для обучения, а релевантные дата-сеты, находящиеся в открытом доступе (MISCAI 2008, ISBI 2015) — для тестирования точности [32, 37, 38].

Таким образом, доказательность показателей диагностической точности, заявляемых 87,2% разработчиков, крайне сомнительна. Вызывает недоумение использование для обучения и валидации дата-сетов из 3, 4, 5, 9, 10, 11, 14 случаев, а также исключительное обучение на результатах исследований с признаками РС. В таких ситуациях происходит фактически экспериментальная разработка алгоритмов, совершенно «оторванная» от реальных клинических условий. Минимальное количество разработчиков (5 (12,8%)) осознали необходимость мультицентрового подхода,

т.е. формирования дата-сетов из данных нескольких медицинских организаций, тестирования разработок на независимых (новых для алгоритма) изображениях.

Оценку диагностической точности авторы статей проводили путем вычисления следующих показателей:

- коэффициенты сходства (Дайса–Сёренсена, индекс сходства);
- чувствительность и специфичность;
- общая точность;
- предсказательная ценность положительного или отрицательного результата;
- частота ложноположительных случаев (false positive rate);
- площадь под характеристической кривой;
- коэффициент детерминации.

Вместе с тем ни в одной статье не был соблюден дизайн диагностического исследования [39]. Вычисления метрик авторы проводят бессистемно, дискретно. Например, приводятся данные о чувствительности, но отсутствует специфичность. Иногда есть попытки ввести собственные коэффициенты, видоизменить стандартные формулы. Такой подход нарушает принципы выполнения биомедицинских исследований. Для медицинской аудитории доказательность соответствующих публикаций минимальна. Большинство авторов ($n = 20$; 51,3%) использовали коэффициент Дайса–Сёренсена. Еще в 6 работах использован индекс сходства. Корректно привели данные о чувствительности и специфичности только 9 (23,1%) групп исследователей. Площадь под характеристической кривой использовали только 2 группы авторов. В целом для алгоритмов выявления РС на МРТ значения коэффициентов сходства колеблются в очень широком диапазоне (0,44–0,99); аналогичная ситуация для чувствительности (0,23–0,99), специфичности (0,12–0,99), общей точности (0,58–0,99).

С учётом методических дефектов и нерепрезентативности большинства дата-сетов (как было показано выше) проводить математическую обработку и метаанализ этих данных не имеет смысла.

Таким образом, качество включённых в обзор статей с позиций дизайна является низким. Представление показателей диагностической точности не соответствует принципам доказательной медицины. Довольно высокие уровни основных метрик (коэффициенты сходства, чувствительность, специфичность) нивелируются методическими ошибками при формировании исходных дата-сетов, отсутствием валидации на независимых данных. В силу малых объёмов выборки и методических дефектов оценки точности результаты подавляющего большинства статей не отвечают критериям доказательности.

Одна из наиболее методически качественных работ — статья S. Valverde и соавт. [38]. Авторы предложили каскад свёрточных нейронных сетей для сегментации белого вещества и выявления типичных для РС поражений головного мозга. Для обучения модели и ее тестирования «leave-one-out» использован «экспериментальный» набор данных (публично доступный дата-сет «MISCAI 2008»; $n = 45$), а для независимой валидации — два собственных «клинических» набора ($n = 35$; $n = 25$), которые не были «известны» модели до тестирования. Чувствительность алгоритма на «экспериментальном» дата-сете составила 55,5–68,7%,

на «клинических» — 77,0 и 68,2% соответственно. Значения коэффициента Дайса—Сёрнсена для «клинических» наборов данных составили 53,5 и 56,0%, превосходя результаты для тестирования на «экспериментальном» дата-сете. Также авторы сравнили собственные результаты и данные литературы [38]. Полученные сведения наглядно продемонстрировали не только превосходство модели над аналогами, но и хорошую воспроизводимость результатов работы алгоритма. С клинической точки зрения, достигнутые значения метрик точности низки и вряд ли позволяют говорить даже об апробации в условиях практического здравоохранения; явно требуется дополнительное обучение модели. Но авторы придерживаются очень правильного методического подхода как к разработке алгоритмов, так и к их тестированию. Аналогичный подход применили Т. Brosch и соавт., используя собственный дата-сет для обучения, а два публичных («MISCAI 2008» и «ISBI 2015») — для тестирования своего алгоритма на новых данных [17]. Всего авторы использовали 377 случаев, достигнув чувствительность 51,6% и предсказательную ценность отрицательного результата 51,3%.

Р.Е. Gabr и соавт. реализовали модель на основе свёрточной нейронной сети с полностью связанными слоями [36]. В мультицентровом исследовании авторы использовали дата-сет из 1008 случаев, собранных из 68 медицинских организаций. Разработчики смогли получить значение коэффициента Дайса—Сёрнсена 0,82 (95% ДИ 0,61–1,0). Особый интерес, с точки зрения методологии разработки и применения алгоритмов ИИ для выявления РС, представляет следующий факт. Авторы смогли убедительно доказать, что наибольшая чувствительность алгоритма (91% и более) достигается для очагов объемом 70 мм³.

Примечательно, что в описанных работах получены довольно скромные значения метрик диагностической точности. При этом в исследовании по принципу «leave-one-out» чувствительность достигает 81,5% (обучение и тестирование на 3 случаях) [40], 87,0% (на 14 случаях) [41], 92,68% (на 67 случаях) [28], 98,77 (на 64 случаях) [24]. Аналогичная ситуация и с коэффициентами сходства. Без проверки точности на новых данных, без независимой валидации результатов у разработчиков создаётся иллюзия высокого качества алгоритмов, возможности «замены рентгенологов» с их помощью. Особо удивляет такая позиция при обучении и одновременной валидации алгоритмов на 3–9 изображениях. Принцип «leave-one-out» подходит для предварительной оценки точности на начальных этапах разработки, но по мере эволюции алгоритма для его тестирования надо обязательно применять новые данные, полученные на разных диагностических устройствах и в разных медицинских организациях.

Особо надо отметить две статьи, в которых сравнивались работы алгоритмов у разных групп пациентов: получавших

или не получавших медикаментозную терапию препаратами, изменяющими течение РС [42]; имеющих различную степень неврологического дефицита по расширенной шкале оценки степени инвалидизаций Куртцке (англ. Expanded Disability Status Scale) [25]. В обоих исследованиях достигнуты средние уровни точности, свидетельствующие о необходимости дальнейшей работы над обучением алгоритмов. Однако выделение авторами разных клинических групп является правильным и перспективным подходом.

Выводы

1. Над задачей выявления РС путём автоматизированного анализа МРТ работает значительное число исследователей; предложено большое количество математических методов.
2. Предварительные результаты обнадеживают. Значения ключевых метрик диагностической точности в среднем достигают 75–85%. Это позволяет говорить о потенциальной реализуемости задачи автоматизированного выявления признаков РС на МРТ, а также о необходимости углублённых исследований.
3. Вместе с тем на момент подготовки обзора отсутствуют результаты клинической апробации алгоритмов ИИ для выявления РС, нет проспективных научных исследований точности и применимости. Независимое тестирование алгоритмов осуществляется только в единичных исследованиях; тогда как валидация на новых данных должна быть рутинной частью процесса разработки.
4. Для дальнейшего качественного развития алгоритмов ИИ для выявления и мониторинга РС требуется разработка клинических сценариев их применения, формирование методологии объективного тестирования (на принципах доказательной медицины, со стандартизацией критериев), проведение проспективных клинических апробаций.
5. Требуется обоснование стандартных требований к наборам данных, используемых для обучения алгоритмов, включая вопросы стандартизации, методологии подготовки (разметки) изображений, юридические аспекты.
6. Применение алгоритмов ИИ в контексте проблемы РС может рассматриваться по следующим направлениям:
 - поддержка принятия решений по результатам первого МРТ (выявление характерных признаков РС, определение типа патологического процесса, прогнозирование);
 - дифференциальная диагностика в сложных случаях (возможно с использованием клинических данных);
 - подбор и оценка результативности терапии, выявление ранних признаков осложнений;
 - контроль динамики патологического процесса.

Перечисленные направления должны быть разделены на отдельные проблемы, что, в том числе, будет являться предметом наших дальнейших исследований.

Список источников

1. Абдурахманова Р.Ф., Иззатов Х.Н., Халибаева Г.Р., Шарипова Б.А., Кахарова М.Х. Рассеянный склероз: этиология, патогенез и клиника (часть I). *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2016;(3):68–74.
2. Попова Е.В., Бойко А.Н., Барабанова М.А. и соавт. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10-12):35–40. DOI: 10.17116/jnevro201711710235-40.

References

1. Abdurakhmanova R.F., Izzatov Kh.N., Khadibaeva G.R. et al. Multiple sclerosis: etiology, pathogenesis and clinics (part I). *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2016;(3):68–74. (In Russ).
2. Popova E.V., Boyko A.N., Barabanova M.A. et al. Primary progressive multiple sclerosis: current issues of timely diagnosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10–12):35–40. (In Russ). DOI: 10.17116/jnevro201711710235-40.

3. Howard J., Trevick S., Younger D.S. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2016;34(4):919–939. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.016. PMID: 27720001.
4. Borodin A.V. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза. *Практическая медицина.* 2018;(10):59–63.
5. Siva A. Common clinical and imaging conditions misdiagnosed as multiple sclerosis: a current approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2018;36(1):69–117. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.08.014. PMID: 29157405.
6. Solomon A.J., Naismith R.T., Cross A.H. Misdiagnosis of multiple sclerosis: impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* 2019;92(1):26–33. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006583. PMID: 30381369.
7. Морозов С.П., Владимирский А.В., Кляшторный В.Г. и др. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика). М., 2019. 33 с.
8. Udupa J.K., Wei L., Samarasekera S., Miki Y. et al. Multiple sclerosis lesion quantification using fuzzy-connectedness principles. *IEEE Trans Med Imaging.* 1997;16(5):598–609. DOI: 10.1109/42.640750. PMID: 9368115.
9. Datta S., Sajja B.R., He R. et al. Segmentation and quantification of black holes in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2006;29(2):467–474. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.07.042. PMID: 16126416.
10. He R., Sajja B.R., Narayana P.A. Implementation of high-dimensional feature map for segmentation of MR images. *Ann Biomed Eng.* 2005;33(10):1439–1448. DOI: 10.1007/s10439-005-5888-3. PMID: 16240091.
11. Kawa J., Pietka E. Kernelized fuzzy c-means method in fast segmentation of demyelination plaques in multiple sclerosis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:5616–5619. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4353620. PMID: 18003286.
12. Ait-Ali L.S., Prima S., Hellier P. et al. STREM: a robust multidimensional parametric method to segment MS lesions in MRI. *Med Image Comput Assist Interv.* 2005; 8(Pt 1):409–416. DOI: 10.1007/11566465_51. PMID: 16685872.
13. Raff U., Newman F.D. Automated lesion detection and lesion quantitation in MR images using autoassociative memory. *Med Phys.* 1992;19(1):71–77. DOI: 10.1118/1.596853. PMID: 1620061.
14. Raff U., Newman F.D. Lesion detection in radiologic images using an auto-associative paradigm: preliminary results. *Med Phys.* 1990; 17(5):926–928. DOI: 10.1118/1.596449. PMID: 2233581.
15. Chase H.S., Mitrani L.R., Lu G.G., Fulgieri D.J. Early recognition of multiple sclerosis using natural language processing of the electronic health record. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;17(1):24. DOI: 10.1186/s12911-017-0418-4.
16. Nelson R.E., Butler J., LaFleur J. et al. Determining multiple sclerosis phenotype from electronic medical records. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(12):1377–1382. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.12.1377. PMID: 27882837.
17. Davis M.F., Sriram S., Bush W.S. et al. Automated extraction of clinical traits of multiple sclerosis in electronic medical records. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20(e2):e334–e340. DOI: 10.1136/amiajnl-2013-001999. PMID: 24148554.
18. Wotschel V., Alexander D.C., Kwok P.P. et al. Predicting outcome in clinically isolated syndrome using machine learning. *Neuroimage Clin.* 2014;7:281–287. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.11.021. PMID: 25610791.
19. Zhao Y., Healy B.C., Rotstein D. et al. Exploration of machine learning techniques in predicting multiple sclerosis disease course. *PLoS One.* 2017;12(4):e0174866. DOI: 10.1371/journal.pone.0174866. PMID: 28379999.
20. Wu F.Y., Slater J.D., Honig L.S. et al. A neural network design for event-related potential diagnosis. *Comput Biol Med.* 1993;23(3):251–264. DOI: 10.1016/0010-4825(93)90024-u. PMID: 8334865.
21. Ahmadi A., Davoudi S., Daliri M.R. Computer Aided Diagnosis System for multiple sclerosis disease based on phase to amplitude coupling in covert visual attention. *Comput Methods Programs Biomed.* 2019;169:9–18. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.11.006. PMID: 30638593.
22. Kiiski H., Jollans L., Donnchadha S.Ó. et al. Machine learning EEG to predict cognitive functioning and processing speed over a 2-year period in multiple sclerosis patients and controls. *Brain Topogr.* 2018;31(3):346–363. DOI: 10.1007/s10548-018-0620-4. PMID: 29380079.
23. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1–e34. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006. PMID: 19631507.
24. Wang S.H., Tang C., Sun J. et al. Multiple sclerosis identification by 14-layer convolutional neural network with batch normalization, dropout, and stochastic pooling. *Front Neurosci.* 2018;12:818. DOI: 10.3389/fnins.2018.00818. PMID: 30467462.
25. Zurita M., Montalba C., Labbé T. et al. Characterization of relapsing-remitting multiple sclerosis patients using support vector machine classifications of functional and diffusion MRI data. *Neuroimage Clin.* 2018;20:724–730. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.09.002. PMID: 30238916.
26. Yoo Y., Tang L.Y.W., Brosch T. et al. Deep learning of joint myelin and T1w MRI features in normal-appearing brain tissue to distinguish between multiple sclerosis patients and healthy controls. *Neuroimage Clin.* 2017;17:169–178. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.10.015. PMID: 29071211.
27. Nakamura K., Fisher E. Segmentation of brain magnetic resonance images for measurement of gray matter atrophy in multiple sclerosis patients. *Neuro-*
3. Howard J., Trevick S., Younger D.S. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2016;34(4):919–939. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.016. PMID: 27720001.
4. Borodin A.V. Differential diagnostics of multiple sclerosis. *Prakticheskaya meditsina.* 2018;(10):59–63. (In Russ).
5. Siva A. Common clinical and imaging conditions misdiagnosed as multiple sclerosis: a current approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2018;36(1):69–117. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.08.014. PMID: 29157405.
6. Solomon A.J., Naismith R.T., Cross A.H. Misdiagnosis of multiple sclerosis: impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* 2019;92(1):26–33. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006583. PMID: 30381369.
7. Morozov S.P., Vladzimirsky A.V., Klyashorny V.G. et al. Clinical studies of intelligence technology-based software (radiology). Moscow, 2019. 33 p. (In Russ).
8. Udupa J.K., Wei L., Samarasekera S., Miki Y. et al. Multiple sclerosis lesion quantification using fuzzy-connectedness principles. *IEEE Trans Med Imaging.* 1997;16(5):598–609. DOI: 10.1109/42.640750. PMID: 9368115.
9. Datta S., Sajja B.R., He R. et al. Segmentation and quantification of black holes in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2006;29(2):467–474. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.07.042. PMID: 16126416.
10. He R., Sajja B.R., Narayana P.A. Implementation of high-dimensional feature map for segmentation of MR images. *Ann Biomed Eng.* 2005;33(10):1439–1448. DOI: 10.1007/s10439-005-5888-3. PMID: 16240091.
11. Kawa J., Pietka E. Kernelized fuzzy c-means method in fast segmentation of demyelination plaques in multiple sclerosis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:5616–5619. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4353620. PMID: 18003286.
12. Ait-Ali L.S., Prima S., Hellier P. et al. STREM: a robust multidimensional parametric method to segment MS lesions in MRI. *Med Image Comput Assist Interv.* 2005; 8(Pt 1):409–416. DOI: 10.1007/11566465_51. PMID: 16685872.
13. Raff U., Newman F.D. Automated lesion detection and lesion quantitation in MR images using autoassociative memory. *Med Phys.* 1992;19(1):71–77. DOI: 10.1118/1.596853. PMID: 1620061.
14. Raff U., Newman F.D. Lesion detection in radiologic images using an auto-associative paradigm: preliminary results. *Med Phys.* 1990; 17(5):926–928. DOI: 10.1118/1.596449. PMID: 2233581.
15. Chase H.S., Mitrani L.R., Lu G.G., Fulgieri D.J. Early recognition of multiple sclerosis using natural language processing of the electronic health record. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;17(1):24. DOI: 10.1186/s12911-017-0418-4.
16. Nelson R.E., Butler J., LaFleur J. et al. Determining multiple sclerosis phenotype from electronic medical records. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(12):1377–1382. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.12.1377. PMID: 27882837.
17. Davis M.F., Sriram S., Bush W.S. et al. Automated extraction of clinical traits of multiple sclerosis in electronic medical records. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20(e2):e334–e340. DOI: 10.1136/amiajnl-2013-001999. PMID: 24148554.
18. Wotschel V., Alexander D.C., Kwok P.P. et al. Predicting outcome in clinically isolated syndrome using machine learning. *Neuroimage Clin.* 2014;7:281–287. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.11.021. PMID: 25610791.
19. Zhao Y., Healy B.C., Rotstein D. et al. Exploration of machine learning techniques in predicting multiple sclerosis disease course. *PLoS One.* 2017;12(4):e0174866. DOI: 10.1371/journal.pone.0174866. PMID: 28379999.
20. Wu F.Y., Slater J.D., Honig L.S. et al. A neural network design for event-related potential diagnosis. *Comput Biol Med.* 1993;23(3):251–264. DOI: 10.1016/0010-4825(93)90024-u. PMID: 8334865.
21. Ahmadi A., Davoudi S., Daliri M.R. Computer Aided Diagnosis System for multiple sclerosis disease based on phase to amplitude coupling in covert visual attention. *Comput Methods Programs Biomed.* 2019;169:9–18. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.11.006. PMID: 30638593.
22. Kiiski H., Jollans L., Donnchadha S.Ó. et al. Machine learning EEG to predict cognitive functioning and processing speed over a 2-year period in multiple sclerosis patients and controls. *Brain Topogr.* 2018;31(3):346–363. DOI: 10.1007/s10548-018-0620-4. PMID: 29380079.
23. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1–e34. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006. PMID: 19631507.
24. Wang S.H., Tang C., Sun J. et al. Multiple sclerosis identification by 14-layer convolutional neural network with batch normalization, dropout, and stochastic pooling. *Front Neurosci.* 2018;12:818. DOI: 10.3389/fnins.2018.00818. PMID: 30467462.
25. Zurita M., Montalba C., Labbé T. et al. Characterization of relapsing-remitting multiple sclerosis patients using support vector machine classifications of functional and diffusion MRI data. *Neuroimage Clin.* 2018;20:724–730. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.09.002. PMID: 30238916.
26. Yoo Y., Tang L.Y.W., Brosch T. et al. Deep learning of joint myelin and T1w MRI features in normal-appearing brain tissue to distinguish between multiple sclerosis patients and healthy controls. *Neuroimage Clin.* 2017;17:169–178. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.10.015. PMID: 29071211.
27. Nakamura K., Fisher E. Segmentation of brain magnetic resonance images for measurement of gray matter atrophy in multiple sclerosis patients. *Neuro-*

- image*. 2009;44(3):769–776. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.059. PMID: 19007895.
28. Hackmack K., Paul F., Weygandt M. et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Multi-scale classification of disease using structural MRI and wavelet transform. *Neuroimage*. 2012;62(1):48–58. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.022. PMID: 22609452.
29. Wei W., Poirion E., Bodini B. et al. Predicting PET-derived demyelination from multimodal MRI using sketcher-refiner adversarial training for multiple sclerosis. *Med Image Anal*. 2019;58:101546. DOI: 10.1016/j.media.2019.101546. PMID: 31499318.
30. Theoharakis P., Glotsos D., Kalatzis I. et al. Pattern recognition system for the discrimination of multiple sclerosis from cerebral microangiopathy lesions based on texture analysis of magnetic resonance images. *Magn Reson Imaging*. 2009;27(3):417–422. DOI: 10.1016/j.mri.2008.07.014. PMID: 18786795.
31. Crimi A., Commowick O., Maarouf A. et al. Predictive value of imaging markers at multiple sclerosis disease onset based on gadolinium- and USPIO-enhanced MRI and machine learning. *PLoS One*. 2014;9(4):e93024. DOI: 10.1371/journal.pone.0093024. PMID: 24691080.
32. Aslani S., Dayan M., Storelli L. et al. Multi-branch convolutional neural network for multiple sclerosis lesion segmentation. *Neuroimage*. 2019;196:1–15. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.068. PMID: 30953833.
33. McKinley R., Wepfer R., Grunder L. et al. Automatic detection of lesion load change in Multiple Sclerosis using convolutional neural networks with segmentation confidence. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102104. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102104. PMID: 31927500.
34. Jain S., Ribbens A., Sima D.M. et al. D. Two time point MS lesion segmentation in brain MRI: an expectation-maximization framework. *Front Neurosci*. 2016;10:576. DOI: 10.3389/fnins.2016.00576. PMID: 28066162.
35. Cabezas M., Oliver A., Valverde S. et al. BOOST: a supervised approach for multiple sclerosis lesion segmentation. *J Neurosci Methods*. 2014;237:108–117. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2014.08.024. PMID: 25194638.
36. Gabr R.E., Coronado I., Robinson M. et al. Brain and lesion segmentation in multiple sclerosis using fully convolutional neural networks: A large-scale study. *Mult Scler*. 2020;26(10): 1217–1226. DOI: 10.1177/1352458519856843. PMID: 31190607.
37. Brosch T., Tang L.Y., Youngjin Yoo et al. Deep 3D convolutional encoder networks with shortcuts for multiscale feature integration applied to multiple sclerosis lesion segmentation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(5):1229–1239. DOI: 10.1109/TMI.2016.2528821. PMID: 26886978.
38. Valverde S., Cabezas M., Roura E. et al. Improving automated multiple sclerosis lesion segmentation with a cascaded 3D convolutional neural network approach. *Neuroimage*. 2017;155:159–168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.04.034. PMID: 28435096.
39. Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E. et al. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology*. 2015;277(3):826–832. DOI: 10.1148/radiol.2015151516. PMID: 26509226.
40. Yamamoto D., Arimura H., Kakeda S. et al. Computer-aided detection of multiple sclerosis lesions in brain magnetic resonance images: false positive reduction scheme consisted of rule-based, level set method, and support vector machine. *Comput Med Imaging Graph*. 2010;34(5):404–413. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2010.02.001. PMID: 20189353.
41. Goldberg-Zimring D., Achiron A., Miron S. et al. Automated detection and characterization of multiple sclerosis lesions in brain MR images. *Magn Reson Imaging*. 1998;16(3):311–318. DOI: 10.1016/s0730-725x(97)00300-7. PMID: 9621972.
42. Bendfeldt K., Klöppel S., Nichols T.E. et al. Multivariate pattern classification of gray matter pathology in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2012;60(1):400–408. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.070. PMID: 22245259.
43. Salem M., Cabezas M., Valverde S. et al. A supervised framework with intensity subtraction and deformation field features for the detection of new T2-w lesions in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2017;17:607–615. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.11.015. PMID: 29234597.
44. Boudraa A.O., Dehak S.M., Zhu Y.M. et al. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions in multispectral MR imaging using fuzzy clustering. *Comput Biol Med*. 2000;30(1):23–40. DOI: 10.1016/s0010-4825(99)00019-0. PMID: 10695813.
45. Geremia E., Menze B.H., Clatz O. et al. Spatial decision forests for MS lesion segmentation in multi-channel MR images. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2010;13(Pt 1):111–118. DOI: 10.1007/978-3-642-15705-9_14. PMID: 20879221.
46. Shiee N., Bazin P.L., Ozturk A. et al. A topology-preserving approach to the segmentation of brain images with multiple sclerosis lesions. *Neuroimage*. 2010;49(2):1524–1535. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.005. PMID: 19766196.
47. Garcia-Lorenzo D., Lecoer J., Arnold D.L. et al. Multiple sclerosis lesion segmentation using an automatic multimodal graph cuts. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2009;12(Pt 2):584–591. DOI: 10.1007/978-3-642-04271-3_71. PMID: 20426159.
48. Salem M., Cabezas M., Valverde S. et al. A supervised framework with intensity subtraction and deformation field features for the detection of new T2-w lesions in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2017;17:607–615. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.11.015. PMID: 29234597.
- image*. 2009;44(3):769–776. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.059. PMID: 19007895.
28. Hackmack K., Paul F., Weygandt M. et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Multi-scale classification of disease using structural MRI and wavelet transform. *Neuroimage*. 2012;62(1):48–58. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.022. PMID: 22609452.
29. Wei W., Poirion E., Bodini B. et al. Predicting PET-derived demyelination from multimodal MRI using sketcher-refiner adversarial training for multiple sclerosis. *Med Image Anal*. 2019;58:101546. DOI: 10.1016/j.media.2019.101546. PMID: 31499318.
30. Theoharakis P., Glotsos D., Kalatzis I. et al. Pattern recognition system for the discrimination of multiple sclerosis from cerebral microangiopathy lesions based on texture analysis of magnetic resonance images. *Magn Reson Imaging*. 2009;27(3):417–422. DOI: 10.1016/j.mri.2008.07.014. PMID: 18786795.
31. Crimi A., Commowick O., Maarouf A. et al. Predictive value of imaging markers at multiple sclerosis disease onset based on gadolinium- and USPIO-enhanced MRI and machine learning. *PLoS One*. 2014;9(4):e93024. DOI: 10.1371/journal.pone.0093024. PMID: 24691080.
32. Aslani S., Dayan M., Storelli L. et al. Multi-branch convolutional neural network for multiple sclerosis lesion segmentation. *Neuroimage*. 2019;196:1–15. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.068. PMID: 30953833.
33. McKinley R., Wepfer R., Grunder L. et al. Automatic detection of lesion load change in Multiple Sclerosis using convolutional neural networks with segmentation confidence. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102104. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102104. PMID: 31927500.
34. Jain S., Ribbens A., Sima D.M. et al. D. Two time point MS lesion segmentation in brain MRI: an expectation-maximization framework. *Front Neurosci*. 2016;10:576. DOI: 10.3389/fnins.2016.00576. PMID: 28066162.
35. Cabezas M., Oliver A., Valverde S. et al. BOOST: a supervised approach for multiple sclerosis lesion segmentation. *J Neurosci Methods*. 2014;237:108–117. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2014.08.024. PMID: 25194638.
36. Gabr R.E., Coronado I., Robinson M. et al. Brain and lesion segmentation in multiple sclerosis using fully convolutional neural networks: A large-scale study. *Mult Scler*. 2020;26(10): 1217–1226. DOI: 10.1177/1352458519856843. PMID: 31190607.
37. Brosch T., Tang L.Y., Youngjin Yoo et al. Deep 3D convolutional encoder networks with shortcuts for multiscale feature integration applied to multiple sclerosis lesion segmentation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(5):1229–1239. DOI: 10.1109/TMI.2016.2528821. PMID: 26886978.
38. Valverde S., Cabezas M., Roura E. et al. Improving automated multiple sclerosis lesion segmentation with a cascaded 3D convolutional neural network approach. *Neuroimage*. 2017;155:159–168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.04.034. PMID: 28435096.
39. Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E. et al. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology*. 2015;277(3):826–832. DOI: 10.1148/radiol.2015151516. PMID: 26509226.
40. Yamamoto D., Arimura H., Kakeda S. et al. Computer-aided detection of multiple sclerosis lesions in brain magnetic resonance images: false positive reduction scheme consisted of rule-based, level set method, and support vector machine. *Comput Med Imaging Graph*. 2010;34(5):404–413. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2010.02.001. PMID: 20189353.
41. Goldberg-Zimring D., Achiron A., Miron S. et al. Automated detection and characterization of multiple sclerosis lesions in brain MR images. *Magn Reson Imaging*. 1998;16(3):311–318. DOI: 10.1016/s0730-725x(97)00300-7. PMID: 9621972.
42. Bendfeldt K., Klöppel S., Nichols T.E. et al. Multivariate pattern classification of gray matter pathology in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2012;60(1):400–408. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.070. PMID: 22245259.
43. Salem M., Cabezas M., Valverde S. et al. A supervised framework with intensity subtraction and deformation field features for the detection of new T2-w lesions in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2017;17:607–615. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.11.015. PMID: 29234597.
44. Boudraa A.O., Dehak S.M., Zhu Y.M. et al. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions in multispectral MR imaging using fuzzy clustering. *Comput Biol Med*. 2000;30(1):23–40. DOI: 10.1016/s0010-4825(99)00019-0. PMID: 10695813.
45. Geremia E., Menze B.H., Clatz O. et al. Spatial decision forests for MS lesion segmentation in multi-channel MR images. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2010;13(Pt 1):111–118. DOI: 10.1007/978-3-642-15705-9_14. PMID: 20879221.
46. Shiee N., Bazin P.L., Ozturk A. et al. A topology-preserving approach to the segmentation of brain images with multiple sclerosis lesions. *Neuroimage*. 2010;49(2):1524–1535. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.005. PMID: 19766196.
47. Garcia-Lorenzo D., Lecoer J., Arnold D.L. et al. Multiple sclerosis lesion segmentation using an automatic multimodal graph cuts. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2009;12(Pt 2):584–591. DOI: 10.1007/978-3-642-04271-3_71. PMID: 20426159.
48. Salem M., Cabezas M., Valverde S. et al. A supervised framework with intensity subtraction and deformation field features for the detection of new T2-w lesions in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2017;17:607–615. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.11.015. PMID: 29234597.

49. Khayati R., Vafadust M., Towhidkhal F. et al. A novel method for automatic determination of different stages of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images. *Comput Med Imaging Graph.* 2008;32(2):124–133. PMID: 18055174.
50. Weiss N., Rueckert D., Rao A. Multiple sclerosis lesion segmentation using dictionary learning and sparse coding. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2013;16(Pt 1):735–742. DOI: 10.1007/978-3-642-40811-3_92. PMID: 24505733.
51. Gao J., Li C., Feng C. et al. Non-locally regularized segmentation of multiple sclerosis lesion from multi-channel MRI data. *Magn Reson Imaging.* 2014;32(8):1058–1066. DOI: 10.1016/j.mri.2014.03.006. PMID: 24948583.
52. Bijar A., Khayati R., Peñalver Benavent A. Increasing the contrast of the brain MR FLAIR images using fuzzy membership functions and structural similarity indices in order to segment MS lesions. *PLoS One.* 2013;8(6):e65469. DOI: 10.1371/journal.pone.0065469. PMID: 23799015.
53. Cerasa A., Bilotta E., Augimeri A. et al. A Cellular Neural Network methodology for the automated segmentation of multiple sclerosis lesions. *J Neurosci Methods.* 2012;203(1):193–199. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.08.047. PMID: 21920384.
54. Aymerich F.X., Sobrevilla P., Montseny E. et al. Fuzzy approach toward reducing false positives in the detection of small multiple sclerosis lesions in magnetic resonance images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:5694–5697. DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6091378. PMID: 22255632.
55. Kuwazuru J., Arimura H., Kakeda S. et al. Automated detection of multiple sclerosis candidate regions in MR images: false-positive removal with use of an ANN-controlled level-set method. *Radiol Phys Technol.* 2012;5(1):105–113. DOI: 10.1007/s12194-011-0141-2. PMID: 22139608.
56. Kanber B., Nachev P., Barkhof F. et al. High-dimensional detection of imaging response to treatment in multiple sclerosis. *NPJ Digit Med.* 2019;2:49. DOI: 10.1038/s41746-019-0127-8. PMID: 31304395.
57. Freire P.G.L., Ferrari R.J. Multiple sclerosis lesion enhancement and white matter region estimation using hyperintensities in FLAIR images. *arXiv.* 2018:1807.09619.
58. Feng Y., Pan H., Meyer C. et al. A self-adaptive network for multiple sclerosis lesion segmentation from multi-contrast MRI with various imaging protocols. *arXiv.* 2018:1811.07491.
59. Kazancli E., Prchkovska V., Rodrigues P. et al. Multiple sclerosis lesion segmentation using improved convolutional neural networks. In: *Proceedings of the 13th International Joint Conference on Computer Vision, Imaging and Computer Graphics Theory and Applications (VISIGRAPP 2018)*. 2018; 4; VISAPP: 260–269. DOI: 10.5220/0006540902600269.
60. Roy S., Butman J.A., Reich D.S. et al. Multiple sclerosis lesion segmentation from brain MRI via fully convolutional neural networks. *arXiv.* 2018:1803.09172v1.
61. Saccà V., Sarica A., Novellino F. et al. Evaluation of machine learning algorithms performance for the prediction of early multiple sclerosis from resting-state fMRI connectivity data. *Brain Imaging Behav.* 2019;13(4):1103–1114. DOI: 10.1007/s11682-018-9926-9. PMID: 29992392.
62. Zhang H., Zhang J., Zhang Q. et al. RSANet: Recurrent Slice-wise Attention Network for multiple sclerosis lesion segmentation. *arXiv;* 2020:2002.12470v1.
63. Gheshlaghi S.H., Ranjbar A., Suratgar A.A. et al. A superpixel segmentation based technique for multiple sclerosis lesion detection. *arXiv;* 2020:1907.03109v1.
49. Khayati R., Vafadust M., Towhidkhal F. et al. A novel method for automatic determination of different stages of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images. *Comput Med Imaging Graph.* 2008;32(2):124–133. PMID: 18055174.
50. Weiss N., Rueckert D., Rao A. Multiple sclerosis lesion segmentation using dictionary learning and sparse coding. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2013;16(Pt 1):735–742. DOI: 10.1007/978-3-642-40811-3_92. PMID: 24505733.
51. Gao J., Li C., Feng C. et al. Non-locally regularized segmentation of multiple sclerosis lesion from multi-channel MRI data. *Magn Reson Imaging.* 2014;32(8):1058–1066. DOI: 10.1016/j.mri.2014.03.006. PMID: 24948583.
52. Bijar A., Khayati R., Peñalver Benavent A. Increasing the contrast of the brain MR FLAIR images using fuzzy membership functions and structural similarity indices in order to segment MS lesions. *PLoS One.* 2013;8(6):e65469. DOI: 10.1371/journal.pone.0065469. PMID: 23799015.
53. Cerasa A., Bilotta E., Augimeri A. et al. A Cellular Neural Network methodology for the automated segmentation of multiple sclerosis lesions. *J Neurosci Methods.* 2012;203(1):193–199. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.08.047. PMID: 21920384.
54. Aymerich F.X., Sobrevilla P., Montseny E. et al. Fuzzy approach toward reducing false positives in the detection of small multiple sclerosis lesions in magnetic resonance images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:5694–5697. DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6091378. PMID: 22255632.
55. Kuwazuru J., Arimura H., Kakeda S. et al. Automated detection of multiple sclerosis candidate regions in MR images: false-positive removal with use of an ANN-controlled level-set method. *Radiol Phys Technol.* 2012;5(1):105–113. DOI: 10.1007/s12194-011-0141-2. PMID: 22139608.
56. Kanber B., Nachev P., Barkhof F. et al. High-dimensional detection of imaging response to treatment in multiple sclerosis. *NPJ Digit Med.* 2019;2:49. DOI: 10.1038/s41746-019-0127-8. PMID: 31304395.
57. Freire P.G.L., Ferrari R.J. Multiple sclerosis lesion enhancement and white matter region estimation using hyperintensities in FLAIR images. *arXiv.* 2018:1807.09619.
58. Feng Y., Pan H., Meyer C. et al. A self-adaptive network for multiple sclerosis lesion segmentation from multi-contrast MRI with various imaging protocols. *arXiv.* 2018:1811.07491.
59. Kazancli E., Prchkovska V., Rodrigues P. et al. Multiple sclerosis lesion segmentation using improved convolutional neural networks. In: *Proceedings of the 13th International Joint Conference on Computer Vision, Imaging and Computer Graphics Theory and Applications (VISIGRAPP 2018)*. 2018; 4; VISAPP: 260–269. DOI: 10.5220/0006540902600269.
60. Roy S., Butman J.A., Reich D.S. et al. Multiple sclerosis lesion segmentation from brain MRI via fully convolutional neural networks. *arXiv.* 2018:1803.09172v1.
61. Saccà V., Sarica A., Novellino F. et al. Evaluation of machine learning algorithms performance for the prediction of early multiple sclerosis from resting-state fMRI connectivity data. *Brain Imaging Behav.* 2019;13(4):1103–1114. DOI: 10.1007/s11682-018-9926-9. PMID: 29992392.
62. Zhang H., Zhang J., Zhang Q. et al. RSANet: Recurrent Slice-wise Attention Network for multiple sclerosis lesion segmentation. *arXiv;* 2020:2002.12470v1.
63. Gheshlaghi S.H., Ranjbar A., Suratgar A.A. et al. A superpixel segmentation based technique for multiple sclerosis lesion detection. *arXiv;* 2020:1907.03109v1.

Информация об авторах

Черняева Галина Николаевна — м.н.с. ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий», Москва, Россия

Морозов Сергей Павлович — д.м.н., проф., директор ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий», Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-6545-6170

Владимирский Антон Вячеславович — д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий», Москва, Россия; профессор каф. информационных и интернет технологий ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-2990-7736

Вклад авторов. *Черняева Г.Н.* — создание концепции исследования, курирование данных, анализ данных, подготовка черновика рукописи; *Морозов С.П.* — руководство научно-исследовательской работой, доработка и редактирование рукописи; *Владимирский А.В.* — курирование данных, анализ данных, подготовка черновика рукописи.

Information about the authors

Galina N. Chernyaeva — junior researcher, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

Sergey P. Morozov — D. Sci. (Med), Prof., Director, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-6545-6170

Anton V. Vladimirovsky — D. Sci. (Med), Deputy Director for R&D, Moscow Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia; Professor, Chair of information and internet technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-2990-7736

Author contribution. *Chernyaeva G.N.* — creation of a research concept, data curation, data analysis, preparation of a draft manuscript; *Morozov S.P.* — management of research work, revision and editing of the manuscript; *Vladimirovsky A.V.* — data curation, data analysis, preparation of a draft manuscript.

Первичные прогрессирующие афазии: клинико-генетическая гетерогенность и сложность диагностики

И.В. Литвиненко¹, К.А. Колмакова¹, А.Ю. Емелин¹, В.Ю. Лобзин^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Представлен систематизированный обзор литературы с описанием нозологических вариантов первичной прогрессирующей афазии (ППА), иллюстрированный собственными наблюдениями. Клиническая диагностика ППА базируется на данных анамнеза о длительном прогрессирующем нарушении речи и определении варианта нарушения: аграмматического, семантического и логопенического. Приблизительно в 30% случаев выделить первичный вариант речевых нарушений не представляется возможным. Следует ориентироваться на основные и дополнительные клинические признаки (наличие аграмматизма, названия предметов, понимание смысла слов, сохранность повторений), нейровизуализационные данные (наличие асимметричной атрофии лобной и/или височной доли).

В настоящее время идентифицированы более 20 генов, мутации в которых непосредственно участвуют в развитии как поведенческой формы лобно-височной деменции, так и других форм ППА. Патоморфологические маркеры болезни Альцгеймера обнаружены в 76% случаев логопенического варианта ППА, признаки фронто-темпоральной дегенерации, ассоциированной с TDP-43, — в 80% случаев при семантическом варианте и ассоциированной с TDP-43/tau — в 64% случаев при аграмматическом варианте.

В статье также представлены ключевые дифференциально-диагностические признаки вариантов ППА, предложен пошаговый алгоритм диагностики заболевания. Рассмотрены особенности дальнейшего прогрессирования ППА с возможным развитием кортико-базального синдрома на клиническом примере. Показана возможность диссоциации нейровизуализационной картины и клинического варианта заболевания. Предложены варианты нейropsихологической оценки больных с афазией и определения тяжести речевого дефицита. Приведены стандартизованные тесты для оценки афазии и адаптированная шкала оценки тяжести ППА.

Ключевые слова: первичная прогрессирующая афазия; деменция; когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; лобно-височная деменция

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: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». E-mail: litvinenkoiv@rambler.ru. Литвиненко И.В.

Для цитирования: Литвиненко И.В., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Первичные прогрессирующие афазии: клинико-генетическая гетерогенность и сложность диагностики. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(4): 66–77.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.7>

Поступила 19.04.2021 / Принята в печать 17.05.2021

Primary progressive aphasia: clinical and genetic heterogeneity and diagnostic difficulties

Igor V. Litvinenko¹, Kristina A. Kolmakova¹, Andrey Yu. Emelin¹, Vladimir Yu. Lobzin^{1,2}

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

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

This systematic review describes primary progressive aphasia (PPA) variants and includes the authors' own clinical observations. Over 20 genes have now been identified, with mutations that are directly involved in the development of the behavioural variant of frontotemporal dementia, as well as other forms of PPA. Pathomorphological markers of Alzheimer's disease were identified in 76% of cases of logopenic PPA, while signs of frontotemporal dementia associated with TDP-43 were identified in 80% of cases of the semantic variant, and those associated with TDP-43/tau were identified in 64% of cases of agrammatic PPA. The clinical diagnosis of PPA is based on a history of long-term, progressive speech disturbances and identifying a particular variant: agrammatic, semantic or logopenic. The primary variant of the speech disorder cannot be identified in approximately 30% of cases. The focus should be on the main and additional clinical signs (presence of agrammatism, object naming, word comprehension, preserved repetition), as well as neuroimaging (presence of asymmetrical frontal and/or temporal lobe atrophy).

The article also provides key aspects of differential diagnosis of the PPA variants, and puts forth a stepwise diagnostic algorithm. It examines features of PPA progression, with possible development of corticobasal syndrome, illustrated by a clinical case. A dissociation between neuroimaging findings and clinical disease variant is also demonstrated to be possible. Different neuropsychological assessments of patients with aphasia and methods of determining the severity of speech dysfunction are presented. Standardized aphasia assessment tools and the adapted PPA severity scale are provided.

Keywords: primary progressive aphasia; dementia; cognitive impairment; Alzheimer's disease; frontotemporal dementia

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: 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6. S.M. Kirov Military Medical Academy.
E-mail: litvinenkoiv@rambler.ru. Litvinenko I.V.

For citation: Litvinenko I.V., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu. [Primary progressive aphasias: clinical and genetic heterogeneity and diagnostic difficulties]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(4): 66–77. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.7>

Received 19.04.2021 / Accepted 17.05.2021

Введение

Первичная прогрессирующая афазия (ППА) — это гетерогенный синдром, проявляющийся неуклонным прогрессированием речевых расстройств при менее выраженных нарушениях других когнитивных функций, входящий в группу фокальных нейродегенераций. С учётом нередко малозаметного дебюта и относительно медленного прогрессирования в начале заболевания (в дебюте которого лежит изолированное нарушение речевой функции) своевременная диагностика вызывает определённые сложности. Впервые описание ППА как отдельной нозологической формы было представлено на примере 6 клинических случаев [1]. Однако, учитывая гетерогенность клинических проявлений и динамики ППА, вариативность нозологической принадлежности различных вариантов, на наш взгляд, некорректно рассматривать это состояние как отдельную нозологическую форму.

В клинко-патоморфологических исследованиях установлены определённые ассоциации между вариантами ППА и различными нейродегенеративными заболеваниями. Аграмматический (аППА) и семантический (сППА) варианты ППА в большинстве случаев входят в группу лобно-височных дегенераций (ЛВД), тогда как логопенический вариант (лППА) чаще всего представляет собой типичную форму болезни Альцгеймера. В большинстве случаев сППА обусловлен ЛВД с отложением белка TDP-43, а аППА — фронто-темпоральной дегенерацией с отложением тау-белка [2]. ЛВД — клинический синдром, в основе которого лежит дегенерация лобных и передних отделов височных долей [3]. Помимо двух афатических вариантов в структуре ЛВД выделяют «классический» вариант ЛВД с поведенческими нарушениями, в основе которого лежит изменение ядра личности и социальная дезадаптация (болезнь Пика).

Патоморфологические маркёры болезни Альцгеймера обнаружены в 76% случаев лППА, признаки фронто-темпоральной дегенерации, ассоциированной с TDP-43, — в 80% случаев при сППА и ассоциированной с TDP-43/tau — в 64% случаев при аППА [4]. Эти результаты согласуются с понятием избирательной уязвимости нейронных сетей к специфическим протеинопатиям, при этом отложения амилоида имеют тропность к задним височно-теменным областям мозга, тау-патология — к лобно-стриатным сетям, а патология белка TDP-43 — к височному полюсу [2].

Значительно реже встречается синдром ППА при кортико-базальной дегенерации, прогрессирующем надъядерном параличе, деменции с тельцами Леви, цереброваскулярной патологии, прионных и других заболеваниях. Тем не менее нет абсолютной связи между каждым вариантом ППА и отдельным патологическим состоянием. Кроме того, относительная частота конкретных молекулярных изменений в каждом варианте сильно различается между исследованиями.

Генетика

Этиология ППА, как и других нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся когнитивными и поведенческими нарушениями, является мультифакторной. Однако особую роль в развитии данной патологии отводят генетическим мутациям. В настоящее время идентифицированы более 20 генов, мутации в которых непосредственно участвуют в развитии как поведенческой формы ЛВД, так и других форм ППА. Анализ современной литературы показал, что частота встречаемости мутаций крайне вариабельна. Безусловно, это связано с недостаточным изучением данной проблемы и невозможностью широкого внедрения медико-генетических исследований. Наиболее высокую частоту наследуемости имеет аППА (20–30%), а сППА и лППА — лишь 10–20% [5]. Большинство семейных случаев ЛВД (более 75%) ассоциированы с мутациями 3 генов: *GRN* (кодирует белок програнулин), *MAPT* (кодирует микротубулярный тау-белок) и *C9orf72* (кодирует одноименный белок) [6, 7]. Мутации в других генах — *TARDBP* (кодирует белок TDP-43) и *TBK1* при семейных формах ЛВД встречаются редко (менее 2%). По данным Ю.А. Шпилюковой и соавт., среди российского населения чаще встречаются мутации в генах *GRN* и *C9orf72*, объясняющие более 50% наследственных форм ЛВД, а мутации в генах *MAPT* и *TARDBP* не встречались в нашей стране [8, 9].

Мутация в гене C9orf72. Экспансия повторов в гене *C9orf72* (Chromosome 9 open reading frame 72), впервые описанная в 2011 г. [10], является основной причиной (до 40%) семейных случаев бокового амиотрофического склероза (БАС), около 25% приходится на семейные случаи ЛВД, в 90% случаях наблюдаются оба фенотипа [11]. В норме функции белка *C9orf72* связаны с процессами ядерно-цитоплазматического и межклеточного транспорта, аутофагией [12]. Для клинической картины характерны

признаки БАС, который, однако, не всегда соответствует критериям БАС как болезни. Среди симптомов ЛВД доминируют нарушения поведения (апатико-абулический синдром) и регуляторных функций, реже отмечаются речевые нарушения [13].

Мутации в гене GRN. Мутации в гене *GRN* (Granulin precursor, предшественник програнулина) являются второй по частоте мутацией при ЛВД и приводят к развитию 5–25% семейных случаев заболевания [13]. Клинический фенотип широко варьирует и может быть представлен как поведенческой формой ЛВД, так и всеми формами ППА, а также кортико-базальным синдромом [14]. В клинической картине нередко преобладает синдром паркинсонизма, в ряде случаев описаны зрительные галлюцинации (что может приводить к ошибочному диагнозу деменции с тельцами Леви) [14]. Ген *GRN* кодирует структуру белка програнулина, являющегося предшественником белков-гранулинов. Програнулин — это фактор роста, он секретируется в биологические жидкости, такие как плазма крови и цереброспинальная жидкость, встречается в различных тканях организма, принимает участие в различных биохимических процессах. Установлено, что уровень програнулина плазмы крови является диагностическим маркером для предварительного определения наличия мутаций в гене *GRN* и его делеции (содержание програнулина в плазме или цереброспинальной жидкости будет значительно снижено или практически отсутствовать) [15].

Мутации в гене MAPT. Патогенные мутации в гене *MAPT* (Microtubule Associated Protein Tau) составляют около 5–20% семейных случаев ЛВД [16]. Ген *MAPT* состоит из 16 экзонов и кодирует структуру тау-белка. Мутации в гене *MAPT* могут приводить к нарушению способности тау-белка связываться с микротрубочками, а также повышать его фибрилизационную активность, в результате чего агрегаты нейрофиламентов накапливаются в нейронах и глиальных клетках коры, белого вещества, подкорковых структур и ядер ствола, а также спинного мозга [17].

Таблица 1. Основные гены, ассоциированные с развитием ППА

Table 1. Main genes associated with PPA

Ген Gene	Хромосома Chromosome	Белок Protein	Ассоциированный клинический фенотип Associated clinical phenotype	Частота мутаций, % Mutation frequency, %
<i>GRN</i>	17q21.32	Програнулин Progranulin	Поведенческий вариант ЛВД, сППА и аППА, лППА (описано несколько случаев) Behavioural variant of frontotemporal dementia (FTD), semantic PPA and agrammatic PPA, logopenic PPA (several cases are described)	5–22
<i>C9orf72</i>	9p21.2	C9orf72	Поведенческий вариант ЛВД, сППА Behavioural variant of FTD, semantic PPA	8–25
<i>MAPT</i>	17q21.32	Микротрубочки связанные с тау-белком Microtubules bound with Tau-protein	Поведенческий вариант ЛВД, аППА Behavioural variant of FTD, agrammatic PPA	5–15
<i>TARDBP</i>	1p36.21	Белок TDP-43 TDP-43 protein	Поведенческий вариант ЛВД, сППА Behavioural variant of FTD, semantic PPA	2
<i>APP</i>	21q21.2	Предшественник β-амилоида β-amyloid precursor	лППА Logopenic PPA	N/A

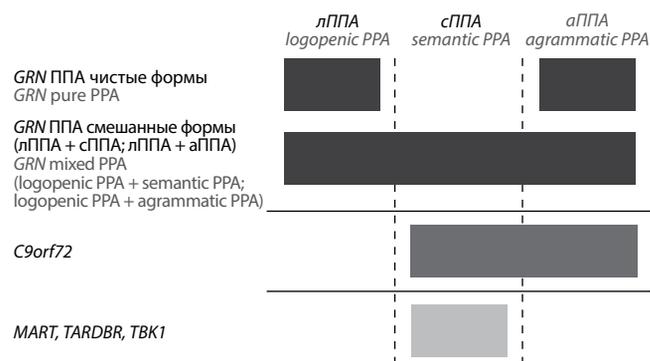


Рис. 1. Клинико-генетические закономерности развития ППА (по [20]).

Fig. 1. Clinical and genetic patterns in PPA development (based on [20]).

Клинический фенотип крайне вариабелен как между семьями с различными мутациями, так и в пределах одной семьи. К наиболее частым фенотипическим проявлениям относятся поведенческую форму ЛВД, аППА, также атипичный паркинсонизм. Кроме этого, описаны случаи выраженных мнестических нарушений и семантической деменции [17].

Мутации в гене TARDBP. Мутации в гене *TARDBP* (TAR DNA-binding protein) при семейных вариантах ЛВД встречаются достаточно редко и составляют 1–2% случаев [18]. Однако белок TDP-43, кодируемый геном *TARDBP*, обнаруживается более чем в 50% патоморфологически подтверждённых случаев ЛВД. Клинический фенотип включает преимущественно случаи поведенческого варианта ЛВД или сочетание двух фенотипов ЛВД и БАС [19].

Взаимосвязь генетических нарушений и развития различных клинических вариантов ППА представлена на рис. 1.

Обобщённая частота встречаемости различных фенотипов ППА в зависимости от основных генетических мутаций представлена в табл. 1.

Клинико-нейровизуализационная характеристика различных вариантов ППА

Речевые нарушения различной модальности и степени выраженности характерны для всех нейродегенеративных заболеваний. В связи с этим верификация диагноза ППА нередко представляет существенные трудности.

Общие диагностические критерии ППА:

- нарушения речи являются одним из основных клинических симптомов;
- нарушения речи приводят к нарушению повседневной активности;
- афазия является ведущим клиническим симптомом на начальных стадиях заболевания и постепенно прогрессирует более 1 года.

Критерии исключения диагноза ППА:

1. Паттерн речевых нарушений в большей степени соответствует клинической картине других нейродегенеративных или соматических заболеваний.
2. Когнитивные нарушения в большей степени соответствуют психическому заболеванию.
3. В клинической картине в дебюте заболевания преобладают нарушения эпизодической и зрительной памяти, зрительно-пространственные нарушения.
4. В клинической картине в дебюте заболевания преобладают поведенческие нарушения.

Длительное время речевые нарушения остаются изолированными, в целом сохраняется социальная и бытовая адаптация, за исключением действий, связанных с речевой функцией. По мере прогрессирования аППА и сППА появляются поведенческие нарушения, когнитивные нарушения подкорково-лобного типа, при лППА в первую очередь присоединяются мнестические расстройства.

Аграмматический вариант ППА

Другое название — афазия с нарушением беглости речи («non-fluent»). Основными критериями этой формы является наличие аграмматизмов, снижение речевой активности, а также нарушение плавности (или беглости) речи. Аграмматизмы характеризуются простотой и бедностью синтаксических структур создаваемых предложений (или отсутствием полноценных предложений), утратой артиклей, предлогов, вспомогательных глаголов и местоимений. Нарушается способность к повторению, особенно длинных и сложных предложений, воспроизведению серий слов, например, дней недели. Больной не может громко читать, писать и произносить слова по буквам. В то же время понимание отдельных слов как в письменной, так и в устной речи остаётся достаточно сохранным. Кроме того, к характерным клиническим признакам относят оральную (оролингвальную) апраксию (апраксия заданных орофациальных движений) — невозможность выполнения действий по заданию и подражания губами и языком (заложить язык за верхнюю или нижнюю губу, вытянуть губы трубочкой, «поцокать» языком, пошвыстать и т.п.). По мере прогрессирования заболевания речевые нарушения приводят к мутизму.

Когнитивные функции и в целом социальная адаптация пациентов длительное время остаются сохранными, за исключением действий, в которых требуются вербальные навыки. Однако по мере прогрессирования заболевания

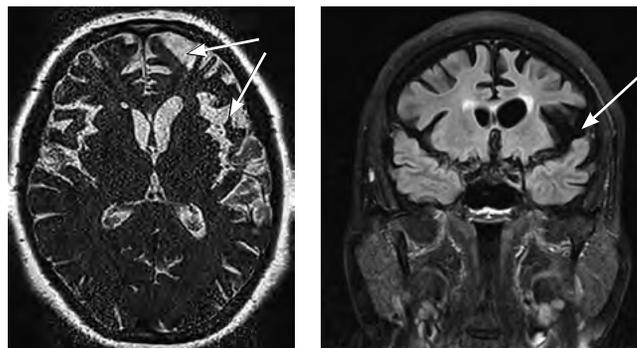


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента с аППА. Стрелки — атрофия левой задней лобно-островковой области.

Fig. 2. Brain MRI of a patient with aPPA. Arrows indicate atrophy of the left posterior fronto-insular region.

развивается апатико-абулический синдром и импульсивность, и, кроме того, зачастую аППА сопровождается депрессией, которая, вероятно, обусловлена сохранением критики к своему речевому дефекту. В дальнейшем нередко отмечается паркинсонизм с последующим возможным развитием прогрессирующего надъядерного паралича или кортикобазального синдрома, с постуральной неустойчивостью, псевдобульбарной дисфункцией, апраксией конечности (синдром «чужой руки») и дистонией [21, 22]. Наличие апраксии речи и паркинсонизма можно объяснить развитием тау-патии. Около 30% пациентов с ППА имеют семейный анамнез, однако генетическая опосредованность все же наиболее характерна для поведенческой формы ЛВД [5]. Были выявлены причинные мутации во всех основных генах (*GRN*, *MAPT*, *C9orf72*), вызывающие ЛВД [23].

Для диагностики аППА, помимо выявления орфографических ошибок, целесообразно оценивать письмо пациента — это более надёжный показатель ассоциированного аграмматизма, чем оценка только речи пациента. Развитие аППА ассоциировано с атрофическими изменениями в области нижней лобной извилины («зона Брока») и островковой доли доминантного полушария.

Характерным нейровизуализационным признаком являются атрофические изменения в области сильвиевой борозды доминантного полушария на корональном (или фронтальном) срезе в Т1-ВИ, при этом на других последовательных срезах выявление асимметричной атрофии вызывает затруднения даже у врачей-рентгенологов (рис. 2).

Также с целью дифференциальной диагностики с другими вариантами ППА используется ликворологическое исследование с оценкой уровня белков — маркёров нейродегенерации (Аβ-амилоида, тау-протеина и их соотношения).

Семантический вариант ППА

сППА (афазия без нарушения беглости речи, «fluent»-типа, семантическая деменция) характеризуется преимущественным нарушением названия предметов (страдает номинативная функция речи) и нарушением понимания смысла слов (семантическая дисфункция). В 1975 г. Е.К. Warrington описал первые 3 случая этого синдрома [24]. В 2004 г. М. Gorno-Tempini с соавт. включили семантическое слабоумие в 1 из 3 вариантов ППА, а термин «семантический

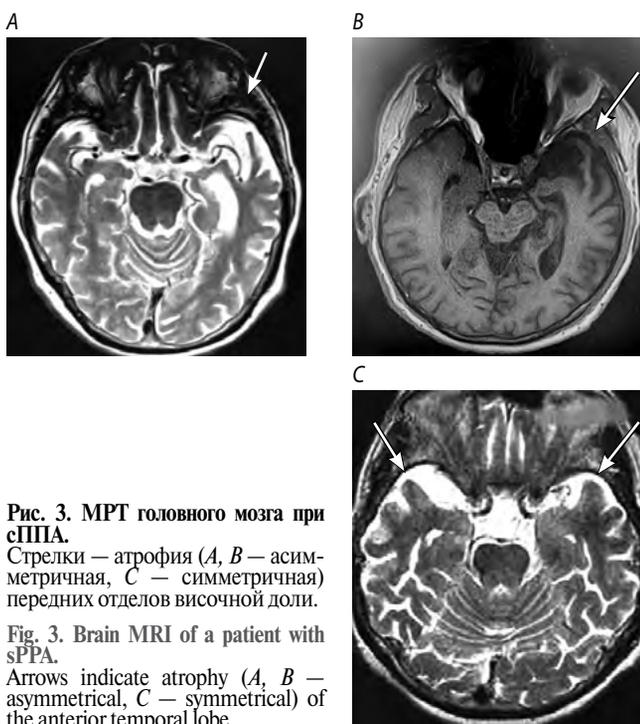


Рис. 3. МРТ головного мозга при сППА.

Стрелки — атрофия (A, B — асимметричная, C — симметричная) передних отделов височной доли.

Fig. 3. Brain MRI of a patient with sPPA.

Arrows indicate atrophy (A, B — asymmetrical, C — symmetrical) of the anterior temporal lobe.

вариант ППА» был позже принят международной рабочей группой [3, 25]. Для сППА характерна беглая речь с достаточно скудным запасом слов, утратой понимания значения слов с нарушением называния (аномия) и словесными (семантическими) парафазиями. Пациенты используют в своей речи общие категориальные слова (например, вместо «собака» — слово «животное»). Ещё один характерный признак — агнозия, которая может проявляться неузнаванием членов семьи (вследствие прозопагнозии) и/или невозможностью вспомнить назначение объекта. Отличительной особенностью сППА является сохранность грамматической основы речи при наличии аномии и затруднения в подборе слов. Относительно сохранной является память на события повседневной жизни, что отчётливо контрастирует с нарушениями в семантической сфере.

Как и при поведенческом варианте ЛВД, для сППА характерны такие симптомы, как неуместная эмпатия или её отсутствие, социальная расторможенность, «плоское» чувство юмора и патологическое пристрастие к сладкому. Понимание и осознание собственного дефекта часто кажется сохранённым, но может быть поверхностным или неполным. По мере прогрессирования заболевания могут появляться симптомы паркинсонизма. Нейровизуализационным признаком является чаще асимметричная (реже — симметричная) атрофия, затрагивающая, главным образом, передние отделы (полку) височных долей мозга (рис. 3).

Логонический вариант ППА

Основу развития речевых нарушений составляют расстройства оперативной памяти, что приводит к затруднению поиска и подбора слов и, соответственно, замедлению речи, частым паузам, незавершённости слов и предложений, трудностям при повторении предложений, особенно длинных и сложных по построению. При этом понимание

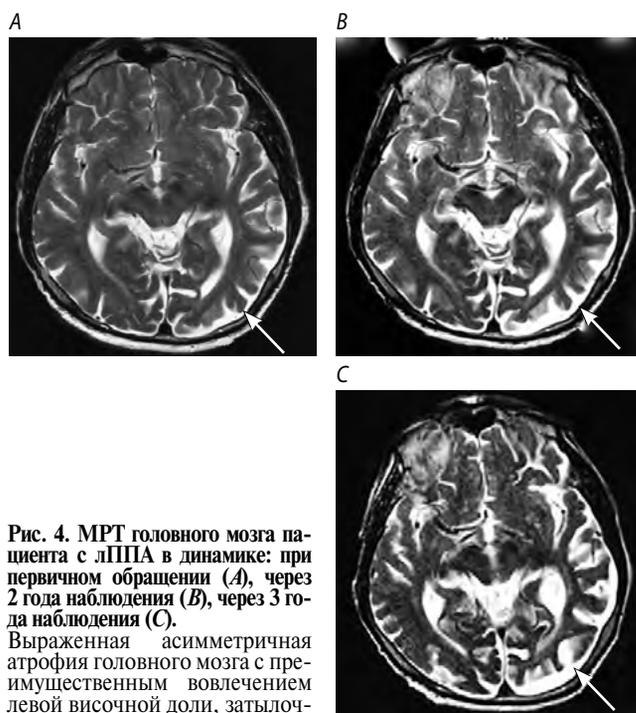


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента с лППА в динамике: при первом обращении (A), через 2 года наблюдения (B), через 3 года наблюдения (C).

Выраженная асимметричная атрофия головного мозга с преимущественным вовлечением левой височной доли, затылочной доли.

Fig. 4. Brain MRI of a patient with IPPA over time: initial presentation (A), after 2 years of follow-up (B), after 3 years of follow-up (C). Significant asymmetrical brain atrophy, predominantly in the left temporal lobe and occipital lobe.

смысла предложений и слов, их категориальной принадлежности, грамматически правильное построение речи, артикуляция остаются сохранными. Паузы не заполняются высказываниями, не подходящими по смыслу, что позволяет исключить сППА. Дополнительные данные могут быть получены с помощью теста повторения цифр, их количество при лППА снижается, в то время как при сППА остаётся сохранным. Кроме этого, для пациентов с лППА характерны экстралингвистические трудности, приводящие к когнитивным и функциональным нарушениям: памяти (например, забывчивость, повторяемость или проблемы с поиском маршрута), возникновению бытовых затруднений (например, с использованием рабочего оборудования, инструментов или бытовых приспособлений) или нарушающие визуально-пространственное осознание (например, неспособность точно оценить расстояния, найти выходы или найти предметы на виду).

Ключевым нейрорадиологическим признаком является асимметричная атрофия, затрагивающая, главным образом, височно-теменные отделы доминантного полушария (рис. 4).

Основываясь только на анализе клинической картины, не всегда удаётся определить классический вариант ППА, в связи с чем в сложных диагностических случаях дополнительно предлагают устанавливать смешанный или неклассифицированный вариант, которые составляют 5,9% форм ППА [26].

Неклассифицируемый фенотип в основном включает пациентов с затруднением подбора слов как в спонтанной речи, так и при назывании предметов, что соответству-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика различных вариантов ППА

Table 2. Differential diagnosis of the PPA variants

Показатель Parameter	аППА Agrammatic PPA	сППА Semantic PPA	лППА Logopenic PPA
Основные признаки Main signs	<ul style="list-style-type: none"> • Аграмматизм речи; • снижение беглости речи — появление «телеграфного стиля»: прерывистая, требующая усилий речь с заиканием, парафазиями (апраксия речи) • Speech agrammatism; • reduced verbal fluency and the appearance of telegraphic speech: effortful, broken speech, with stuttering and paraphasia (speech apraxia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение называния предметов (страдает номинативная функция речи). Замена одних существительных другими (вербальные парафазии); • нарушение понимания смысла слов • Impaired object naming (nominative function of speech is affected). Word replacement (verbal paraphasia); • impaired word comprehension 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение подбора слов как в спонтанной речи, так и назывании предметов; • затруднения при повторе фраз и предложений • Word finding difficulties, both in spontaneous speech and in object naming; • difficulty repeating phrases and sentences
Дополнительные признаки Additional signs	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение понимания синтаксически сложных предложений при сохранности понимания простых фраз и слов; • нарушено чтение и/или письмо; • сохранность представлений о предметах, образах • Reduced comprehension of syntactically complex sentences, despite being able to understand simple words and phrases; • impaired reading and/or writing; • preserved ability to imagine objects and images 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение представлений об объекте, особенно для редко используемых или малознакомых; • наличие дислексии или дисграфии; сохранность повтора; • сохранены грамматика и беглость речи • Impaired understanding of objects, especially rarely used or unfamiliar ones; • dyslexia or dysgraphia preserved repetition; • preserved grammar and verbal fluency 	<ul style="list-style-type: none"> • Речевые (фонетические) ошибки как в спонтанной речи, так и при назывании предметов; • сохранность понимания простых слов и предназначения предметов; • сохранность речевой продукции; • отсутствие аграмматизмов • Verbal (phonetic) errors in both spontaneous speech and in object naming; • preserved comprehension of simple words and purpose of objects; • preserved speech production; • lack of agrammatisms
MPT-признаки MRI signs	Атрофия задних отделов лобной и височной долей, преимущественно доминантного полушария Atrophy of the posterior frontal and temporal lobes, predominantly in the dominant hemisphere	Атрофия передних отделов височной доли Atrophy of the anterior temporal lobe	Атрофия теменной доли доминантного полушария Atrophy of the parietal lobe in the dominant hemisphere
ПЭТ-признаки PET signs	Гипометаболизм в задних отделах левой лобной доли Hypometabolism in the posterior left frontal lobe	Гипометаболизм в передних отделах височной доли Hypometabolism in the anterior temporal lobe	Гипометаболизм в левой теменной доле Hypometabolism in the left parietal lobe

ет лППА, но при этом отсутствует другой ключевой признак — нарушение повторения фраз и предложений. При смешанном фенотипе наблюдается сочетание основных клинических синдромов нескольких вариантов, например, аППА и лППА. Можно отметить, что у пациентов с неклассифицированным, смешанным и логопеническим вариантами наряду с ведущим афатическим синдромом отмечается более значимое снижение показателей комплексных нейрокognитивных шкал, что объединяет эти варианты с позиции возможной связи с болезнью Альцгеймера [27].

Сложность оценки речевых нарушений у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями объясняется не только более обширным «диффузным» поражением локальной зоны, но и вовлечением расположенных рядом структур, что клинически проявляется разнообразием афатического дефекта. Несмотря на достаточно специфические и харак-

терные клинические признаки ППА, определение клинического подтипа всегда вызывает значительные трудности. Тем не менее распознавание формы ППА имеет большое значение для грамотного дифференциального подхода как к лечению пациента, так и к определению прогноза течения заболевания. В табл. 2 приведены основные клинические и нейровизуализационные отличия между нозологическими формами ППА.

С учётом того, что афатические нарушения являются доминирующим признаком среди других когнитивных расстройств, выявление сфер нарушений речи позволяет упростить дифференциальную диагностику форм ППА, а также выбрать наиболее подходящую логопедическую и когнитивную реабилитацию. На рис. 5 представлен алгоритм диагностики вариантов ППА по речевым нарушениям.

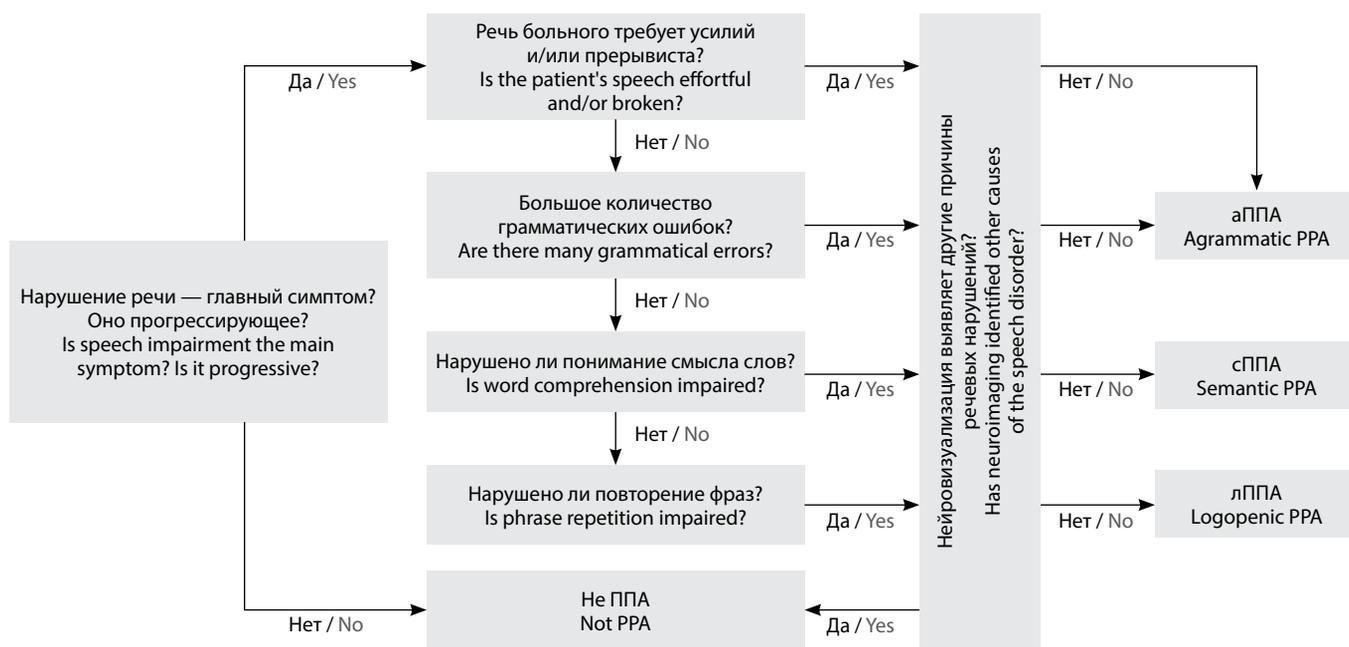


Рис. 5. Алгоритм диагностики ППА (адаптировано из [28]).

Fig. 5. PPA diagnosis algorithm (adapted from [28]).

Нозологическая принадлежность различных вариантов ППА основана преимущественно на феноменологии речевых нарушений. Дополнительную информацию можно получить при выполнении магнитно-резонансной томографии с последующей оценкой структур головного мозга с использованием нейрорадиологических шкал.

Особенности дальнейшего прогрессирования ППА

Развитие заболевания, в особенности аППА и сППА, не всегда протекает в рамках ЛВД и не всегда строго соответствует какому-либо одному из вариантов. Приводим клинический пример, характеризующий атипичное развитие аППА.

Пациент В., 81 года, наблюдался нами в течение 2 лет. На момент первичного осмотра обращала на себя внимание трудность подбора слов в разговорной речи при практически полном отсутствии других когнитивных нарушений, затруднения при повторении слов и предложений. В неврологическом статусе определялись отдельные микросимптомы. По данным МРТ головного мозга от октября 2016 г. были выявлены очаговые изменения сосудистого характера, умеренные атрофические изменения (рис. 6, А). При детальной оценке томограмм выявлена лёгкая асимметричная атрофия коры головного мозга за счёт левой височно-теменной области. Нейropsychологическое тестирование: MMSE — 27 баллов, FAB — 15 баллов, литеральные ассоциации — 12 слов, категориальные ассоциации — 14 слов. Тест рисования часов — 8 баллов.

В течение года клиническая картина неуклонно прогрессировала. Речь постепенно теряла свою беглость и плавность, требовала всё больших усилий, снизилась речевая активность. Пациент стал немногословным, старался избегать лишних высказываний, чтобы скрыть свой дефект. Говорил короткими фразами, часто не связанными между

собой, используя преимущественно существительные при минимальном включении прилагательных. При повторном МРТ-исследовании выявлено значительное увеличение выраженности асимметричной левосторонней атрофии височной и теменной доли (рис. 6, В), что характерно в большей степени для лППА. Клинически вышеуказанная симптоматика при этом расценивалась в рамках аППА, однако также присутствовали отчётливые затруднения при повторении предложений, в том числе коротких и простых.

По прошествии 2 лет пациент полностью утратил способность к речевой продукции, однако понимание обращённой речи было полностью сохранено. Обратило на себя внимание появление апраксии правой руки, постоянное двигательное беспокойство правой кисти. Кроме того, при осмотре отмечено появление и других синдромов: лобной апраксии, в том числе апраксии ходьбы, асимметричной экстрапиримидной ригидности с гемипаркинсонизмом; миоклонуса правой руки; идеаторной апраксии в обеих руках; тяжёлых когнитивных нарушений, проявляющихся, в первую очередь, дисрегуляторными расстройствами. Нейropsychологическое обследование в 2019 г. оценить достоверно не представлялось возможным в связи с отсутствием у пациента речевой функции, при выполнении заданий с использованием письма у пациента выявлялись множественные грамматические ошибки. При этом тест рисования часов пациент выполнял верно. При оценке МРТ головного мозга выявлялась грубая асимметричная корково-подкорковая атрофия (рис. 6, С). Согласно рентгенологической шкале Global Cortical Atrophy (GCA) данные изменения соответствовали III степени атрофии головного мозга (по типу «лезвия ножа»).

В представленном наблюдении в дебюте заболевания клиническая симптоматика соответствовала типичной аППА, однако по мере прогрессирования заболевания появились признаки лППА, для которой характерной

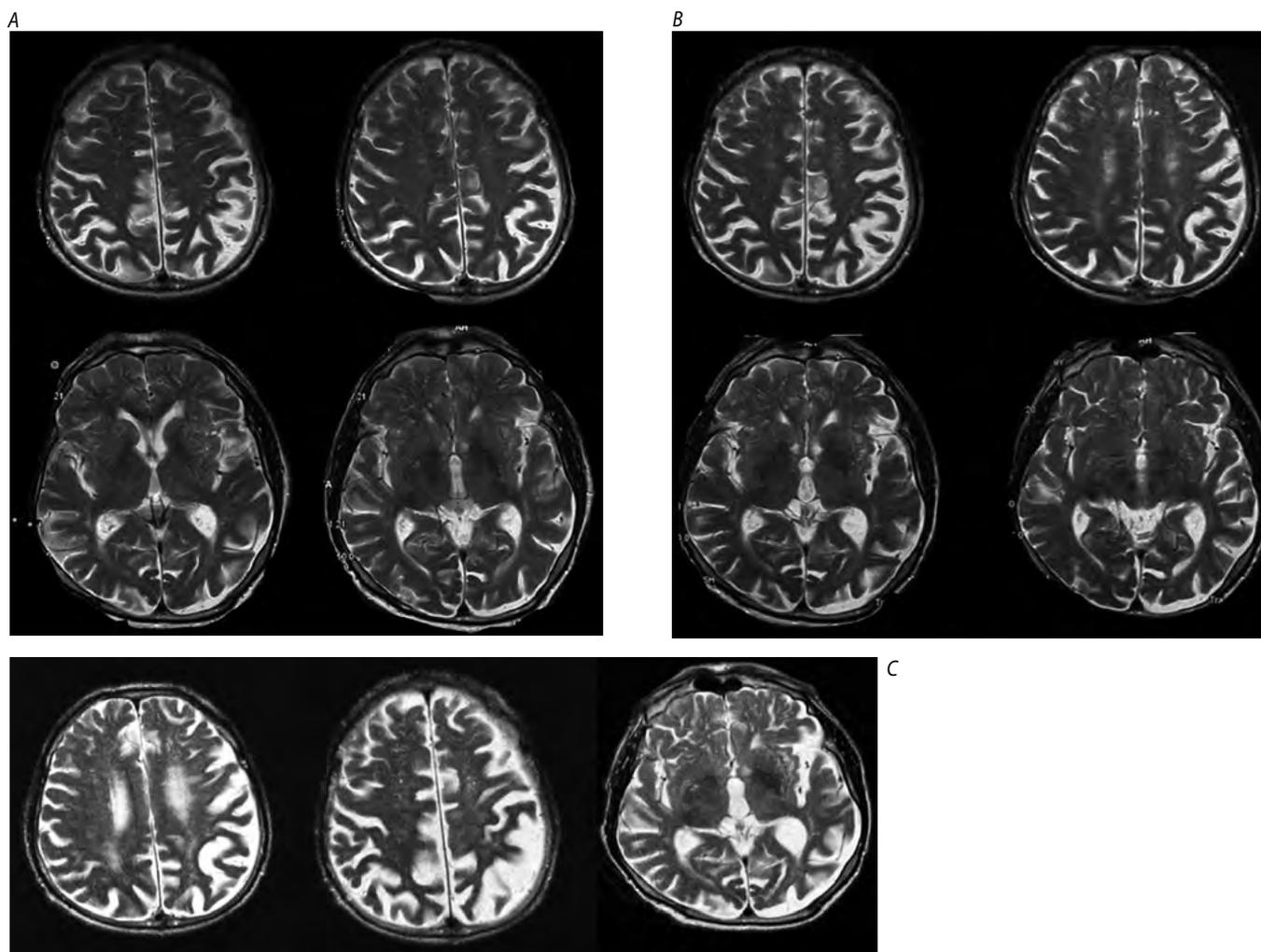


Рис. 6. МРТ-изображения головного мозга пациента со смешанной формой ППА с последующим развитием клинически значимого кортико-базального синдрома.

A — МРТ головного мозга 2016 г.; *B* — 2017 г.; *C* — 2019 г.

Fig. 6. Brain MRI of a patient with mixed PPA and subsequent development of clinically significant corticobasal syndrome.

A — brain MRI in 2016; *B* — in 2017; *C* — in 2019.

является развитие асимметричной атрофии височных отделов доминантного полушария. Ещё через год наряду с афатическим дефектом в клинической картине стал доминировать кортико-базальный синдром, вероятно, связанный с вовлечением в патологический процесс и подкорковых структур. Таким образом, представленный случай характеризует редкий пример смешанного варианта (сочетание аППА и лППА) ППА с последующим развитием клинически манифестной кортико-базальной дегенерации.

Данное клиническое наблюдение подтверждает гетерогенность первичных речевых нарушений, сложность дифференциальной диагностики, требующей обязательного комплексного подхода с анализом паттерна речевых нарушений и данных нейровизуализации, учёта сопутствующих неврологических и нервно-психических симптомов. Смешанные и атипичные формы ППА могут рассматриваться как возможные предикторы развития отличной от фронто-темпоральной дегенерации и болезни Альцгеймера нейродегенеративной патологии.

Оценка нейропсихологического профиля при ППА

Проведение расширенного нейропсихологического обследования позволяет выявить паттерн когнитивных нарушений, а также предположить возможную нозологическую форму когнитивных нарушений. Большинство нейропсихологических методик, используемых в повседневной практике врача-невролога, позволяют выявить уже достаточно грубый когнитивный дефицит, достигающий деменции. Кроме того, оценка речевой функции по этим шкалам достаточно поверхностна и зачастую не позволяет выявить речевые нарушения на начальных стадиях заболевания. Вместе с тем афатический дефект в целом влияет на правильность выполнения нейропсихологических методик. Большинство тестов требуют вербального ответа пациента (устный счёт, концептуализация, ориентировка). Таким образом, при наличии речевых нарушений оценка выполнения когнитивных тестов должна выполняться с учётом речевой дисфункции. Среди отечественных методик не существует валидизированных шкал для комплексной оценки речевой дисфункции, что, безусловно, усложняет диагностику изолированных нарушений речи.

Таблица 3. Шкала оценки тяжести ППА
 Table 3. Primary Progressive Aphasia Severity Scale

Сфера Area	0 = норма 0 = normal	0,5 = сомнительное/ очень лёгкое нарушение/ 0.5 = questionable/ very mild impairment	1 = лёгкое нарушение 1 = mild impairment	2 = умеренное нарушение 2 = moderate impairment	3 = тяжёлое нарушение 3 = severe impairment
Беглость речи, полноценная речь, без пауз, колебаний и вставок (уменьшение беглости связано с уменьшением длины фразы и слов в минуту) Speech fluency, full-scale speech, no pauses, wavering or inserts (reduced fluency due to a reduction in sentence length or words per minute)	Нормальная беглость речи Normal speech fluency	Речь содержит случайные пустые паузы или используются слова-паразиты, уменьшение длины фразы Speech contains random empty pauses or filler words, reduction in sentence length	Речь состоит из коротких фраз, прерываемых паузами или «поиском, подбором» слов Speech consists of short phrases, interrupted by pauses or word-finding difficulties	Несоответствия в большинстве высказываний; длина фразы редко превышает 3 слова Inconsistencies in most statements; sentence length rarely exceeds 3 words	Тяжёлые речевые нарушения (длина фразы редко превышает 1 слово), либо полное отсутствие речи Severe speech disturbances (sentence length rarely exceeds 1 word) or complete absence of speech
Синтаксис и грамматика: использование словоформ, порядок слов при формировании фраз и предложений Syntax and grammar: use of word forms and word order during phrase and sentence formation	Нет сложности в использовании грамматики и синтаксиса No difficulties in grammar and syntax	Случайный аграмматизм или параграмматизм (т.е. странная структура предложения, такая как «Я езжу на машине в вашем доме»); может жаловаться, что трудно объединить слова в фразы или предложения Occasional agrammatism or paragrammatism (i.e. strange sentence structure, such as «I drive a car in your house»); can complain of difficulty combining words into phrases or sentences	Частый аграмматизм; структура предложений проста; часто неправильное использование/пропуск грамматических слов или морфологии Frequent agrammatism; simple sentence structure; frequent incorrect use/omission of grammatical words or morphology	Выражения содержат в основном односложные слова с редким использованием синтаксических группировок слов или морфологических маркеров Statements contain mainly single-syllable words with rare use of syntactic word groupings or morphological markers	Односложные высказывания или нет речи/письма Single-syllable statements or not speech/writing at all
Понимание слова: способность понимать письменные или разговорные слова Word comprehension: the ability to understand written or spoken words	Нет сложности в понимании простых слов в процессе тестирования No difficulty in understanding simple words during testing	Иногда возникают трудности с пониманием низкочастотных слов (например, пробка); может поставить под сомнение значение слов (например, «Что такое?») Occasionally difficulty in understanding low-frequency words (for example, cork); may question the meaning of a word (for example, «What's that?»)	Показывает отсутствие понимания слова несколько раз в коротком разговоре, но способен вести разумно полноценный разговор Shows a lack of understanding of a word several times in a short conversation, but can hold a coherent conversation	Понимает некоторые, часто используемые и/или знакомые слова. Ставит под сомнение значение многих слов в разговоре Understands some, frequently used and/or familiar words. Questions the meaning of many words in a conversation	Минимальное понимание отдельных слов Minimal comprehension of separate words

Первичная оценка речевой функции при ППА должна включать в себя детальную и последовательную оценку импрессивной речи (понимание различных синтаксических конструкций на слух; понимание смысла услышанных слов — существительных и глаголов), экспрессивной речи (называние предметов и действий по картинкам; составление предложений по картинкам и с использованием предложенных слов; составление рассказа по серии сюжетных картинок — в рассказе оцениваются беглость, связность текста, содержательность). Кроме этого необходимо отдельно оценивать чтение и письмо: чтение вслух слов, предложений, текста; понимание смысла написанных слов (соотнесение написанного слова с картинкой); понимание написанного текста (ответы на вопросы по тексту); написание под диктовку и копирование букв и слогов; письменное порождение слов (по рисунку, описанию, вербальным ассоциациям); написание слов под диктовку; написание автоматизированных рядов (собственные Ф.И.О, адрес, алфавит, цифры).

Возможно применение стандартизированных тестов для оценки афазии:

- Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE, Бостонское исследование для выявления афазии) [29];
- Western Aphasia Battery — Revised (WAB-R, Западная афазископическая батарея) [30];
- Comprehensive Aphasia Test (CAT, Всестороннее тестирование для выявления афазии) [31].

Оценка степени тяжести ППА

В 2014 г. D. Saposky и соавт. создали шкалу оценки тяжести ППА (Progressive Aphasia Severity Scale — PASS), которая представляет собой структурированный опросник, позволяющий оценивать лингвистические аспекты речи (артикуляцию, беглость, синтаксис и грамматику, поиск и выражение слова, повторение, слуховое понимание, понимание одного слова, чтение, письмо, функциональное общение, инициацию) (табл. 3). Оценка производится на основании данных информатора пациента и объективного мнения наблюдающего врача [32].

Список источников

1. Mesulam M.M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol.* 1982;11(6):592–598. DOI: 10.1002/ana.410110607. PMID: 7114808.
2. Spinelli E.G., Mandelli M.L., Miller Z.A. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol.* 2017;81(3):430–443. DOI: 10.1002/ana.24885. PMID: 28133816.
3. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006–1014. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. PMID: 21325651.
4. Bergeron D., Gorno-Tempini M.L., Rabinovici G.D. et al. Prevalence of amyloid-β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2018;84(5):729–740. DOI: 10.1002/ana.25333. PMID: 30255971.
5. Rohrer J.D., Guerreiro R., Vandrovicova J. et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2009;73(18):1451–1456. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bf997a. PMID: 19884572.
6. Mahoney C.J., Beck J., Rohrer J.D. et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain.* 2012;135(Pt 3):736–750. DOI: 10.1093/brain/awr361. PMID: 22366791.
7. Snowden J.S., Rollinson S., Thompson J.C. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain.* 2012;135(Pt 3):693–708. DOI: 10.1093/brain/awr355. PMID: 22300873.
8. Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Бердникович Е.С. и др. C9orf72-ассоциированная форма лобно-височной деменции в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(9):98–106. DOI: 10.17116/jnevro202012009198.

Для оценки используется шкала, где:

- 0 — нормальная речь;
- 0,5 — сомнительное/очень лёгкое нарушение речевой функции,
- 1 — лёгкое нарушение речи,
- 2 — умеренные речевые нарушения;
- 3 — тяжёлое нарушение речевой функции.

Шкала является дополнением к шкале CDR [33].

Использование шкалы PASS позволяет не только отслеживать скорость и динамику речевых нарушений, но и способствует определению варианта ППА [32]. Тяжёлые нарушения синтаксиса и грамматики, а также снижение беглости речи (вследствие наполнения речи паузами и запинаниями) встречаются у 60% пациентов с аППА. При этом у 60% сохраняется понимание слова (способность понимать письменные или разговорные слова). При сППА нарушение понимания смысла слов лёгкой степени встречается в 67%, а тяжёлой — в 22%, при этом нарушение беглости речи в лёгкой форме встречается в 89% случаев. Нарушения синтаксиса и грамматики у пациентов с лППА лёгкой степени составляют 56% и 25% умеренной степени, это приводит к лёгкому нарушению беглости речи в 87% и в 13% — к умеренным нарушениям. При этом нарушение понимания смысла слов либо вовсе отсутствует (44%), либо выявляются лёгкие нарушения у 44% [34].

Таким образом, ППА являются группой гетерогенных нейродегенеративных заболеваний, требующих от врачей-специалистов детального мультидисциплинарного подхода. На этапе дифференциальной диагностики необходимо выполнение нейровизуализационного исследования (магнитно-резонансной томографии с использованием нейрорадиологических шкал и детальной оценкой структур головного мозга, а также позитронно-эмиссионной томографии), комплексного нейропсихологического обследования с последующей оценкой когнитивных нарушений, консультации врачей смежных специальностей (логопеда-афазиолога, психиатра), оказанием психологической и социальной поддержки.

References

1. Mesulam M.M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol.* 1982;11(6):592–598. DOI: 10.1002/ana.410110607. PMID: 7114808.
2. Spinelli E.G., Mandelli M.L., Miller Z.A. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol.* 2017;81(3):430–443. DOI: 10.1002/ana.24885. PMID: 28133816.
3. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006–1014. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. PMID: 21325651.
4. Bergeron D., Gorno-Tempini M.L., Rabinovici G.D. et al. Prevalence of amyloid-β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2018;84(5):729–740. DOI: 10.1002/ana.25333. PMID: 30255971.
5. Rohrer J.D., Guerreiro R., Vandrovicova J. et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2009;73(18):1451–1456. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bf997a. PMID: 19884572.
6. Mahoney C.J., Beck J., Rohrer J.D. et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain.* 2012;135(Pt 3):736–750. DOI: 10.1093/brain/awr361. PMID: 22366791.
7. Snowden J.S., Rollinson S., Thompson J.C. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain.* 2012;135(Pt 3):693–708. DOI: 10.1093/brain/awr355. PMID: 22300873.
8. Shpilukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Berdnikovich E.S. et al. C9ORF72-associated frontotemporal dementia in the Russian population. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(9):98–106. DOI: 10.17116/jnevro202012009198. (In Russ.)

9. Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Генетическое разнообразие лобно-височной деменции. *Молекулярная биология*. 2020;54(1):17–28. DOI: 10.31857/S0026898420010139.
10. De Jesus-Hernandez M., Mackenzie I.R., Boeve B.F. et al. Expanded GG-GGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245–256. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.011. PMID: 21944778.
11. Nguyen H.P., Van Broeckhoven C., van der Zee J. ALS genes in the genomic era and their implications for FTD. *Trends Genet*. 2018;34(6):404–423. DOI: 10.1016/j.tig.2018.03.001. PMID: 29605155.
12. Haeusler A.R., Donnelly C.J., Rothstein J.D. The expanding biology of the C9orf72 nucleotide repeat expansion in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(6):383–395. DOI: 10.1038/nrn.2016.38. PMID: 27150398.
13. Cruts M., Engelborghs S., van der Zee J. et al. C9orf72-related amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, 1993–2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK268647>
14. Ber I., Camuzat A., Hannequin D. et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain*. 2008;131(Pt 3):732–746. DOI: 10.1093/brain/awn012. PMID: 18245784.
15. Galimberti D., Fumagalli G.G., Fenoglio C. et al. Progranulin plasma levels predict the presence of GRN mutations in asymptomatic subjects and do not correlate with brain atrophy: results from the GENFI study. *Neurobiol Aging*. 2018;62:245.e9–245.e12. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.016. PMID: 29146050
16. Pottier C., Ravenscroft T.A., Sanchez-Contreras M., Rademakers R. Genetics of FTL: overview and what else we can expect from genetic studies. *J Neurochem*. 2016;138(Suppl 1):32–53. DOI: 10.1111/jnc.13622. PMID: 27009575.
17. Ghetti B., Oblak A.L., Boeve B.F. et al. Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: A chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(1):24–46. DOI: 10.1111/nan.12213. PMID: 25556536.
18. Sirkis D.W., Geier E.G., Bonham L.W. et al. Recent advances in the genetics of frontotemporal dementia. *Curr Genet Med Rep*. 2019;7(1):41–52. DOI: 10.1007/s40142-019-0160-6. PMID: 31687268.
19. Borroni B., Archetti S., Del Bo R. et al. TARDBP mutations in frontotemporal lobar degeneration: frequency, clinical features, and disease course. *Rejuvenation Res*. 2010;13(5):509–517. DOI: 10.1089/rej.2010.1017. PMID: 20645878.
20. Saracino D., Ferrieux S., Noguès-Lassaille M. Cognitive, linguistic and neuroanatomical features of primary progressive aphasia due to frontotemporal dementia gene mutations. *Eur J Neurol*. 2020;27(Suppl 1):258–259
21. Kremen S.A., Mendez M.F., Tsai P.H., Teng E. Extrapyramidal signs in the primary progressive aphasia. *Am J Alz Dis Other Dem*. 2011;26(1):72–77. DOI: 10.1177/1533317510391239. PMID: 21282281
22. Graff-Radford J., Duffy J.R., Strand E.A., Josephs K.A. Parkinsonian motor features distinguish the agrammatic from logopenic variant of primary progressive aphasia. *Park Rel Dis*. 2012;18(7):890–892. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.04.011. PMID: 22575236.
23. Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D. Syndromes of nonfluent primary progressive aphasia: a clinical and neurolinguistic analysis. *Neurology*. 2010;75(7):603–610. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ed9c6b. PMID: 20713949.
24. Warrington E.K. The selective impairment of semantic memory. *Q J Exp Psychol*. 1975;27(4):635–657. DOI: 10.1080/14640747508400525. PMID: 1197619.
25. Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P. et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004;55(3):335–346. DOI: 10.1002/ana.10825. PMID: 14991811.
26. Utianski R.L., Botha H., Martin P.R. Clinical and neuroimaging characteristics of clinically unclassifiable primary progressive aphasia. *Brain Lang*. 2019;197:104676. DOI: 10.1016/j.bandl.2019.104676. PMID: 31419589.
27. Sajjadi S.A., Patterson K., Nestor P.J. Logopenic, mixed, or Alzheimer-related aphasia? *Neurology*. 2014;82(13):1127–1131. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000271. PMID: 24574548.
28. Marshall C.R., Hardy C.J.D., Volkmer A. et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol*. 2018;265(6):1474–1490. DOI: 10.1007/s00415-018-8762-6. PMID: 29392464.
29. Goodglass H., Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lea and Febiger, 1972.
30. Kertesz A. Western Aphasia Battery—Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2007.
31. Swinburn K., Porter G., Howard D. The Comprehensive Aphasia Test. Hove: Psychology Press, 2005.
32. Sapolsky D., Domoto-Reilly K., Dickerson B.C. Use of the Progressive Aphasia Severity Scale (PASS) in monitoring speech and language status in PPA. *Aphasiology*. 2014;28(8–9):993–1003. DOI: 10.1080/02687038.2014.931563. PMID: 25419031.
33. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412–2414. DOI: 10.1212/wnl.43.11.2412-a. PMID: 8232972.
34. Sajjadi S.A., Patterson K., Arnold R.J. et al. Primary progressive aphasia: a tale of two syndromes and the rest. *Neurology*. 2012;78(21):1670–1677. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182574f79. PMID: 22573633.
9. Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Genetic diversity of frontotemporal dementia. *Молекулярная биология*. 2020;54(1):17–28. DOI: 10.31857/S0026898420010139. (In Russ.)
10. De Jesus-Hernandez M., Mackenzie I.R., Boeve B.F. et al. Expanded GG-GGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245–256. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.011. PMID: 21944778.
11. Nguyen H.P., Van Broeckhoven C., van der Zee J. ALS genes in the genomic era and their implications for FTD. *Trends Genet*. 2018;34(6):404–423. DOI: 10.1016/j.tig.2018.03.001. PMID: 29605155.
12. Haeusler A.R., Donnelly C.J., Rothstein J.D. The expanding biology of the C9orf72 nucleotide repeat expansion in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(6):383–395. DOI: 10.1038/nrn.2016.38. PMID: 27150398.
13. Cruts M., Engelborghs S., van der Zee J. et al. C9orf72-related amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, 1993–2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK268647>
14. Ber I., Camuzat A., Hannequin D. et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain*. 2008;131(Pt 3):732–746. DOI: 10.1093/brain/awn012. PMID: 18245784.
15. Galimberti D., Fumagalli G.G., Fenoglio C. et al. Progranulin plasma levels predict the presence of GRN mutations in asymptomatic subjects and do not correlate with brain atrophy: results from the GENFI study. *Neurobiol Aging*. 2018;62:245.e9–245.e12. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.016. PMID: 29146050
16. Pottier C., Ravenscroft T.A., Sanchez-Contreras M., Rademakers R. Genetics of FTL: overview and what else we can expect from genetic studies. *J Neurochem*. 2016;138(Suppl 1):32–53. DOI: 10.1111/jnc.13622. PMID: 27009575.
17. Ghetti B., Oblak A.L., Boeve B.F. et al. Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: A chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(1):24–46. DOI: 10.1111/nan.12213. PMID: 25556536.
18. Sirkis D.W., Geier E.G., Bonham L.W. et al. Recent advances in the genetics of frontotemporal dementia. *Curr Genet Med Rep*. 2019;7(1):41–52. DOI: 10.1007/s40142-019-0160-6. PMID: 31687268.
19. Borroni B., Archetti S., Del Bo R. et al. TARDBP mutations in frontotemporal lobar degeneration: frequency, clinical features, and disease course. *Rejuvenation Res*. 2010;13(5):509–517. DOI: 10.1089/rej.2010.1017. PMID: 20645878.
20. Saracino D., Ferrieux S., Noguè-Lassaille M. Cognitive, linguistic and neuroanatomical features of primary progressive aphasia due to frontotemporal dementia gene mutations. *Eur J Neurol*. 2020;27(Suppl 1):258–259
21. Kremen S.A., Mendez M.F., Tsai P.H., Teng E. Extrapyramidal signs in the primary progressive aphasia. *Am J Alz Dis Other Dem*. 2011;26(1):72–77. DOI: 10.1177/1533317510391239. PMID: 21282281
22. Graff-Radford J., Duffy J.R., Strand E.A., Josephs K.A. Parkinsonian motor features distinguish the agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Park Rel Dis*. 2012;18(7):890–892. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.04.011. PMID: 22575236.
23. Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D. Syndromes of nonfluent primary progressive aphasia: a clinical and neurolinguistic analysis. *Neurology*. 2010;75(7):603–610. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ed9c6b. PMID: 20713949.
24. Warrington E.K. The selective impairment of semantic memory. *Q J Exp Psychol*. 1975;27(4):635–657. DOI: 10.1080/14640747508400525. PMID: 1197619.
25. Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P. et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004;55(3):335–346. DOI: 10.1002/ana.10825. PMID: 14991811.
26. Utianski R.L., Botha H., Martin P.R. Clinical and neuroimaging characteristics of clinically unclassifiable primary progressive aphasia. *Brain Lang*. 2019;197:104676. DOI: 10.1016/j.bandl.2019.104676. PMID: 31419589.
27. Sajjadi S.A., Patterson K., Nestor P.J. Logopenic, mixed, or Alzheimer-related aphasia? *Neurology*. 2014;82(13):1127–1131. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000271. PMID: 24574548.
28. Marshall C.R., Hardy C.J.D., Volkmer A. et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol*. 2018;265(6):1474–1490. DOI: 10.1007/s00415-018-8762-6. PMID: 29392464.
29. Goodglass H., Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lea and Febiger, 1972.
30. Kertesz A. Western Aphasia Battery—Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2007.
31. Swinburn K., Porter G., Howard D. The Comprehensive Aphasia Test. Hove: Psychology Press, 2005.
32. Sapolsky D., Domoto-Reilly K., Dickerson B.C. Use of the Progressive Aphasia Severity Scale (PASS) in monitoring speech and language status in PPA. *Aphasiology*. 2014;28(8–9):993–1003. DOI: 10.1080/02687038.2014.931563. PMID: 25419031.
33. Morris J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412–2414. DOI: 10.1212/wnl.43.11.2412-a. PMID: 8232972.
34. Sajjadi S.A., Patterson K., Arnold R.J. et al. Primary progressive aphasia: a tale of two syndromes and the rest. *Neurology*. 2012;78(21):1670–1677. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182574f79. PMID: 22573633.

Информация об авторах

Литвиненко Игорь Вячеславович — д.м.н., профессор, начальник каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия, главный невролог Минобороны России, orcid.org/0000-0001-8988-3011

Колмакова Кристина Андреевна — к.м.н., преподаватель каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0001-8657-1901

Емелин Андрей Юрьевич — д.м.н., профессор, профессор каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0002-4723-802X

Лобзин Владимир Юрьевич — д.м.н., доцент, профессор каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0003-3109-8795

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

Igor V. Litvinenko — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, Chief neurologist of the Russian Ministry of Defense, orcid.org/0000-0001-8988-3011

Kristina A. Kolmakova — Cand. Sci. (Med.), lecturer, Department of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0001-8657-1901

Andrey Yu. Emelin — D. Sci. (Med.), Professor, Department of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0002-4723-802X

Vladimir Yu. Lobzin — D. Sci. (Med.), Associated Professor, Professor, Department of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Professor, Department of neurology named after academician S.N. Davidenkov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0003-3109-8795

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.

Электрофизиологическая оценка краниальных рефлексов

Ю.А. Селивёрстов¹, А.А. Абрамова¹, К.М. Евдокимов¹, А.Г. Брутян¹, М.Ю. Максимова^{1,2}, С.Н. Иллариошкин^{1,2}, М.А. Пирадов^{1,2}

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

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

Электрофизиологические методы обследования занимают особое место в инструментальной диагностике при различных заболеваниях нервной системы. Большую ценность для невролога представляет электрофизиологическая оценка краниальных рефлексов. В статье приводится краткий обзор методологии проведения электрофизиологических исследований краниальных рефлексов, наиболее часто применяющихся в клинической практике. Они позволяют дать объективную оценку функциональной целостности структур нервной системы, составляющих рефлекторные дуги краниальных рефлексов, уточнить уровень и в ряде случаев характер поражения, а также изучить патофизиологические механизмы заболеваний центральной и периферической нервной системы. Описана технология проведения и основные подходы к анализу получаемых результатов для исследований стандартного мигательного рефлекса, мигательного рефлекса с предварительным ингибированием, мигательного рефлекса с нанесением парных стимулов и оценкой кривой восстановления, рефлекса ингибирования мышцы, поднимающей верхнее веко, нижнечелюстного рефлекса, рефлекса ингибирования (кожного периода молчания) жевательных мышц.

Ключевые слова: краниальные рефлексы; мигательный рефлекс; нижнечелюстной рефлекс; кожный период молчания; электрофизиология; электромиография

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 НЦН. E-mail: doctor.goody@gmail.com. Селивёрстов Ю.А.

Для цитирования: Селивёрстов Ю.А., Абрамова А.А., Евдокимов К.М., Брутян А.Г., Максимова М.Ю., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Электрофизиологическая оценка краниальных рефлексов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(4): 78–85.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.8>

Поступила 14.09.2021 / Принята в печать 29.09.2021

Electrophysiological assessment of the cranial reflexes

Yury A. Seliverstov¹, Anna A. Abramova¹, Konstantin M. Evdokimov¹, Amayak G. Brutyan¹, Marina Yu. Maximova^{1,2}, Sergey N. Illarionov^{1,2}, Mikhail A. Piradov^{1,2}

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

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

Electrophysiological assessment methods play a key role in the diagnosis of various neurological disorders. Electrophysiological evaluation of cranial reflexes is particularly valuable for neurologists. This article provides an overview of electrophysiological evaluation methods for cranial reflexes, which are most commonly used in clinical practice. They provide objective assessment of the functional integrity of nervous system structures that make up the cranial reflex arc, identify the level and, in some cases, the nature of disease, as well as pathophysiological mechanisms of central and peripheral nervous system disorders. We describe the instruments and main approaches to analysing the results for the standard blink reflex, blink reflex with prepulse inhibition, blink reflex with paired stimuli and recovery curve evaluation, reflex inhibition of the levator palpebrae superioris, jaw jerk reflex, and reflex inhibition (cutaneous silent period) of the masseter muscle.

Keywords: cranial reflexes; blink reflex; jaw jerk reflex; cutaneous silent period; electrophysiology; electromyography

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: doctor.goody@gmail.com. Yury A. Seliverstov

For citation: Seliverstov Yu.A., Abramova A.A., Evdokimov K.M., Brutyan A.G., Maximova M.Yu., Illarionov S.N., Piradov M.A. [Electrophysiological assessment of the cranial reflexes]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(4): 78–85. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.8>

Received 14.09.2021 / Accepted 29.09.2021

Введение

Электрофизиологическая регистрация краниальных рефлексов является важной частью обследования в клинической нейрофизиологии. В первую очередь, она позволяет оценить функциональную целостность стволовых структур, являющихся афферентными и эфферентными звеньями этих рефлексов. Это может быть полезным дополнением к нейровизуализационным методам, например, при уточнении, на каком уровне необходимо прицельно провести МРТ-исследование с тонкими срезами и каким структурам центральной нервной системы уделить особое внимание. Кроме того, при отсутствии структурных изменений по данным МРТ и/или КТ выявление функциональных нарушений при электрофизиологическом исследовании может служить подтверждением органического заболевания и тем самым помочь в дифференциальной диагностике с функциональными (психогенными) расстройствами. Наконец, нейрофизиологическое исследование краниальных рефлексов позволяет косвенно судить о сегментарных и надсегментарных механизмах контроля стволовых рефлексов при изучении патофизиологии различных неврологических заболеваний с вовлечением структур области лица.

Следует отметить, что до настоящего времени в отечественной литературе недостаточно отражены современные возможности изучения краниальных рефлексов. Для восполнения этого очевидного пробела мы представляем в настоящей статье краткие описания техники электрофизиологической регистрации наиболее часто анализируемых краниальных рефлексов, физиологические механизмы, лежащие в основе получаемых сигналов, и принципы трактовки возможных патологических изменений. Иллюстративный материал содержит примеры оригинальных записей, полученных в лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Мигательный рефлекс

Впервые электрофизиологическую регистрацию мигательного рефлекса осуществил Эрик Клас Хенрик Кугельберг (1913–1983 гг.) — шведский невролог, известный тем, что он вместе с Лизой Веландер по результатам наблюдения за 12 пациентами описал спинальную мышечную атрофию 3-го типа [1]. Мигательный рефлекс является полисинаптическим и по сути представляет собой электрофизиологический аналог роговичного рефлекса. Роговичный рефлекс формально тоже может исследоваться инструментально, но это требует дополнительного оснащения (металлическая сфера диаметром 2 мм), которое нередко не входит в стандартную комплектацию приборов. Кроме того, сама процедура вызывания рефлекса может быть менее комфортной для обследуемого, в связи с чем электрофизиологическое исследование роговичного рефлекса на рутинной основе не проводится, и его подробно описание в настоящей статье не приведено.

Существуют ещё два рефлекса, связанных с раздражением роговицы. Роговично-нижнечелюстной рефлекс вызывается прикосновением к роговице, что приводит к небольшому выдвиганию нижней челюсти вперёд и её контралатеральному отклонению; этот тригемино-тригеминальный рефлекс отсутствует у здоровых людей и выявляется при поражении кортикобульбарных путей. Рогович-

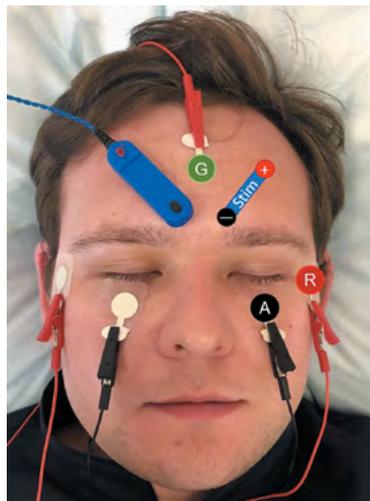


Рис. 1. Расположение электродов и стимулятора для записи мигательного рефлекса.

Fig. 1. Electrode and stimulator placement for blink reflex recording.

но-подбородочный рефлекс характеризуется небольшим ипсилатеральным сокращением подбородочной мышцы при механическом раздражении роговицы; этот тригемино-нофациальный рефлекс является физиологическим [2, 3].

Мигательный рефлекс наиболее часто анализируется в реальной клинической практике. Он включает в себя следующие звенья:

- афферентное звено: чувствительные умеренно миелинизированные (А-β) волокна в составе надглазничного нерва 1-й ветви (глазной нерв, V1) тройничного нерва (ТН) проводят импульс до главного чувствительного ядра ТН в мосту и ядра спинномозгового пути ТН, простирающегося от нижнебоковых отделов моста до верхних шейных сегментов спинного мозга;
- промежуточные синапсы с участием 1–3 вставочных нейронов в мосту и латеральных отделах продолговатого мозга;
- эфферентное звено: двигательные волокна, берущие начало из ядра лицевого нерва и иннервирующие круговую мышцу глаза [4].

Как и в случае роговичного рефлекса, ипсилатеральная электрическая стимуляция надглазничного нерва приводит к двустороннему ответу лицевого нерва в виде моргания.

Для регистрации мигательного рефлекса необходим прибор для стимуляционной электромиографии с:

- возможностью проведения поверхностной многоканальной полимиографии;
- протоколом для проведения мигательного рефлекса — после нанесения электрического стимула происходит запись миографического ответа с 2 каналов (*m. orbicularis oculi* с обеих сторон).

Запись сигнала осуществляется с поверхностных (накожных) электродов с обеих сторон: активный устанавливается на нижнюю порцию орбитальной части *m. orbicularis oculi*, референтный — на 1 см латеральнее и ниже латерального угла глаза (рис. 1). Электрод заземления помещается на лоб или подбородок. Катод стимулятора устанавливает-

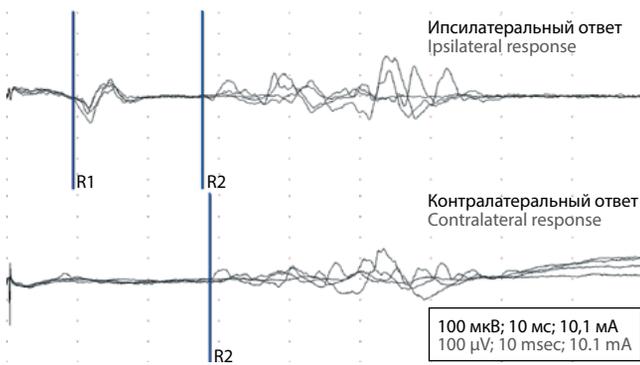


Рис. 2. Ранний (R1) и поздний (R2) ответы мигательного рефлекса. Ранний ответ наблюдается только на ипсилатеральной стимуляции стороне, поздний — с обеих сторон. Запись произведена на приборе «Viking EDX».

Fig. 2. Early (R1) and late (R2) blink reflex responses. The early response is observed only on the ipsilateral side to the stimulation, while the late response occurs bilaterally. Recorded on a Viking EDX machine.

ся на точку выхода надглазничного нерва, анод — выше и латеральнее. Параметры стимуляции: стимул одиночный, монофазный; продолжительность стимула — 0,1 мс; интенсивность стимула — 10–25 мА (выбирается значение в 10 раз больше порога чувствительности у обследуемого пациента или в 3 раза больше порога возникновения рефлекса) [5]. Проводится 8–10 стимуляций для оценки ответа.

В ходе стимуляции надглазничного нерва наблюдаются 2 ответа: R1 и R2 (рис. 2). Ранний ответ R1 регистрируется только ипсилатерально и возникает в результате олигосинаптической передачи сигнала через 1–2 вставочных нейрона, расположенных в непосредственной близости от главного (мостового) чувствительного ядра ТН, к ядру лицевого нерва на этой же стороне. Он характеризует сохранность проведения импульса от надглазничной области к ядрам моста и не подвергается супрасегментарным влияниям (включая нарушение сознания). Он достаточно короткий и не фиксируется при зрительном наблюдении. Поздний ответ R2 регистрируется с двух сторон, длится дольше и проявляется морганием. Он возникает в результате проведения сигнала до ядра спинномозгового пути ТН (в нижней трети продолговатого мозга) и последующего билатерального восходящего распространения сигнала к ядрам лицевых нервов с обеих сторон [6]. Эти тригеминофациальные пути проходят через латеральное тегментальное поле продолговатого мозга, медиальнее от ядра спинномозгового пути ТН. Переход сигнала на контралатеральную сторону осуществляется на уровне середины продолговатого мозга.

Нормативные значения для оценки мигательного рефлекса следующие [3]:

- R1 — норма латентного периода составляет около 10 мс, верхняя граница — 13 мс, разница в латентностях между двумя сторонами (при стимуляции справа и слева, R1 возникает только ипсилатерально) — не более 1,5 мс;
- R2 — норма латентного периода составляет около 30 мс, задержка проведения — больше 41 мс, разница ипсилатеральных ответов между двумя сторонами — не более 8 мс, разница латентностей между ипсилатеральным и контралатеральным ответом при стимуляции с одной стороны — не более 5–8 мс. Отсутствие R2 всегда является признаком патологии.

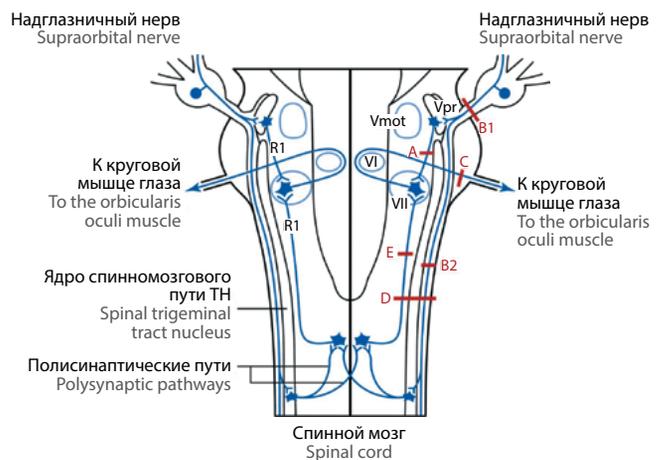


Рис. 3. Уровни поражения ствола, определяемые при исследовании мигательного рефлекса.

R1 — рефлекторная дуга раннего ответа; R2 — рефлекторная дуга позднего ответа; VI — ядро отводящего нерва; VII — ядро лицевого нерва; Vmot — двигательное ядро ТН; Vpr — главное чувствительное ядро ТН.

Fig. 3. Levels of brainstem damage identified during blink reflex testing. R1 — early response reflex arc; R2 — late response reflex arc; VI — abducens nerve nucleus; VII — facial nerve nucleus; Vmot — TN motor nucleus; Vpr — TN principal sensory nucleus.

Амплитуды ответов могут значительно варьировать от человека к человеку. Стимуляция надглазничного нерва всегда приводит к возникновению компонента R2, но R1 может отсутствовать. Вместе с тем отсутствие R2 всегда является признаком патологии. Оценивать мигательный рефлекс следует, когда человек бодрствует; при снижении уровня сознания или во сне у R2 и R1 будут наблюдаться увеличенная латентность и сниженная амплитуда.

Мигательный рефлекс контролируется многими надсегментарными структурами, включая моторную кору, постцентральные отделы коры и базальные ядра, которые модулируют возбудимость структур, осуществляющих рефлекс [7].

Выделяют несколько паттернов изменений характеристик мигательного рефлекса, которые ассоциированы с определённым уровнем поражения (рис. 3):

- А — изолированное увеличение латентности R1 — ипсилатеральное стимуляции нарушение проведения на уровне от главного ядра ТН к ядру лицевого нерва;
- В1 — увеличение латентности всех ответов — ипсилатеральное стимуляции нарушение проведения на уровне собственно ТН и (или) гассерова узла;
- В2 — увеличение латентности R2 с обеих сторон — ипсилатеральное стимуляции нарушение проведения на уровне комплекса спинального ядра и спинномозгового пути ТН;
- С — увеличение латентности R1 и R2 с ипсилатеральной стимуляции стороны с сохранением латентности R2 с контралатеральной стороны — нарушение проведения на уровне лицевого нерва и (или) его ядра на стороне стимуляции;
- D — увеличение латентности R2 с обеих сторон при стимуляции поражённой стороны, а также при стимуляции здоровой стороны увеличение латентности контралатерального R2 — нарушение проведения по тригеминофациальным путям и на уровне комплекса спинального ядра и спинномозгового пути ТН;

- Е — увеличение латентности R2 с ипсилатеральной стороны — нарушение проведения на уровне от ядра спинномозгового пути ТН к ипсилатеральному ядру лицевого нерва.

Таким образом, оценка перечисленных электрофизиологических параметров позволяет объективизировать и точнее локализовать уровень поражения ТН (и/или) лицевого нерва, а также, в случае необходимости, оценивать динамику восстановления. Кроме того, мигательный рефлекс продолжает активно изучаться при различных заболеваниях центральной нервной системы (например, при синдроме Жилиа де ла Туретта, болезни Паркинсона и др.).

Необходимо отметить, что мигательный рефлекс может возникать при действии триггеров, не связанных с ТН. Так, соматосенсорный мигательный рефлекс индуцируется электростимуляцией периферических нервов (в частности, срединного) — ряд авторов расценивает такой ответ как часть генерализованной активации стартл-системы или как следствие внутриволового растормаживания [8]. Акустический мигательный рефлекс, латентность которого составляет 40–60 мс, тоже трактуется как стартл-рефлекс, однако является ли он самостоятельным рефлексом или частью генерализованного — иногда редуцированного — ответа, остаётся неясным [3]. Световой мигательный рефлекс изучен сравнительно мало. Известно, что кора, вероятнее всего, не участвует в его реализации, т.к. при экспериментальной абляции затылочной коры у животных параметры рефлекторного ответа у них не менялись [9].

Мигательный рефлекс с предварительным ингибированием (англ. *prepulse inhibition of blink reflex*)

Оценка мигательного рефлекса с предварительным ингибированием проводится вместе с анализом обычного мигательного рефлекса. Предварительное ингибирование обычно осуществляется электрическим или звуковым стимулом. Для проведения предварительного ингибирования должна быть возможность дополнительного подключения к прибору для электромиографии второго электрического стимулятора; необходим также выход для дополнительного триггера, запускающего запись миографической активности. К выходу для триггера подключается источник звукового сигнала.

При использовании электрического стимула необходим дополнительный стимулятор, устанавливающийся на область прохождения правого срединного нерва на уровне запястья. Параметры дополнительной стимуляции: стимул — одиночный, монофазный; продолжительность стимула — 0,2 мс; интенсивность стимула — 10–12 мА (выбирается значение в 2 раза больше порога чувствительности обследуемого). Данный стимул даётся за 100 мс до стимула для мигательного рефлекса.

Может использоваться также звуковой стимул, например, щелчок стимулятора «MagStim 2002». Магнитная катушка удерживается на расстоянии 1 м от головы пациента (при таком использовании индукция электрического тока в пациенте незначительна и не приводит к какому-либо эффекту). Параметры дополнительной стимуляции: стимул — одиночный; интенсивность стимула — 80–90% от максимальной мощности стимулятора. Данный стимул также даётся за 100 мс до стимула для мигательного рефлекса.

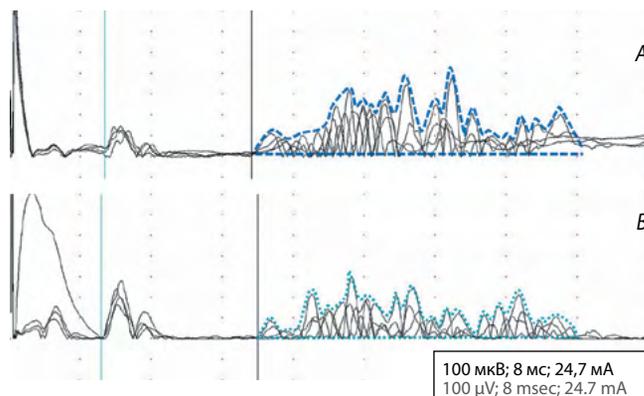


Рис. 4. Соотношение площадей мигательного рефлекса при ингибировании.

A — без предварительного ингибирования; *B* — предварительное ингибирование электрическим стимулом. Запись произведена на приборе «Viking EDX».

Fig. 4. Correlation between blink reflex areas during inhibition.
A — without preliminary inhibition; *B* — with preliminary inhibition using an electrical stimulus. Recorded on a Viking EDX machine.

Показателем, отражающим уровень предварительного ингибирования, является отношение площади под кривой (AUC) позднего ответа R2 мигательного рефлекса с предварительным ингибированием к таковой у рефлекса без предварительного ингибирования (рис. 4):

$$\%PPI = \frac{\text{среднее значение AUC при предварительном ингибировании}}{\text{среднее значение AUC мигательного рефлекса без ингибирования}} \times 100\%.$$

Эффект предварительного ингибирования определяется как разность между нормальным ответом (100%) и ответом при ингибировании (эффект PPI = 100% – %PPI). Он используется для изучения влияния надсегментарных структур на ядра моста в норме и при различных заболеваниях.

Кривая восстановления мигательного рефлекса

Данная оценка тоже проводится на основе исследования мигательного рефлекса. В настройках стимулятора должна быть возможность установки межстимульного интервала и времени записи.

Стимуляция проходит парными стимулами с изменяющимися межстимульными интервалами от 100 мс до 1500 мс с шагом 100 мс. Стимуляция должна проходить неритмично (во избежание привыкания) и с промежутками не менее 20 с между стимуляциями.

Кривые восстановления после парных стимулов для различных рефлексов отражают уровень возбудимости соответствующих рефлекторных дуг. Мигательный рефлекс, в частности, модулируется базальными ядрами через ингибирование верхних холмиков ретикулярной частью чёрной субстанции посредством нигроколликкулярных проекций. Ядра верхних холмиков возбуждают тонически активные серотонинергические нейроны большого ядра шва, которые, в свою очередь, ингибируют цепи мигательного рефлекса в области ядра спинномозгового пути ТН [10].

Показателем, отражающим уровень восстановления мигательного рефлекса, является отношение площадей под

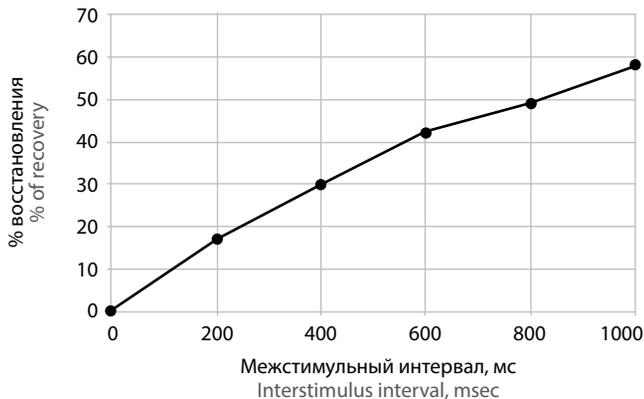


Рис. 5. Кривая восстановления мигательного рефлекса.

Fig. 5. Blink reflex recovery curve.

кривой (AUC) позднего ответа R2 от второго стимула к ответу от первого стимула:

$$\% \text{ восстановления} = \frac{\text{среднее значение AUC R2 при втором стимуле}}{\text{среднее значение AUC R2 при первом стимуле}} \times 100\%.$$

В результате строится кривая в координатах «% восстановления – межстимульный интервал» (рис. 5).

Поскольку одни и те же мотонейроны участвуют в реализации различных рефлексов с круговой мышцей глаза, разница во времени восстановления для R1, корнеального рефлекса и R2 (R1 < корнеальный рефлекс < R2) связана с межнейрональными сетями. R2 ответ мигательного рефлекса наиболее чувствителен к изменениям в возбудимости, в связи с чем кривая восстановления R2 даёт ценную информацию для исследовательских и клинических целей.

Рефлекс ингибирования мышцы, поднимающей верхнее веко

Мышца, поднимающая верхнее веко (МПВВ), иннервируемая глазодвигательным нервом, и круговая мышца глаза являются антагонистами. Запись при исследовании проводится, когда пациент находится в положении лёжа. Для записи активности МПВВ игольчатый биполярный электрод вводится через кожу в середине верхнего века по направлению к собственно мышце (обследуемый в этот момент — с закрытыми глазами и смотрит вниз), затем пациента просят открыть глаза. При открытии глаз регистрируется активность МПВВ. Для регистрации активности круговой мышцы глаза игольчатый биполярный электрод вводят в верхнее или нижнее веко. Положение игольчатых электродов корректируется, исходя из качества регистрируемой записи и комфорта обследуемого. Помимо оценки спонтанного моргания проводится стимуляция надглазничного нерва, как при исследовании мигательного рефлекса.

Односторонняя стимуляция надглазничного нерва во время тонического сокращения мышцы, поднимающей верхнее веко, вызывает с обеих сторон (в отличие от одностороннего ипсилатерального ответа R1 в круговой мышце глаза) два периода молчания (SP1 и SP2) в МПВВ (рис. 6). Латентность SP1 варьирует от 9 до 13 мс, она короче для ипсилатерального ответа R1. Длительность SP1 — 12–15 мс. Латентность SP2 составляет 27–35 мс (короче для R2 от-

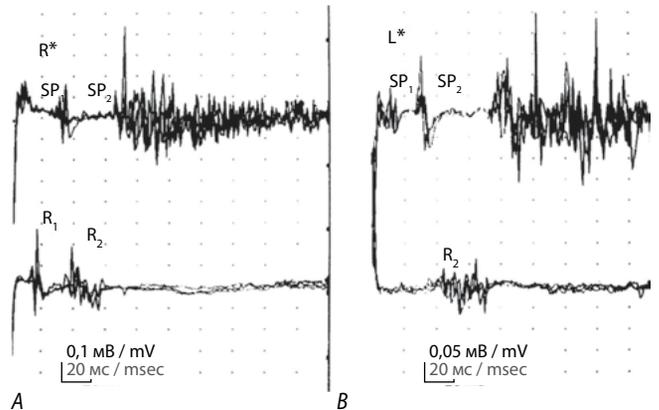


Рис. 6. Ранний (SP1) и поздний (SP2) периоды молчания МПВВ (адаптировано из [3]).

A — наложение 3 трасс миографической активности МПВВ справа (сверху) и правой круговой мышцы глаза (снизу) при стимуляции правого надглазничного нерва (R*). Ипсилатеральная стимуляция вызывает ранний (SP1) и поздний (SP2) периоды молчания в МПВВ, а также R1 и R2 в правой круговой мышце глаза.

B — наложение 3 трасс миографической активности мышц справа, как на *A*, при стимуляции левого надглазничного нерва (L*). SP1 может быть зарегистрирован и при контралатеральной стимуляции, в отличие от R1.

Fig. 6. Early (SP1) and late (SP2) silent periods of the levator palpebrae superioris muscle (adapted from [3]).

A — 3-track overlay of myographic activity of the right levator palpebrae superioris muscle (top) and the right orbicularis oculi muscle (bottom) when the right supraorbital nerve was stimulated (R*). Ipsilateral stimulation caused early (SP1) and late (SP2) silent periods in the levator palpebrae superioris muscle, as well as R1 and R2 in the right orbicularis oculi muscle.

B — 3-track overlay of the myographic muscle activity on the right, like in *A*, when the left supraorbital nerve is stimulated (L*). SP1 may also be registered during contralateral stimulation, unlike R1.

вета круговой мышцы глаза), а длительность — 32–50 мс. Если до электрического стимула сокращение МПВВ было не очень интенсивным, то периоды SP1 и SP2 могут сливаться, образуя единый длительный период молчания. При электрическом стимуле небольшой интенсивности SP1 может не вызываться. Латентность SP2 уменьшается, а его длительность увеличивается после супрамаксимальной стимуляции надглазничного нерва.

Ингибирование МПВВ при активации круговой мышцы глаза, вероятно, осуществляется за счёт центральных путей, отличных от таковых для R1 и R2 ответов мигательного рефлекса.

Для рефлекса ингибирования МПВВ возможно построение кривой восстановления при парных стимулах. Восстановление периодов ингибирования МПВВ оценивается по кривой восстановления ответов круговой мышцы глаза. Измеряется продолжительность двух периодов молчания, после чего рассчитывается отношение полученной величины для второго ответа к полученной величине для первого ответа (результат записывается в процентах). При построении собственно кривой на графике по оси X откладывается интервал между стимулами (в мс), а по оси Y — полученные при расчётах проценты.

Нижнечелюстной рефлекс

Нижнечелюстной рефлекс относится к моносинаптическим рефлексам растяжения. В его рефлекторную дугу входят

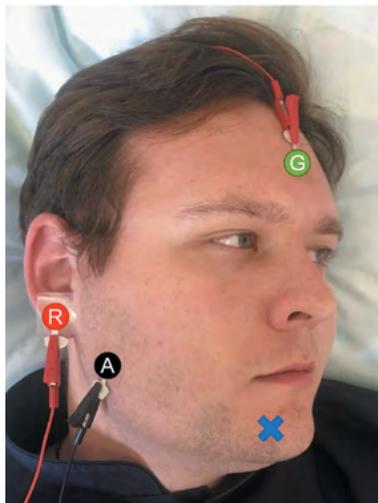


Рис. 7. Расположение электродов для записи нижнечелюстного рефлекса.

Fig. 7. Electrode placement for recording the jaw jerk reflex.

IA-волокна, идущие к мезэнцефальному ядру ТН. Нейроны этого ядра моносинаптически активируют ипсилатеральные (волокна не перекрещиваются) α -мотонейроны двигательного ядра ТН в мосту [4]. Таким образом, рефлекторная дуга нижнечелюстного рефлекса необычна тем, что тела проприоцептивных нейронов для мышц нижней челюсти располагаются в стволе головного мозга (а не в ганглии) и защищены гематоэнцефалическим барьером от циркулирующих на периферии агентов, которые могут представлять потенциальную опасность. Этот факт стоит учитывать при подозрении на аутоиммунные заболевания с поражением чувствительных нейронов гассерова узла (например, при паранеопластических сенсорных нейропатиях или у некоторых пациентов с синдромом Шегрена) — в таких ситуациях у пациента будут выпадать все рефлексы, опосредованные ТН, за исключением нижнечелюстного. Кроме того, анализ нижнечелюстного рефлекса позволяет оценить сохранность двигательных волокон ТН при одностороннем поражении, т.к. перекрещивания аксонов от мезэнцефального ядра ТН к двигательному ядру нет.

Визуальная клиническая оценка нижнечелюстного рефлекса нередко затруднительна: сложно оценить, нормальный ли рефлекс с каждой из сторон и имеется ли он вообще. В этой связи для оценки возможного поражения на стволовом уровне может быть полезной электрофизиологическая оценка этого рефлекса с использованием миографического мониторинга ответа жевательных или височных мышц.

Для исследования нижнечелюстного рефлекса необходим прибор для стимуляционной электромиографии с возможностью:

- проведения многоканальной поверхностной полимиографии;
- подключения неврологического молоточка с датчиком определения удара (G-sensor) в качестве дополнительного триггера;
- программой для записи миографического сигнала от внешнего триггера с возможностью установки 2 каналов для записи ответа.

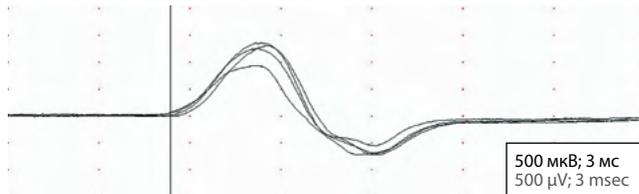


Рис. 8. Мышечный ответ при исследовании нижнечелюстного рефлекса.

Форма ответа при выполнении нижнечелюстного рефлекса аналогична М-ответу при стимуляционной электронейромиографии. Запись произведена на приборе «Viking EDX».

Fig. 8. Muscle response when evaluating the jaw jerk reflex.

The type of response when the jaw jerk reflex is performed is similar to the M-response during the nerve conduction study. Recorded on a Viking EDX machine.

Запись сигнала осуществляется с поверхностных (накожных) электродов с обеих сторон: активный устанавливается на брюшко жевательной мышцы на уровне нижней трети расстояния от скуловой кости до угла нижней челюсти, референтный — на мочку уха, заземление — на лоб (рис. 7).

Для проведения регистрации исследователь кладёт дистальную фалангу большого пальца своей левой кисти на подбородок обследуемого (он держит рот слегка приоткрытым), а молоточком наносит удар по пальцу. Проводится 8–16 стимуляций для оценки суммарного ответа. В результате регистрируется стандартный М-ответ (рис. 8). Нормальная латентность ответа нижнечелюстного рефлекса составляет 5–10 мс ($6,8 \pm 0,8$ мс). Разность латентностей возникновения ответа с обеих сторон не должна превышать 0,5 мс.

У пациентов пожилого возраста двустороннее отсутствие нижнечелюстного рефлекса является физиологическим.

Рефлекс ингибирования, или кожный период молчания жевательных мышц

Для исследования рефлекса ингибирования жевательных мышц необходим прибор для стимуляционной электромиографии с:

- возможностью проведения многоканальной поверхностной полимиографии;
- программой для проведения исследования периода молчания с возможностью установки 2 каналов для записи ответа m. masseter с обеих сторон.

Запись сигнала осуществляется аналогично проведению нижнечелюстного рефлекса. Катод стимулятора устанавливается на 1 см латеральнее точки выхода ипсилатерального подбородочного нерва, анод — медиальнее (рис. 9).

Пациента в положении сидя просят максимально сжать челюсти на 2–3 с для регистрации стабильного мышечного ответа (в ряде случаев для получения более чёткого миографического сигнала вместо накожных электродов могут использоваться игольчатые). Стимуляция проходит во время мышечного сокращения. Параметры стимуляции: стимул — одиночный, монофазный; продолжительность стимула — 0,2 мс; интенсивность стимула — в 3 раза больше порога возникновения нижнечелюстного рефлекса (как правило, около 20–50 мА) [6]. Проводятся 8–16 стимуляций для оценки ответа с паузой 10–30 с между каждым сокращением жевательных мышц.

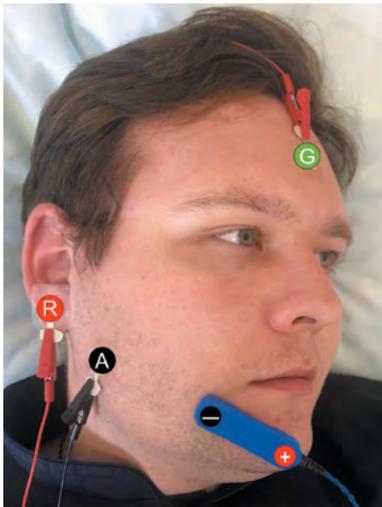


Рис. 9. Расположение электродов и стимулятора для записи рефлекса ингибирования жевательных мышц.

Fig. 9. Electrode and stimulator placement for recording reflex inhibition of the masseter muscle.

По аналогии с рефлексом ингибирования МПВВ, в результате стимуляции возникают два периода молчания: SP1 (ранний) и SP2 (поздний) (рис. 10). SP1 (латентность 10–15 мс, разница между двумя сторонами — не более 2 мс) регистрируется билатерально и, вероятно, возникает в результате передачи сигнала с участием одного вставочного ингибирующего нейрона от ипсилатерального главного (мостового) чувствительного ядра ТН к моторным ядрам ТН с обеих сторон. Поздний SP2 (латентность 40–50 мс, разница между двумя сторонами — не более 6 мс) тоже регистрируется с обеих сторон и длится дольше. Он возникает в результате проведения сигнала до ядра спинномозгового пути (в нижней трети продолговатого мозга) ТН и последующего полисинаптического билатерального восходящего распространения импульса к моторным ядрам ТН. Вероятно, сигнал проходит через латеральную ретикулярную формацию в области понтомедулярного перехода. У небольшого числа людей между SP1 и SP2 не наблюдается мышечной активности, что приводит к слиянию двух периодов молчания с образованием одного длительного периода молчания.

Существуют разночтения в отношении способа вычисления начальной латентности: одни авторы измеряют её от последнего миографического пика, другие — от последнего пересечения изоэлектрической линии, а третьи — от начала электрического молчания (отсутствия электрической активности). Латентность и продолжительность SP могут быть измерены по пересечению выпрямленного и усреднённого сигналов и линии, показывающей 80% фонового уровня электромиограммы. Каждый из этих методов является клинически удовлетворительным, если соблюдаются одни и те же критерии и исследуются различия между стимуляцией справа и слева у одного пациента.

Этот рефлекс, предположительно, играет роль в рефлекторном контроле жевания, предотвращая повреждения

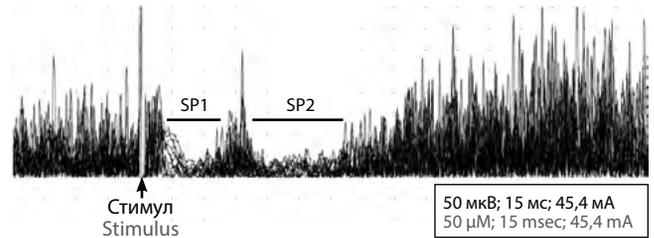


Рис. 10. Ранний (SP1) и поздний (SP2) периоды молчания жевательных мышц.

Запись произведена на приборе «Viking EDX».

Fig. 10. Early (SP1) and late (SP2) silent periods of the masseter muscle. Recorded on a Viking EDX machine.

ротовой полости, которые могут возникнуть при неконтролируемом сокращении жевательных мышц и при движении нижней челюсти во время речи.

Для рефлекса ингибирования жевательных мышц с целью оценки его возбудимости также может анализироваться кривая восстановления при парных стимулах с межстимульными интервалами 100, 150, 250 и 500 мс.

Заключение

Нейрофизиологическое исследование тригемино-фациальных и тригемино-тригеминальных рефлексов позволяет валидировать экстрааксиальное (собственно волокна периферических нервов вне ствола головного мозга) и интрааксиальное (стволовое) поражение при нейропатиях, тригеминальной невралгии, параличе Белла, полинейропатии с вовлечением черепных нервов, очагах в стволе различной этиологии. Кроме того, изменение параметров рефлексов ингибирования и кривых восстановления краниальных рефлексов наблюдается при большом числе заболеваний, характеризующихся дисфункцией структур полушарий большого мозга, в частности, при мышечных дистониях, паркинсонизме, тиках, болезни Гентингтона, гемимастигаторном спазме [3, 4, 6, 7].

Ствол головного мозга вовлечён в контроль широкого спектра функций. Ядра ретикулярной формации ствола получают афферентные импульсы с периферии и интегрируют их с информацией от других ствольных и надъядерных структур, что позволяет им модулировать активность центральных генераторов паттерна. Ядра ствола дают и получают обратную связь от мозжечка, базальных ядер, различных отделов коры больших полушарий, формируя своеобразный «нейрональный хаб».

Краниальные рефлексы являются классическими представителями ствольных рефлексов. Несмотря на давнюю историю изучения, их оценка в норме и при различных патологических состояниях (со стороны как периферической, так и центральной нервной системы) по-прежнему актуальна и позволяет в сложных клинических случаях оптимизировать дифференциально-диагностический поиск, а также исследовать патофизиологические механизмы различных заболеваний, в том числе находящихся на стыке неврологии и других медицинских направлений.

Список источников / References

1. Kugelberg E. Facial reflexes. *Brain*. 1952;75:385–396. DOI: 10.1093/brain/75.3.385. PMID: 12978170.
2. Ongerboer de Visser B.W. The recorded corneo-mandibular reflex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986;63(1):25–31. DOI: 10.1016/0013-4694(86)90058-1. PMID: 2416532.
3. Aramideh M., Ongerboer De Visser B.W. Brainstem reflexes: Electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve*. 2002;26(1):14–30. DOI: 10.1002/mus.10120. PMID: 12115945.
4. Cruccu G., Deuschl G. The clinical use of brainstem reflexes and hand-muscle reflexes. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(3):371–387. DOI: 10.1016/S1388-2457(99)00291-6. PMID: 10699396.
5. Jerath N., Kimura J. F wave, A wave, H reflex, and blink reflex. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:225–239. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00015-1. PMID: 31277850.

6. Aramideh M., Cruccu G., Visser B.W.O. de. Chapter 17 — Cranial nerve reflexes: anatomical pathways, recording techniques and normative data. *Handb Clin Neurol*. 2003:247–65. DOI: 10.1016/S1567-4231(09)70165-0
7. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 1999;29(1):7–38. DOI: 10.1016/S0987-7053(99)80039-2. PMID: 10093816.
8. Miwa H., Nohara C., Hotta M., Shimo Y., Amemiya K. Somatosensory-evoked blink response: investigation of the physiological mechanisms. *Brain*. 1998;121(Pt 2):281–291. DOI: 10.1093/brain/121.2.281. PMID: 9549506.
9. Weiskrantz L., Warrington E.K., Sanders M.D., Marshall J. Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain*. 1974;97(4):709–728. DOI: 10.1093/brain/97.1.709. PMID: 4434190.
10. Basso M.A., Powers A.S., Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. I. Superior colliculus. *J Neurosci*. 1996;16(22):7308–7317. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-22-07308.1996. PMID: 8929437.

Информация об авторах

Селивёрстов Юрий Александрович — к.м.н., с.н.с. Научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-6400-6378

Абрамова Анна Александровна — врач-невролог Научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-7960-1006

Евдокимов Константин Михайлович — аспирант ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-6217-4151

Брутян Амаяк Грачевич — к.м.н., зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-6381-2925

Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., проф., зав. 2-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; проф. каф. нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-7682-6672

Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; проф. каф. нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-2704-6282

Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; зав. кафедрой нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ, Москва, Россия, 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

Yury A. Seliverstov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Scientific advisory department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-6400-6378

Anna A. Abramova — neurologist, Scientific advisory department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-7960-1006

Konstantin M. Evdokimov — postgraduate student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-6217-4151

Amayak G. Broutian — Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of clinical neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-6381-2925

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

Sergey N. Illarioshkin — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director, Head, Department for brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Professor, Department of nervous diseases, Faculty of dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-2704-6282

Mikhail A. Piradov — D. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Head, Department of nervous diseases, Faculty 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 and the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Допплерографическая оценка малых дефектов межпредсердной перегородки у пациентов с парадоксальной эмболией

А.Р. Каршиева, А.О. Чечеткин, А.В. Белопасова, Л.А. Добрынина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) малого размера может быть одним из путей возникновения парадоксальной эмболии в головной мозг. В литературе представлены единичные работы, посвящённые исследованию взаимосвязи ДМПП (исключая открытые овальные окна) и возникновения ишемического инсульта. Не существует однозначного мнения, насколько функционально значимы такие шунты и каким образом меняется сброс крови с возрастом. В обзоре анализируются современные представления о вероятности возникновения парадоксальной эмболии при малых ДМПП с точки зрения патофизиологии, а также демонстрируются методологические возможности оценки функциональной значимости таких сбросов на основании собственных клинических наблюдений.

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки; контрастная транскраниальная доплерография; ишемический инсульт; парадоксальная эмболия

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: alinakarshieva@yandex.ru. Каршиева А.Р.

Для цитирования: Каршиева А.Р., Чечеткин А.О., Белопасова А.В., Добрынина Л.А. Допплерографическая оценка малых дефектов межпредсердной перегородки у пациентов с парадоксальной эмболией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(4): 86–92.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.9>

Поступила 07.06.2021 / Принята в печать 05.07.2021

Doppler ultrasound assessment of minor atrial septal defects in patients with paradoxical embolism

Alina R. Karshieva, Andrey O. Chechetkin, Anastasia V. Belopasova, Larisa A. Dobrynina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Minor atrial septal defect (ASD) may be one of the pathways of paradoxical embolism in the brain. Few scientific papers have investigated the relationship between ASD (excluding patent foramen ovale) and the occurrence of ischemic stroke. There is no definite opinion as to how functionally important such shunts are and how the shunt changes with age. The review analyzes modern ideas about the probability of paradoxical embolism in small ASDs from the viewpoint of pathophysiology, and also demonstrates the technological capabilities of assessing the functional significance of such shunts based on our own clinical observations.

Keywords: atrial septal defect; contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasound; ischaemic stroke; paradoxical embolism

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: alinakarshieva@yandex.ru. Karshieva A.R.

For citation: Karshieva A.R., Chechetkin A.O., Belopasova A.V., Dobrynina L.A. [The importance of Doppler ultrasound in assessing the functional significance of minor atrial septal defects in paradoxical embolism]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2021; 15(4): 86–92. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.9>

Received 07.06.2021 / Accepted 05.07.2021

Около 25% всех ишемических инсультов (ИИ) являются криптогенными и остаются без чётко установленного источника [1]. Одним из вероятных этиологических факторов таких инсультов может служить эмболия. Парадоксальная эмболия (ПЭ) признана одной из возможных причин криптогенных инсультов [2, 3]. Дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП), исключая открытые овальные окна, имеют определённую роль в развитии ПЭ и ИИ, и на сегодняшний день частота таких инсультов остаётся неизвестной во всех возрастных группах.

Изменения внутрисердечной гемодинамики при ДМПП на протяжении сердечного цикла и возможный путь возникновения ПЭ

ДМПП — это истинные тканевые дефекты, которые по статистике встречаются с частотой 1,6 на 1000 новорождённых [4, 5]. Различают первичный и вторичный ДМПП, а также дефекты венозных синусов верхней или нижней полых вен или коронарного синуса [4]. Любые ДМПП приводят в основном к лево-правому шунтированию крови, а величина сброса зависит от размера дефекта и податливости левых и правых камер сердца [5]. В исследовании А. Levin и соавт. показано, что при инвазивном измерении давления в камерах сердца у детей с ДМПП во время всего сердечного цикла патофизиологическая возможность лево-правого шунтирования происходит в три фазы сердечного цикла: во второй половине систолы желудочков, в фазу изометрического расслабления желудочков и во время систолы предсердий [6]. Такое шунтирование объяснялось более высоким давлением в левых камерах сердца и большей эластичностью его правых камер. Кратковременное шунтирование крови справа-налево становилось возможным в две фазы сердечного цикла: в конце фазы медленного наполнения желудочков и в начале сокращения желудочков (с момента закрытия предсердно-желудочковых клапанов), что было обусловлено более выраженным падением градиента давления в левом предсердии по сравнению с правым.

В детской кардиологии известны случаи самопроизвольных закрытий ДМПП. Дефекты менее 8 мм часто закрываются до годовалого возраста, дефекты большего размера остаются функционирующими в течение всей жизни [7]. ДМПП малого размера — это истинные тканевые дефекты без значимой перегрузки правых камер сердца (гемодинамически малозначимые). Большие длительно существующие шунты слева-направо приводят к перегрузке правых камер сердца объёмом, что ведёт к их расширению и снижению податливости, а также к повышению давления в стволе лёгочной артерии из-за необратимого изменения артериол среднего и мелкого калибра в лёгких. Шунтирование крови слева-направо при этом уменьшается. Когда лёгочное давление превышает системное, сброс становится полностью праволевым (синдром Эйзенменгера). Гемодинамически значимые дефекты подлежат закрытию как можно раньше, до возникновения необратимых изменений [8]. У дефектов, которые не вызывают значительной перегрузки сердца объёмом шунтированной крови, прерывистый сброс справа-налево в конце фазы медленного наполнения желудочков и в начале сокращения желудочков может приводить к ПЭ [9].

Основные клинические проявления ДМПП

Частыми клиническими симптомами гемодинамически значимого ДМПП являются отдышка при физической нагрузке, утомляемость, нарушения ритма сердца, которые манифестируют не ранее второго десятилетия жизни [4, 9]. Гемодинамически малозначимые дефекты чаще не дают никаких клинических симптомов до среднего возраста. Иногда транзиторная ишемическая атака (ТИА) или инсульт вследствие ПЭ выступают первыми клиническими проявлениями ДМПП.

Для взрослых пациентов с ДМПП характерно развитие предсердных тахикардий, которые возникают в 19% случаев, что в 4 раза выше, чем в общей популяции. А развитие фибрилляции предсердий у пациентов старше 60 лет с ДМПП может достигать 50% [9]. Таким образом, риск возникновения кардиоэмболического инсульта, обусловленного нарушениями ритма сердца, у пациентов с ДМПП выше, чем в общей популяции, однако у лиц моложе 40 лет с ДМПП аритмии встречаются редко.

Основные методы диагностики ДМПП для оценки его гемодинамической и функциональной значимости

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) — это основной метод визуализации ДМПП и оценки его размера, расположения, направления шунтирования крови и гемодинамической значимости (рис. 1) [4]. Определение вида ДМПП (первичный, вторичный или дефект венозного синуса) также проводится с помощью ТТЭхоКГ. Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) может быть использована для исключения других причин кардиоэмболического инсульта (таких как внутрисердечные тромбы или опухоли, инфекционный эндокардит, атерома дуги аорты), которые могут быть не диагностированы при ТТЭхоКГ, а также для определения более точной локализации ДМПП и дальнейшей тактики хирургического лечения.

С помощью ЭхоКГ необходимо определить гемодинамическую значимость шунта слева-направо с помощью

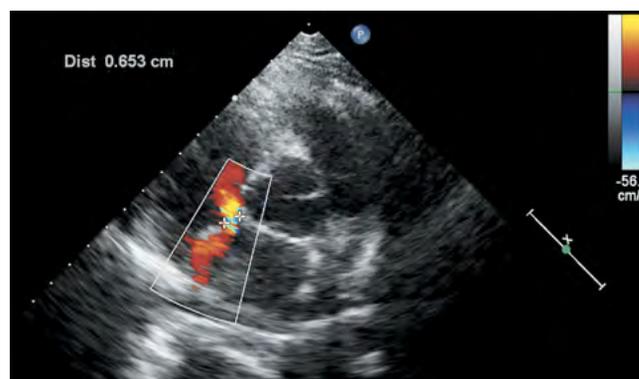


Рис. 1. Трансторакальная эхокардиография. Парастеральная позиция по короткой оси аорты.

При цветовой доплерографии в межпредсердной перегородке визуализируется вторичный ДМПП со сбросом крови слева-направо максимальным размером до 6,5 мм.

Fig. 1. Transthoracic echocardiography. Parasternal short-axis view. Colour Doppler ultrasound of the atrial septum reveals a secondary ASD with a right-to-left blood shunt and a maximum size of 6.5 mm.

расчёта отношения лёгочного кровотока к системному (Q_p/Q_s). Большие дефекты с перегрузкой правых камер сердца подлежат закрытию, если $Q_p : Q_s$ составляет более 1,5 : 1, индекс лёгочного сосудистого сопротивления — менее 4 ед. Вуда $\times m^2$, соотношение лёгочного сосудистого сопротивления к общему периферическому сопротивлению сосудов — менее 0,3 [4]. Обычно их закрывают ещё в раннем возрасте, что предотвращает развитие ИИ вследствие ПЭ в молодом и среднем возрасте. Гемодинамически малозначимые ДМПП без подтверждённой ПЭ обычно закрытию не подлежат. Однако существование право-левого сброса при малых ДМПП определяет возможный риск развития ИИ у данной группы пациентов.

Оценка функциональной значимости шунта справа-налево важна для определения дальнейшей тактики ведения пациентов и выявления риска развития возможной или повторной ПЭ. Функциональная значимость право-левого шунтирования крови показывает, насколько велик сброс из правого круга кровообращения в левый. Если наличие лево-правого сброса при ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ можно зарегистрировать с помощью цветового доплеровского картирования, то выявление право-левого шунта практически невозможно из-за его кратковременности в течение сердечного цикла. В этом случае контрастная ЭхоКГ с использованием взболтанной смеси физиологического раствора с воздухом помогает продемонстрировать право-левый сброс как в покое, так и при пробе Вальсальвы [5]. Одним из критериев адекватного выполнения пробы Вальсальвы считается снижение скорости пика E на 20 см/с и более на митральном клапане в режиме импульсно-волновой доплерографии при напряжении мышц живота, для чего перед введением контраста проводят предварительное тестирование [10]. Появление микропузырьков воздуха в левом предсердии в первые 3–5 сердечных цикла после попадания контраста в правые камеры сердца указывает на наличие межпредсердного сообщения. Функциональную значимость право-левого сброса можно оценить по количеству микропузырьков в левых камерах сердца: менее 20 — незначительный или умеренный шунт, более 20 — выраженный шунт [11]. Однако количественная оценка функциональной значимости сброса затруднена в связи с невозможностью точного подсчёта количества микропузырьков в камерах сердца из-за двумерности изображения получаемого при исследовании среза. Следует отметить, что при обоих эхокардиографических методах невозможно адекватно выполнить пробу Вальсальвы с непрерывной чёткой визуализацией камер сердца и не существует общепринятого международного протокола проведения ЭхоКГ с введением контраста для оценки право-левого сброса.

Более достоверно определить функциональную значимость право-левого шунта помогает контрастная транскраниальная доплерография (кТКД), имеющая высокую чувствительность (97%) в выявлении шунтов справа-налево, которая превышает чувствительность ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ с контрастированием (46 и 89% соответственно) [12–14]. Это обусловлено адекватностью выполнения манёвра Вальсальвы, который вызывает повышение давления в правых камерах сердца во время напряжения и увеличивает венозный возврат к сердцу во время форсированного выдоха после манёвра. Все вышеперечисленное создаёт условия для длительного право-левого сброса и оценки функциональной значимости шунта.

Важно подчеркнуть, что существует международный консенсус по стандартизации проведения кТКД и интерпретации полученных результатов [15].

Согласно общепринятому протоколу право-левый сброс классифицируется на 4 степени шунтирования в зависимости от количества воздушных микроэмболических сигналов (МЭС), зарегистрированных в средних мозговых артериях:

- 1 степень (нет шунта) — отсутствие МЭС;
- 2 степень (незначительный шунт) — 1–10 МЭС (при одностороннем мониторинге) или 1–20 МЭС (при двустороннем мониторинге);
- 3 степень (умеренный шунт) — более 10 МЭС (при одностороннем мониторинге) без «занавеса» или более 20 МЭС (при двустороннем мониторинге) без «занавеса»;
- 4 степень (выраженный шунт) — «занавес», где единичный МЭС не может быть распознан в спектре.

При выполнении диагностического теста с помощью кТКД сначала вводят эхо-контрастное вещество в покое (без проведения дыхательного манёвра). В случае отрицательного результата теста или регистрации МЭС без эффекта «занавеса» эхо-контрастное вещество вводят повторно и проводят пробу Вальсальвы. Результат оценивается по максимально полученному количеству МЭС.

Несмотря на высокую точность при выявлении шунта справа-налево и оценке его функциональной значимости, кТКД не позволяет определить точную локализацию шунта, который может быть и внекардиальным (например, артериовенозные мальформации в лёгких) [16–19]. В связи с этим крайне важно у пациентов с гемодинамически малозначимым ДМПП и ТИА или ИИ в анамнезе осуществлять комплексную диагностику, включающую в себя все вышеперечисленные ультразвуковые методы (ТТЭхоКГ, ЧПЭхоКГ, контрастная ТТЭхоКГ или ЧПЭхоКГ, кТКД).

Ниже мы приводим клинические случаи пациентов с малыми ДМПП, которые подчёркивают важность определения функциональной значимости шунта справа-налево у данной группы пациентов.

Клинические наблюдения

Клиническая характеристика исследуемой группы больных и данные инструментальных методов их обследования представлены в таблице. В исследование вошли 5 пациентов (3 женщины и 2 мужчины) в возрасте 18–68 лет (3 больных молодого возраста, 1 — среднего и 1 — пожилого). ИИ развился у 3 пациентов, ТИА — у 2. Очаговая неврологическая симптоматика была обусловлена поражением каротидного ($n = 3$) или вертебрально-базиллярного бассейна ($n = 2$). По данным МРТ, пациенты, перенёвшие ИИ, имели корково-подкорковое расположение инфаркта мозга. У всех пациентов были исключены ведущие причины нарушений мозгового кровообращения: гемодинамически значимый атеросклероз или диссекция артерий, кровоснабжающих головной мозг; васкулиты, фибрилляция предсердий. Только у пациентки пожилого возраста отмечалась частая желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии. Все пациенты имели нарушения свёртывающей системы крови: у 4 пациентов выявлена наследственная тромбофилия, у 1 пациентки — гиперкоагуляционный синдром, обусловленный онкологиче-

Клинические особенности и инструментальные данные пациентов с малыми ДМПП

Clinical features and imaging data from patients with minor ASD

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5
Клиническая характеристика Clinical characteristics					
Пол Gender	Ж F	Ж F	М M	М M	Ж F
Возраст, когда возникло ОНМК, лет Age at CVI onset, year	18	30	37	45	68
Тип ОНМК Type of CV	ИИ IS	ИИ IS	ТИА TIA	ТИА TIA	ИИ IS
Локализация Locatio	СМА MCA	ВББ VBC	СМА MCA	ВББ VBC	СМА MCA
Протромботические отклонения Prothrombotic abnormalitie	+	+	+	+	+
Эхокардиографические особенности Echocardiography finding					
Размер дефекта, мм Defect size, mm	6,5	4,5	10	7	5,5
Qr : Qs	1,5 : 1	1,3 : 1	1,8 : 1	1,7 : 1	1,3 : 1
Индекс объёма ЛП, мл/м ² LA volume index, ml/m ²	26,7	26,3	45,6	26,5	44,1
Диастолическая функция ЛЖ, тип LV diastolic function, typ	–	–	–	–	2-го типа Type 2
Фракция выброса ЛЖ, % LV ejection fraction, %	66	62	65	68	40
Площадь ПП, см ² RA area, cm ²	12	13	22	18	20
Проксимальный диаметр ПЖ, мм RV proximal diameter, m	24	26	44	35	26
Диаметр выходного тракта ПЖ, мм RV outflow tract, mm	20	24	36	29	25
Лёгочная гипертензия Pulmonary hypertension	–	–	+	+	–
кТКД Contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasound					
Функциональная значимость шунта Functional significance of the shunt	4 степень Grade IV				
Количество МЭС в покое Number of microembolic signals at rest					
Справа Right	«Занавес» Curtain	«Занавес» Curtain	«Занавес» Curtain	2	0
Слева Left	«Занавес» Curtain	«Занавес» Curtain	«Занавес» Curtain	8	0
Количество МЭС при пробе Вальсальвы Number of microembolic signals during the Valsalva maneuver					
Справа Right	–	–	–	«Занавес» Curtain	«Занавес» Curtain
Слева Left	–	–	–	«Занавес» Curtain	«Занавес» Curtain

Примечание. ВББ — вертебрально-базиллярный бассейн; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; СМА — средняя мозговая артерия.

Note. VBC — vertebrobasilar circulation, LV — left ventricle, LA — left atrium, CVI — cerebrovascular injury, RA — right atrium, RV — right ventricle, MCA — middle cerebral artery.

ской патологией. На момент поступления в стационар ни у одного больного при ультразвуковом исследовании не было выявлено признаков тромбоза вен нижних конечностей.

Пациенты с малыми ДМПП и сопутствующими открытыми овальными окнами, а также пациенты только с открытыми овальными окнами были исключены из исследования.

У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Протоколы всех методов исследования были одобрены Этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

ТТЭхоКГ проводили на аппарате «Philips iE33» секторальным датчиком S5-1 (1–5 МГц) по стандартному протоколу. У всех пациентов были выявлены вторичные ДМПП: у 3 пациентов — гемодинамически малозначимые; у 2 — умеренной гемодинамической значимости — лёгочно-системное соотношение ($Q_p : Q_s$) составило более 1,5 : 1, отмечалось незначительное расширение правых камер сердца и лёгочная гипертензия 1 степени. У пациентов молодого и среднего возраста не было нарушений систолической и диастолической функций левого желудочка. Пациентка пожилого возраста имела отягощённый онкологический анамнез с 4 курсами химиотерапии доксорубином и циклофосфамидом, что привело к снижению фракции выброса левого желудочка до 40% и развитию диастолической дисфункции 2-го типа.

ТКД в режиме эмболотекции проводили на аппарате «Pioneer 2020» («Nikolet Biomedical») с использованием головного шлема, на котором крепились два 2 МГц датчика. Контрастное вещество (взболтанная смесь физиологического раствора и воздуха) вводили внутривенно болюсно в подкожную вену в области локтевого сгиба в покое и при необходимости с функциональным дыхательным тестом (проба Вальсальвы). Для введения устанавливали браунюлю G18, которая посредством короткой подвижной трубки соединялась с тройником с краном. К тройнику присоединяли 2 шприца (10 мл), имеющие замок Люэра: в одном шприце 9 мл 0,9% стерильного физиологического раствора, во втором — 1 мл воздуха. До смешивания физиологического раствора и воздуха в шприц с физиологическим раствором набирали 1 мл венозной крови. Далее содержимое шприцев интенсивно смешивали не менее 10 раз, полученное контрастное вещество вводили внутривенно.

Первое введение контрастного вещества проводили без пробы Вальсальвы. Второе введение контрастного вещества с пробой Вальсальвы выполняли в случае отсутствия регистрации МЭС или их небольшого количества при доплерографическом исследовании. Для выполнения пробы Вальсальвы использовали систему «Pari Perp — System II» с манометром («PARIttec GmbH»). Дыхательная система представляет собой пластиковый загубник, соединённый со сфигмоманометром посредством пластиковой трубки. При введении контраста пациент делал глубокий вдох, помещал загубник в рот, делал выдох в течение 10 с. Силу выдоха пациент визуально контролировал по стрелке прибора, которая должна была находиться в диапазоне 40–60 мм рт. ст. Подготовка пациента к данному дыхательному тесту осуществлялась после установки головного шлема до введения контраста. С момента введения контрастного вещества и на протяжении 2 мин проводилась

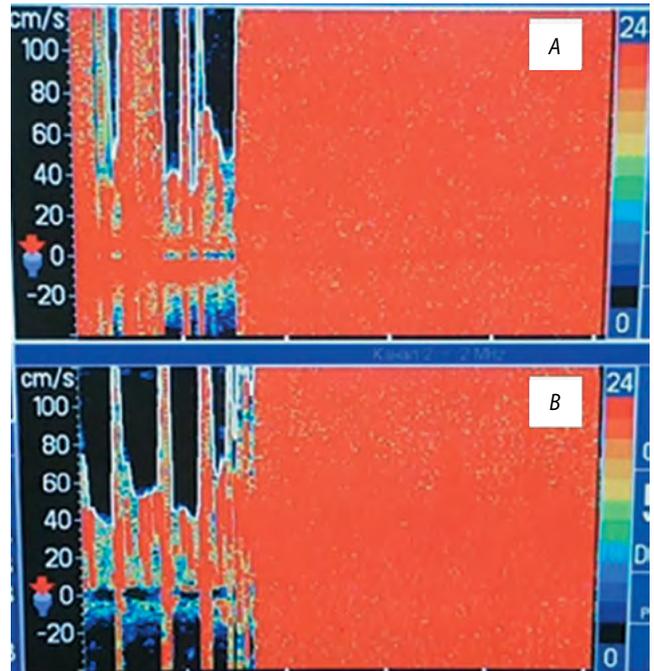


Рис. 2. Билатеральный ТКД-мониторинг с введением контрастного вещества в покое.

Запись спектра кровотока по правой (А) и левой (В) средним мозговым артериям. В левой части снимков определяются отдельно расположенные МЭС (красного цвета), которые в правой части сливаются, приводя к эффекту «занавеса».

Fig. 2. Bilateral transcranial Doppler ultrasound monitoring with contrast enhancement at rest.

Recording of the right (A) and left (B) middle cerebral artery blood flow. The images on the left show separate microembolic signals (red), which merge on the right to create a "curtain" effect.

автоматическая регистрация МЭС с последующим подсчётом их количества.

При выполнении билатеральной кТКД средних мозговых артерий все пациенты имели функционально значимый шунт справа-налево. У пациентов молодого возраста «занавес» из МЭС был выявлен в покое (рис. 2), у больных среднего и пожилого возраста — при проведении пробы Вальсальвы.

Обсуждение и заключение

В литературе широко описаны риски возникновения ИИ, обусловленные степенью шунтирования крови через открытое овальное окно [2, 3]. Однако роль ДМПП, не связанных с указанным анатомическим вариантом в развитии ТИА или ИИ, недостаточно изучена. Существуют единичные исследования, посвящённые пациентам с ДМПП и ПЭ. Так, A. Vannan и соавт. обследовали 139 пациентов с ДМПП, которые сопровождалась или не сопровождалась ПЭ [20]. Значимый лево-правый сброс был частым показанием для чрескожного закрытия дефекта (119 человек, 86% случаев), реже шунт закрывали из-за случившегося ИИ (20 человек, 14% случаев). Пациенты с ДМПП и ПЭ были моложе и имели меньшие по размеру и гемодинамической значимости дефекты по сравнению с пациентами с ДМПП без ПЭ. Исследователи предположили, что этому способствовало более значимое право-левое шунтирование благодаря низкому системному сосудистому сопротив-

лению в молодости, а с возрастом из-за повышения сопротивления право-левой сброс уменьшался, и снижался риск ПЭ. G. Rigatelli и соавт. также продемонстрировали, что у пациентов с ДМПП и ПЭ отмечается более низкое значение лёгочного кровотока ($Q_p = 1,4 \pm 0,9$) по сравнению с больными без ПЭ [21]. Однако T. Kitamura и соавт. предположили, что у пациентов пожилого возраста с ДМПП риск ПЭ может увеличиваться с возрастом и не зависит от размера дефекта, а, вероятно, связан с венозными тромбозами в венах нижних конечностей из-за снижения уровня физической активности, а также с увеличением частоты лёгочных заболеваний или с недиагностированной фибрилляцией предсердий [22].

В нашем наблюдении у больных право-левой сброс действительно уменьшается с возрастом. У молодых пациентов при проведении кТКД уже в покое отмечалось выраженное шунтирование крови справа-налево по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста. Повышение системного сосудистого сопротивления, увеличение жёсткости миокарда левого желудочка и возникновение диастолической дисфункции приводят к изменениям внутрисердечной гемодинамики, что уменьшает или даже полностью прекращает шунтирование крови справа-налево. У пациента среднего возраста в покое получены данные, которые соответствовали незначительному шунту. У пожилой пациентки в покое шунтирование отсутствовало. При выполнении пробы Вальсальвы и у пациента среднего возраста, и у пожилой пациентки был выявлен выраженный функциональный шунт вне зависимости от раз-

мера дефекта и его гемодинамической значимости. Также нами было установлено, что, даже несмотря на незначительную или умеренно выраженную гемодинамическую значимость ДМПП (сброс слева-направо), функциональная значимость шунта большая (сброс справа-налево) вне зависимости от наличия или отсутствия лёгочной гипертензии. Полученные результаты дали основание рекомендовать консультацию кардиохирурга для решения вопроса о проведении оперативного вмешательства по закрытию ДМПП.

Следовательно, у пациентов с ДМПП возраст и любое гемодинамическое состояние, изменяющее податливость левого желудочка и давление в нём, могут повлиять на право-левый шунт, и только адекватно выполненная проба Вальсальвы при кТКД (ключевая ультразвуковая технология с дыхательным манёвром) позволяет определить его истинную функциональную значимость.

Таким образом, ДМПП, исключая открытое овальное окно, являются редким путём ПЭ головного мозга. Однако наличие ДМПП предполагает определённый риск развития ИИ у пациентов любого возраста. Особенно это касается малых ДМПП, которые исходно не подлежат хирургическому закрытию из-за отсутствия значимой гемодинамической перегрузки сердца, но могут быть путём для ПЭ при различных гиперкоагуляционных синдромах. Истинная функциональная значимость внутрисердечного шунта может быть определена только с помощью кТКД, позволяющей адекватно проводить пробу Вальсальвы.

Список источников

1. Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.G. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
2. Stack C.A., Cole J.W. Ischemic stroke in young adults. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(6):594–604. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000564. PMID: 30303851.
3. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4–8. DOI: 10.1007/978-3-540-46129-6.
4. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов в России. Клинические рекомендации. Дефект межпредсердной перегородки. 2019. URL: <https://racvs.ru/clinic/clinic-2019> (дата обращения 02.06.2021).
5. Kuijpers J.M., Mulder B.J., Bouma B.J. Secundum atrial septal defect in adults: a practical review and recent developments. *Neth Heart J*. 2015;23:205–211. DOI: 10.1007/s12471-015-0663-z. PMID: 25884091.
6. Levin A.R., Spach M.S., Boineau J.P. et al. Atrial pressure-flow dynamics in atrial septal defects (secundum type). *Circulation*. 1968;37:476–488. DOI: 10.1161/01.CIR.37.4.476. PMID: 4870100.
7. Wang S.Y., Welch T.D., Elfenbein A. et al. Spontaneous closure of a secundum atrial septal defect. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(1):60–62. DOI: 10.14797/mdcj-14-1-60. PMID: 29623173.
8. Gloan L.L., Legendre A., Iserin L. et al. Pathophysiology and natural history of atrial septal defect. *J Thorac Dis*. 2018;10(24):2854–2863. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.80. PMID: 30305945.
9. Leppert M., Poisson S.N., Carrol J. D. Atrial septal defects and cardioembolic strokes. *Cardiol Clin*. 2016;34:225–230. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.12.004. PMID: 27150170.
10. Rodrigues A.C., Picard M.H., Carbone A. et al. Importance of adequately performed Valsalva maneuver to detect patent foramen ovale during transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(11):1337–1343. DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.016. PMID: 23993693.
11. Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention*. 2019;14(13):1389–1402. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy649. PMID: 30141306.
12. Mojadidi M.K., Roberts S.C., Winoker J.S. et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate me-

References

1. Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.G. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
2. Stack C.A., Cole J.W. Ischemic stroke in young adults. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(6):594–604. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000564. PMID: 30303851.
3. Dobrynnina L.A., Kalashnikova L.A., Pavlova L.N. Ischemic stroke in young age. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(3):4–8. DOI: 10.1007/978-3-540-46129-6. (In Russ.)
4. Russian Association of cardio-vascular surgeons. Clinical guidelines. Atrial septal defect. 2019. URL: <https://racvs.ru/clinic/clinic-2019> (data of access 02.06.2021).
5. Kuijpers J.M., Mulder B.J., Bouma B.J. Secundum atrial septal defect in adults: a practical review and recent developments. *Neth Heart J*. 2015;23:205–211. DOI: 10.1007/s12471-015-0663-z. PMID: 25884091.
6. Levin A.R., Spach M.S., Boineau J.P. et al. Atrial pressure-flow dynamics in atrial septal defects (secundum type). *Circulation*. 1968;37:476–488. DOI: 10.1161/01.CIR.37.4.476. PMID: 4870100.
7. Wang S.Y., Welch T.D., Elfenbein A. et al. Spontaneous closure of a secundum atrial septal defect. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(1):60–62. DOI: 10.14797/mdcj-14-1-60. PMID: 29623173.
8. Gloan L.L., Legendre A., Iserin L. et al. Pathophysiology and natural history of atrial septal defect. *J Thorac Dis*. 2018;10(24):2854–2863. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.80. PMID: 30305945.
9. Leppert M., Poisson S.N., Carrol J. D. Atrial septal defects and cardioembolic strokes. *Cardiol Clin*. 2016;34:225–230. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.12.004. PMID: 27150170.
10. Rodrigues A.C., Picard M.H., Carbone A. et al. Importance of adequately performed Valsalva maneuver to detect patent foramen ovale during transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(11):1337–1343. DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.016. PMID: 23993693.
11. Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention*. 2019;14(13):1389–1402. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy649. PMID: 30141306.
12. Mojadidi M.K., Roberts S.C., Winoker J.S. et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate me-

ta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):236–250. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.12.011. PMID: 24560213.

13. Четкин А.О. Методические аспекты диагностики открытого овального окна с помощью контрастной транскраниальной доплерографии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007;1:102–118.

14. Mojaddidi M., Roberts S.C., Winoker J.S. et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):236–250. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.12.011. PMID: 24560213.

15. Jauss M., Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc. Dis.* 2000;10(6):490–496. DOI: 10.1159/000016119. PMID: 11070388.

16. Horner S., Ni X.S., Weihs W. et al. Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci.* 1997;150(1):49–57. DOI: 10.1016/S0022-510X(97)05367-7. PMID: 9260857.

17. Droste D., Kriete J., Stypmann J. et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke*. 1999;30(9):1827–1832. DOI: 10.1161/01.str.31.7.1640. PMID: 10471431.

18. Четкин А.О., Каршиева А.Р., Кравченко М.А. и др. Легочный артерио-венозный шунт как причина парадоксальной церебральной эмболии: возможности ультразвуковой диагностики. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019;S3:162–164. DOI: 10.32863/1682-7392-2019-3-67-162-164.

19. Мехряков С.А., Кулеш А.А., Покаленко Е.А. и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):13–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21.

20. Bannan A., Shen R., Herrmann H.C. Characteristics of adult patient with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(7):1066–1069. DOI: 10.1002/ccd.22170. PMID: 19670302.

21. Rigatelli G., Dell'Avvocata F., Tarantini G. et al. Clinical, hemodynamic, and intracardiac echocardiographic characteristics of secundum atrial septal defects-related paradoxical embolism in adulthood. *J Interv Cardiol.* 2014;27(6):542–547. DOI: 10.1111/joic.12159. PMID: 25418071.

22. Kitamura T., Arakawa S., Murao K. et al. Paradoxical brain embolism in elderly subjects with small atrial septal defects. *J Stroke Cerebrovasc Diseases*. 2018;27(17):1987–1991. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.053. PMID: 29571765.

Информация об авторах

Каршиева Алина Равиановна — к.м.н., врач лаборатории ультразвуковых методов исследования ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-0274-9694

Четкин Андрей Олегович — д.м.н., зав. лаб. ультразвуковых методов исследования ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-8726-8928

Белопасова Анастасия Владимировна — к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-3124-2443

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., г.н.с., рук. 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-9929-2725

Вклад авторов. *Каршиева А.Р.* — создание концепции исследования, формулирование и проработка целей и задач, проведение научного исследования, анализ данных; подготовка, создание и представление публикуемой работы, подготовка черновика рукописи; *Четкин А.О.* — формулирование и проработка целей и задач, проведение научного исследования, анализ данных, руководство исследованием; критический обзор рукописи, комментарии по её доработке, одобрение финального варианта рукописи; *Белопасова А.В., Добрынина Л.А.* — анализ данных, критический обзор рукописи, комментарии по её доработке, одобрение финального варианта рукописи.

ta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):236–250. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.12.011. PMID: 24560213.

13. Chechetkin A.O. Contrast transcranial doppler ultrasound in the diagnosis of the patent foramen ovale — methodical aspects. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2007;1:102–118. (In Russ.)

14. Mojaddidi M., Roberts S.C., Winoker J.S. et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):236–250. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.12.011. PMID: 24560213.

15. Jauss M., Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc. Dis.* 2000;10(6):490–496. DOI: 10.1159/000016119. PMID: 11070388.

16. Horner S., Ni X.S., Weihs W. et al. Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci.* 1997;150(1):49–57. DOI: 10.1016/S0022-510X(97)05367-7. PMID: 9260857.

17. Droste D., Kriete J., Stypmann J. et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke*. 1999;30(9):1827–1832. DOI: 10.1161/01.str.31.7.1640. PMID: 10471431.

18. Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Kravchenko M.A. et al. Pulmonary arteriovenous shunt as a cause of paradoxical cerebral embolism: possibilities of ultrasound diagnostics. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2019;S3(3):162–164. DOI: 10.32863/1682-7392-2019-3-67-162-164. (In Russ.)

19. Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Pokalenko E.A. et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2020;12(1):13–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21. (In Russ.)

20. Bannan A., Shen R., Herrmann H.C. Characteristics of adult patient with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(7):1066–1069. DOI: 10.1002/ccd.22170. PMID: 19670302.

21. Rigatelli G., Dell'Avvocata F., Tarantini G. et al. Clinical, hemodynamic, and intracardiac echocardiographic characteristics of secundum atrial septal defects-related paradoxical embolism in adulthood. *J Interv Cardiol.* 2014;27(6):542–547. DOI: 10.1111/joic.12159. PMID: 25418071.

22. Kitamura T., Arakawa S., Murao K. et al. Paradoxical brain embolism in elderly subjects with small atrial septal defects. *J Stroke Cerebrovasc Diseases*. 2018;27(17):1987–1991. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.053. PMID: 29571765.

Information about the authors

Alina R. Karshieva — Cand. Sci. (Med.), doctor of Ultrasound diagnostic laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-0274-9694

Andrey O. Chechetkin — D. Sci. (Med.), Head, Ultrasound diagnostic laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-8726-8928

Anastasia V. Belopasova — PhD (Med.), 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-3124-2443

Larisa A. Dobrynina — D. Sci. (Med.), Head, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-9929-2725

Author contribution. *Karshieva A.R.* — creating a research concept, formulating and working out goals and objectives, conducting research, analyzing data; preparation, creation and presentation of the published work, preparation of a draft manuscript; *Chechetkin A.O.* — formulation and development of goals and objectives, conducting scientific research, analysis of data, research management; critical review of the manuscript, comments on its revision, approval of the final version of the manuscript; *Belopasova A.V., Dobrynina L.A.* — analysis of data, critical review of the manuscript, comments on its revision, approval of the final version of the manuscript.

Псевдоинсульт как манифестация медиастинальной хорионкарциномы у пожилого мужчины

Ю.С. Корнева^{1,2}, Н.Н. Маслова², Я.А. Руденко², М.А. Милосердов^{2,3}, О.А. Шистерова⁴

¹ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия;

³ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия;

⁴ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер», Смоленск, Россия

Представлено описание редкого клинического случая: появления острой неврологической симптоматики по типу псевдоинсульта. Причиной её развития стал дисбаланс мозгового кровотока, вызванный сдавлением внутренней сонной артерии лимфатическим узлом, увеличенным вследствие метастатического поражения из диссеминированной негестационной медиастинальной хорионкарциномы, с декомпенсацией на фоне развития паранеопластической коагулопатии.

Ключевые слова: медиастинальная хорионкарцинома; неврологическая симптоматика; инсульт

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: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: miloserdovmax@mail.ru. Милосердов М.А.

Для цитирования: Корнева Ю.С., Маслова Н.Н., Руденко Я.А., Милосердов М.А., Шистерова О.А. Псевдоинсульт как манифестация медиастинальной хорионкарциномы у пожилого мужчины. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(4): 93–98.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.10>

Поступила 04.12.2019 / Принята в печать 13.04.2020

Pseudostroke as a manifestation of mediastinal choriocarcinoma in an elderly man

Yuliya S. Korneva^{1,2}, Natalya N. Maslova², Yana A. Rudenko², Maxim A. Miloserdov^{2,3}, Oksana A. Shisterova⁴

¹Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia;

²Smolensk State Medical University; Smolensk, Russia;

³Red Cross Emergency Hospital, Smolensk, Russia;

⁴Smolensk Oncological Dispensary, Smolensk, Russia

We describe a rare clinical case: onset of acute neurological symptoms suggestive of a pseudostroke, caused by an imbalance in cerebral blood flow as a result of internal carotid artery compression by an enlarged lymph node secondary to metastases from a disseminated non-gestational mediastinal choriocarcinoma. This was accompanied by decompensation due to paraneoplastic coagulopathy.

Keywords: mediastinal choriocarcinoma; neurological symptoms; stroke

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: 214019, Russia, Smolensk, Krupskoy str., 28. Smolensk State Medical University. E-mail: miloserdovmax@mail.ru. Miloserdov M.A.

For citation: Korneva Yu.S., Maslova N.N., Rudenko Ya.A., Miloserdov M.A., Shisterova O.A. [Pseudostroke as a manifestation of mediastinal choriocarcinoma in an elderly man]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2021; 15(4): 93–98. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.10>

Received 04.12.2019 / Accepted 13.04.2020

Введение

Цереброваскулярные заболевания являются частыми спутниками злокачественных новообразований, возникая примерно у 15% онкологических пациентов, ухудшая их состояние и прогноз [1]. Связь между злокачественными новообразованиями и тромботическими осложнениями была показана ещё в 1865 г., эта комбинация была названа синдромом Труссо [2]. В настоящей статье описан редкий случай, когда причиной развития острой очаговой неврологической симптоматики у пожилого мужчины стал псевдоинсульт, возникший на фоне развития паранеопластической коагулопатии и сдавления внутренней сонной артерии лимфатическим узлом, увеличенным вследствие метастатического поражения из диссеминированной негестационной медиастинальной хорионкарциномы (ХК).

Описание клинического случая

Пациент О., 70 лет, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии.

При поступлении в стационар продуктивному контакту доступен, ориентация всех видов сохранена, психомоторное возбуждение. Предъявлял жалобы на отсутствие движений в левых конечностях, нечёткость речи, одышку и чувство нехватки воздуха, задержку стула в течение нескольких дней.

Анамнез заболевания: со слов пациента и его родственников, за 1,5 ч до поступления в стационар внезапно, без видимых причин, ослабели левые конечности и появилась нечёткость речи. Сразу была вызвана бригада скорой медицинской помощи, врачом которой на момент осмотра зафиксирована левосторонняя гемиплегия; артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст., температура тела 36,4°C, уровень глюкозы в капиллярной крови 7,2 ммоль/л. На ЭКГ — синусовая тахикардия с ЧСС 105 уд/мин, горизонтальное положение электрической оси сердца, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с его систолической перегрузкой, нельзя исключить рубцовые изменения в области передней стенки. На догоспитальном этапе внутривенно струйно введено 1000 мг этилметилгидроксипиридина сукцината, налажена ингаляция увлажнённого кислорода, и в положении лёжа пациент транспортирован в стационар.

В анамнезе жизни обращает на себя внимание, что в течение последних 2 лет у пациента отмечалось длительное повышение температуры тела до субфебрильных цифр и прогрессирующее снижение массы тела на 27 кг, по поводу чего он обследовался в стационаре, но причину данного состояния выявить не удалось. Какие-либо хронические заболевания, травмы и операции пациент у себя отрицает, регулярно лекарственных препаратов не принимает.

Данные объективного осмотра: на момент поступления: кожные покровы бледные, акроцианоз, профузный пот. Состояние питания пониженное. Выраженная одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры, дыхание шумное, дистанционные хрипы. Аускультативно дыхание жёсткое, сухие и влажные хрипы с обеих

сторон. Число дыхательных движений 26 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, АД 70/50 мм рт. ст., ЧСС 100 уд/мин. Язык чистый. Живот вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный, перистальтика не выслушивается. Печень и селезёнка не пальпируются.

Неврологический статус: уровень сознания по шкале комы Глазго 13–14 баллов. Общемозговая симптоматика отсутствует, оболочечный синдром отрицательный. Ширина глазных щелей равномерная, зрачки округлой формы $D = S$, фотореакция живая, движения глазных яблок оценить невозможно (не выполняет команды из-за выраженного возбуждения). Корнеальные рефлексы живые, $D = S$. Мимика асимметрична, $S < D$; глотание, фонация не нарушены; язык по средней линии; дизартрия. Мышечный тонус $S < D$, атрофии мышц нет, левосторонняя гемиплегия. Сухожильные рефлексы $S > D$, низкие, рефлекс Бабинского отрицательный с обеих сторон. Чувствительность и координаторные пробы объективно оценить невозможно.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, через 20 мин от момента поступления состояние пациента резко ухудшилось — АД 40/20 мм рт. ст., ЧСС 46 уд/мин, дыхание поверхностное с ЧДД 10 в минуту. Проводимые в полном объёме реанимационные мероприятия через 30 мин признаны неэффективными, констатирована биологическая смерть.

Дополнительные исследования, в том числе нейровизуализация, ввиду краткосрочности пребывания больного в стационаре не проведены.

Тело умершего было отправлено на патологоанатомическое исследование с диагнозом: основное заболевание — острое нарушение мозгового кровообращения, не дифференцированное как кровоизлияние или инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии. Осложнение — отёк головного мозга. Сопутствующее заболевание — атеросклеротическая болезнь сердца. Недостаточность кровообращения IIA-B, III функционального класса. Двусторонняя внебольничная пневмония. Острая респираторная недостаточность.

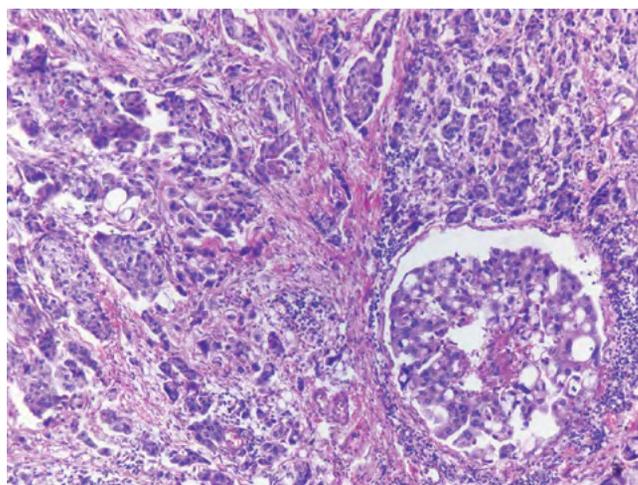
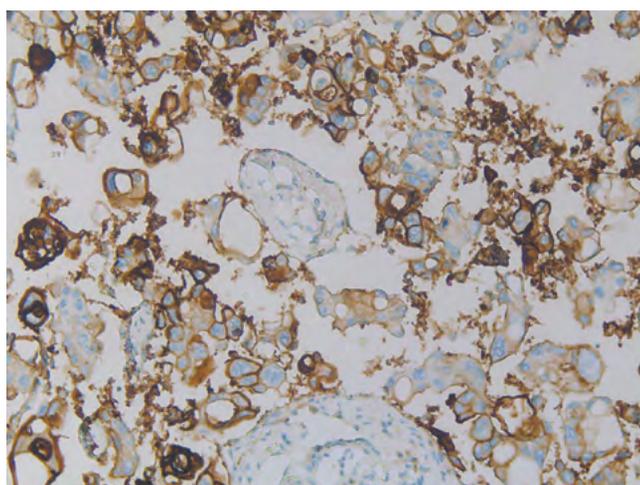
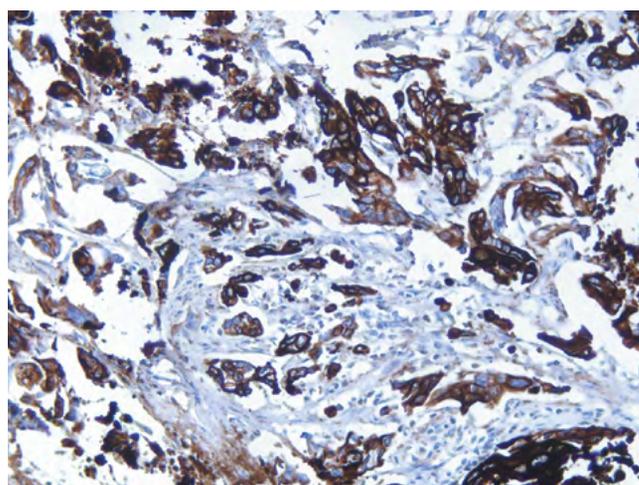


Рис. 1. Микроскопическая картина опухоли переднего средостения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

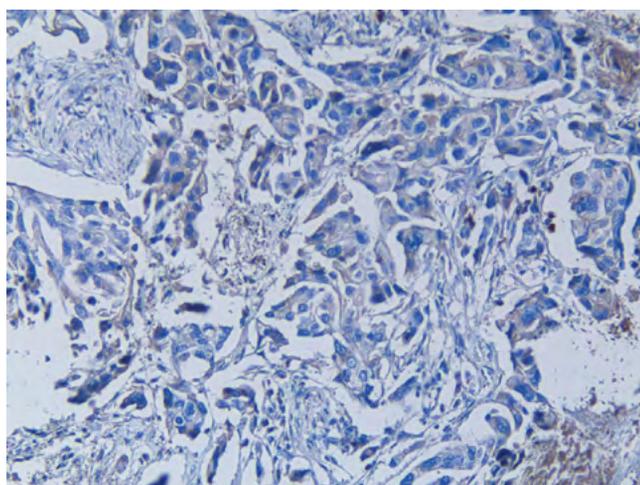
Fig. 1. Microscopic appearance of the anterior mediastinal tumour. Haematoxylin and eosin staining, $\times 100$.



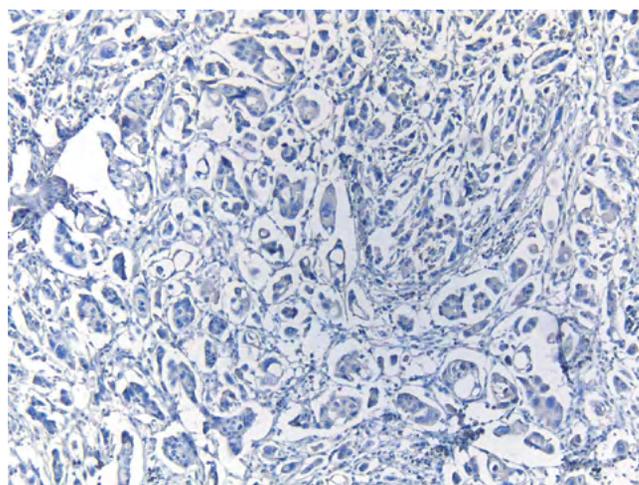
A



B



C



D

Рис. 2. Картина, характерная для герминогенного рака, полученная при иммуногистохимическом исследовании, $\times 200$.

A — преимущественно мембранная экспрессия плацентарной щелочной фосфатазы в клетках опухоли средостения;
 B — цитоплазматическое окрашивание антителами к цитокератину 7 клеток опухоли средостения;
 C — отсутствие экспрессии CD30 в клетках опухоли средостения;
 D — отсутствие экспрессии тиреоидного транскрипционного фактора-1 в клетках опухоли средостения.

Fig. 2. Appearance typical for germ cell cancer obtained during immunohistochemical study, $\times 200$.

A — predominantly membranous placental alkaline phosphatase expression in the mediastinal tumour cells;
 B — cytoplasmic staining of the mediastinal tumour cells using cytokeratin 7 antibodies;
 C — no CD30 expression in the mediastinal tumour cells;
 D — no thyroid transcription factor-1 expression in the mediastinal tumour cells.

При *патологоанатомическом исследовании* обнаружены следующие изменения, отражающие основной патологический процесс и его осложнения. При наружном осмотре обращает на себя внимание пониженное питание. Подчелюстные лимфатические узлы плотные, серого цвета, размерами $1,2 \times 1,0 \times 1,0$ см, формируют «пакеты», плотно прилежат к правой внутренней сонной артерии, вызывая её сдавление извне с сужением просвета до 50%. При исследовании систем органов в нижней трети трахеи определяется бугристое образование плотной консистенции, серо-белого цвета, выступающее в просвет трахеи, диаметром 3,5 см, в области S10 нижней доли правого лёгкого определяется участок плотной консистенции неправильной формы белесоватого цвета размерами $4,0 \times 3,5 \times 1,5$ см без чётких границ; в правой плевральной

полости 2400 мл серозно-геморрагической жидкости, в левой — 1700 мл аналогичной жидкости; на листках висцеральной и париетальной брюшины множественные образования серо-белого цвета, преимущественно округлой формы, диаметром 0,3–1,5 см, плотной консистенции, формирующие конгломераты; большой сальник с множественными образованиями серо-белого цвета, диаметром 0,5–1,0 см, плотной консистенции, в брюшной полости около 3500 мл асцитической жидкости.

На основании макроскопической картины посмертный диагноз был сформулирован как рак лёгкого с множественными метастазами, причём предполагалось, что первичный очаг находится в S10 правого лёгкого. Однако гистологическое исследование выявило однотипную картину во

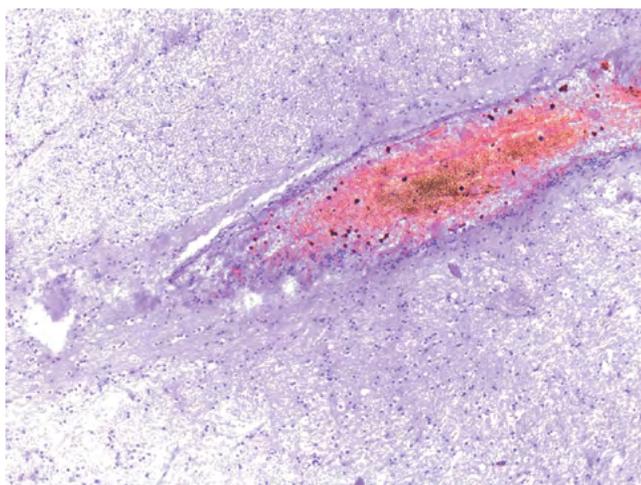


Рис. 3. Красные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла в правой гемисфере головного мозга
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 3. Red thrombi in the right hemisphere microcirculation.
Haematoxylin and eosin staining, $\times 100$.

всех вышеперечисленных локализациях: опухолевые очаги представлены полями уродливых, резко полиморфных клеток с выраженными, крупными полиморфными ядрами и развитой цитоплазмой, напоминающих клетки трофобласта, многие клетки — многоядерные. Патологические клетки формируют поля, цепочки и железисто-подобные структуры (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании выявлена картина, характерная для герминогенного рака с дифференцировкой в сторону негестационной ХК: клетки опухоли и её метастазов дают положительную экспрессию с цитокератином 18 (CK18), цитокератином 7, цитокератином с высоким молекулярным весом — маркерами опухолей эпителиального происхождения; плацентарной щелочной фосфатазой — маркером герминогенных опухолей; яркую ядерную экспрессию SALL4 (транскрипционный фактор, также маркер герминогенных опухолей); высокий уровень пролиферативной активности по Ki-67 и отрицательное окрашивание с Napsin A и тиреоидным транскрипционным фактором-1, что исключает происхождение опухоли из ткани лёгкого; отрицательное окрашивание с CD56, CD30 и Synaptophysin (маркер нейроэндокринной дифференцировки) (рис. 2).

Таким образом, первичной локализацией опухоли следует считать нижнее средостение (узел в нижней трети трахеи), что также характерно для герминогенных опухолей, а образования в лёгком, лимфатических узлах, брюшине и сальнике — её метастазами. Макроскопическое исследование головного мозга не выявило очаговых изменений, поэтому фрагменты для гистологического исследования случайно забраны из белого и серого вещества правого полушария. Были выявлены изменения, характерные для хронической ишемии головного мозга в виде пролиферации клеток микроглии, разрежения ткани головного мозга, а также выраженные признаки отёка головного мозга и расстройства кровообращения в виде красных тромбов и стазов в сосудах микроциркуляторного русла (рис. 3), расценённые как проявление паранеопластической коагулопатии, что

на фоне хронического уменьшения кровотока к правой гемисфере головного мозга за счёт сдавления внутренней сонной артерии увеличенными лимфатическими узлами вызвало декомпенсацию и стало причиной возникновения неврологической симптоматики.

Окончательный диагноз был сформулирован следующим образом.

Основное заболевание: внегонадная герминогенная опухоль верхнего средостения (негестационная ХК) с метастазами в лёгкие, эпикард, лимфатические узлы паратрахеальные, подчелюстные со сдавлением внутренней сонной артерии справа; большой сальник, брюшину, печень. T2aN2M1 ICD-O 9065/3 (C38.1)

Осложнения: паранеопластическая коагулопатия. Хроническая ишемия головного мозга. Периваскулярный, перипеллюлярный отёк головного мозга. Хроническая бивентрикулярная сердечная недостаточность мускатная печень, цианотическая индурация селезёнки, бурая индурация лёгких, двусторонний гидроторакс (1700 мл слева, 2400 справа), асцит 3500 мл. Очаговая серозно-гнойная пневмония. Дыхательная недостаточность. Раковая кахексия.

Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит, хронический персистирующий гепатит умеренной степени активности по Knodell, хронический панкреатит, мелкоочаговый диффузный кардиосклероз.

Обсуждение

ХК относится к герминогенным опухолям и бывает гестационной (вторичной) и негестационной (первичная или внегонадная) [3]. Внегонадные герминогенные опухоли очень редки — те из них, что развиваются в средостении, составляют всего 3–4% от общего числа герминогенных опухолей [4]. Редкость заболевания, неоднозначная клиническая картина, несоответствие клинических и патологоанатомических данных — все эти причины создают сложности как для клинического врача, так и для патоморфолога [4].

Этиология и патогенез ХК сложны и до конца не изучены. Происхождение опухоли остаётся неясным, предполагается, что медиастинальная ХК является метастазом при инволюции первичной тестикулярной опухоли [5]. Другим широко распространённым объяснением является захват зародышевых клеток, возникающих из мезотелия примитивных гонад или энтодермы желточного мешка вдоль мочеполового гребня, которые остаются спящими и дают начало злокачественной опухоли только после стимуляции при половом созревании [6] либо происходят из сохранившихся первичных зародышевых клеток, которые мигрировали аномально во время эмбриогенеза [7].

В литературе описаны около 50 случаев медиастинальной ХК, поражающей преимущественно молодых мужчин [8, 9], однако именно эта локализация составляет практически 50% случаев внегонадной ХК. Опухоль может возникать в возрасте от 21 до 63 лет и поражать также крестцовую область, забрюшинное пространство, средостение, эпифиз, центральную нервную систему, печень. Описаны редкие случаи с поражением желчных протоков, полости носа, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря [3, 8, 10].

Причём расположение ХК по средней линии тела чаще встречается у молодых, в то время как поражение паренхиматозных органов у мужчин старше 50 лет [11].

Клинически медиастинальная ХК, как правило, проявляется в виде гинекомастии, атрофии яичек, повышением уровня сывороточного хорионического гонадотропина. Пациент, помимо прочего, может предъявлять жалобы на кашель и кровохарканье, боль в груди [3, 7, 12]. Сама опухоль обнаруживается в средостении и быстро распространяется гематогенным путём, метастазируя чаще в лёгкие и головной мозг, реже может поражаться печень, селезёнка, почки и ретроперитонеальные лимфатические узлы [9, 13]. Часто именно появление очаговой неврологической симптоматики за счёт метастатического поражения головного мозга является поводом обнаружения медиастинальной ХК [14, 15]. Известно, что синцитиотрофобласт выделяет тканевый фактор, запускающий тромбообразование [16], что может спровоцировать нарушение мозгового кровообращения. Однако, по данным научной литературы, тромботические осложнения со стороны центральной нервной системы при ХК редки [2]. В литературе имеется описание лишь одного похожего случая, когда пациент был госпитализирован в стационар по поводу появления постепенно нарастающей неврологической симптоматики в виде пареза правой конечности, правой половины лица и нарушения речи, в связи с тромбозом левой средней мозговой артерии, выявленным при ангиографии. Во время обследования пациента случайно была обнаружена медиастинальная ХК, верифицированная путём эндобронхиальной биопсии [17].

Особенностью данного наблюдения является отсутствие морфологических изменений, характерных для острого ишемического повреждения в головном мозге, поэтому данное состояние следует расценивать как псевдоинсульт [18]. Однако, по мнению авторов, это нельзя трактовать как диагностическую ошибку. Известно, что оптимальный объём церебральной перфузии составляет 50–60 мл

на 100 г ткани мозга в минуту, а его падение до 10–15 мл на 100 г/мин приводит к быстрому развитию необратимых изменений в нейронах. Локальное снижение кровотока в пределах 20–35 мл на 100 г/мин (ниже уровня, необходимого для нормального функционирования нервных клеток, но выше критического порога необратимых изменений) вызывает нарушение функционального состояния нейронов, проявляющееся стойкой неврологической симптоматикой, появление которой опережает формирование очага инфаркта [18, 19]. По такому сценарию скорее всего и развивались события в описываемом случае. Метаболические нарушения и экстравазальная компрессия внутренней сонной артерии увеличенным лимфатическим узлом (аналогичная поражением, характерным для макроангиопатии при атеросклеротическом поражении, присутствующим у большинства пациентов с псевдоинсультом [20]) привели к развитию хронической гипоксии правого полушария головного мозга, при которой возможности ауторегуляции мозгового кровотока оказались значительно снижены, а расстройство микроциркуляции при развитии паранеопластической коагулопатии привело к её декомпенсации и появлению функциональных церебральных нарушений.

Гиподиагностика метастатического поражения головного мозга как причины неврологической симптоматики маловероятна, поскольку обычно метастазы ХК в головной мозг сопровождаются вторичным кровоизлиянием, что делает их контрастными на фоне ткани головного мозга [2]. Возможно, если бы время от начала неврологических проявлений до смерти оказалось более продолжительным, это привело бы к формированию типичных для острого нарушения мозгового кровообращения изменений в ткани мозга.

Авторы приводят данный клинический случай как казуистически редкий пример для стационаров, занимающихся пациентами с острыми нарушениями мозгового кровообращения, когда причиной развития очаговой неврологической симптоматики стал псевдоинсульт у пациента с запущенной онкологической патологией.

Список источников

1. Dardiotis E., Aloizou A.M., Markoula S. et al. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol.* 2019;54(3):779–796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669. PMID: 30628661.
2. Cyriac S., Sagar T.G., Mahajan V. Choriocarcinoma with arterial and venous thrombosis. *Neurol India.* 2009;57:505–507. DOI: 10.4103/0028-3886.55586. PMID: 19770564.
3. Qiu Z., Wu Y., Wang Y., Hu C. Male primary mediastinal choriocarcinoma with diffuse metastases: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16411. DOI: 10.1097/MD.00000000000016411. PMID: 31305456.
4. Sakane T., Okuda K., Murase T. et al. Mixed-type primary germ cell tumor of the mediastinum in a young adult male with a sudden life threatening condition: a case report. *Thorac Cancer.* 2020;11(1):166–169. DOI: 10.1111/1759-7714.13231. PMID: 31693305.
5. Lynch M.J., Blewitt G.L. Choriocarcinoma arising in the male mediastinum. *Thorax.* 1953;8(2):157–161. DOI: 10.1136/thx.8.2.157. PMID: 13077513.
6. Yurick B.S., Ottoman R.E. Primary mediastinal choriocarcinoma. *Radiology.* 1960;75(6):901–907. DOI: 10.1148/75.6.901. PMID: 13787562.
7. Cohen B.A., Needle M.A. Primary mediastinal choriocarcinoma in a man. *Chest.* 1975;67(1):106–8. DOI: 10.1378/chest.67.1.106. PMID: 1088117.
8. Gaude G.S., Patil P., Malur P.R., et al. Primary mediastinal choriocarcinoma. *South Asian J Cancer.* 2013;2(2):79. DOI: 10.4103/2278-330x.110495. PMID: 24455559.
9. Rehman T., Hameed A., Beharry N., Du Parc J., Bano G. An unusual cause of gynecomastia in a male. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019(1):19-0060. DOI: 10.1530/EDM-19-0060. PMID: 31373476.

References

1. Dardiotis E., Aloizou A.M., Markoula S. et al. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol.* 2019;54(3):779–796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669. PMID: 30628661.
2. Cyriac S., Sagar T.G., Mahajan V. Choriocarcinoma with arterial and venous thrombosis. *Neurol India.* 2009;57:505–507. DOI: 10.4103/0028-3886.55586. PMID: 19770564.
3. Qiu Z., Wu Y., Wang Y., Hu C. Male primary mediastinal choriocarcinoma with diffuse metastases: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16411. DOI: 10.1097/MD.00000000000016411. PMID: 31305456.
4. Sakane T., Okuda K., Murase T. et al. Mixed-type primary germ cell tumor of the mediastinum in a young adult male with a sudden life threatening condition: a case report. *Thorac Cancer.* 2020;11(1):166–169. DOI: 10.1111/1759-7714.13231. PMID: 31693305.
5. Lynch M.J., Blewitt G.L. Choriocarcinoma arising in the male mediastinum. *Thorax.* 1953;8(2):157–161. DOI: 10.1136/thx.8.2.157. PMID: 13077513.
6. Yurick B.S., Ottoman R.E. Primary mediastinal choriocarcinoma. *Radiology.* 1960;75(6):901–907. DOI: 10.1148/75.6.901. PMID: 13787562.
7. Cohen B.A., Needle M.A. Primary mediastinal choriocarcinoma in a man. *Chest.* 1975;67(1):106–8. DOI: 10.1378/chest.67.1.106. PMID: 1088117.
8. Gaude G.S., Patil P., Malur P.R., et al. Primary mediastinal choriocarcinoma. *South Asian J Cancer.* 2013;2(2):79. DOI: 10.4103/2278-330x.110495. PMID: 24455559.
9. Rehman T., Hameed A., Beharry N., Du Parc J., Bano G. An unusual cause of gynecomastia in a male. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019(1):19-0060. DOI: 10.1530/EDM-19-0060. PMID: 31373476.

10. Blokh I., Oiseth S. J., Fuks J. et al. Metastatic choriocarcinoma in a middle-aged man presenting as a right thigh mass with venous thrombosis. *Med Oncol.* 2003;20(2):189–194. DOI: 10.1385/mo:20:2:189. PMID: 12835524.
11. Qiu J., Jia S., Li G. Incidence and prognosis factors of extragonadal choriocarcinoma in males: a population-based study. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4565–4573. DOI: 10.2147/CMAR.S175948. PMID: 30410393.
12. Jiang F., Xiang Y., Feng F.Z. et al. Clinical analysis of 13 males with primary choriocarcinoma and review of the literature. *Oncol Targets Ther.* 2014;7:1135–1141. DOI: 10.2147/ott.s62561. PMID: 25018640.
13. Luo M., Peng H., Song M. et al. Primary mediastinal choriocarcinoma: a case report and literature review. *Zhong Nan Da XueXueBao Yi Xue Ban.* 2017;42(10):1222–1227. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.10.016. PMID: 29093257.
14. Soussain C., Michel-Langlet P., Mahjoubi M. et al. Brain metastasis of choriocarcinoma in males. Apropos of a case. Review of the literature. *Bull Cancer.* 1992;79(8):751–757. PMID: 1281698
15. Kuno I., Matsumoto Y., Kasai M. et al. Primary mediastinal choriocarcinoma with brain metastasis in a female patient. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(2):265–266. PMID: 27172760.
16. Reverdiau P., Jarousseau A.C., Thibault G. et al. Tissue factor activity of syncytiotrophoblast plasma membranes and tumoral trophoblast cells in culture. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):49–54. DOI: 10.1055/s-0038-1653724. PMID: 7740495.
17. Francischetti I.M.B., Cajigas A., Suhrland M. et al. Incidental primary mediastinal choriocarcinoma diagnosed by endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration in a patient presenting with transient ischemic attack and stroke. *Diagnostic Cytopathology.* 2017;45(8):738–743. DOI: 10.1002/dc.23719. PMID: 28397369.
18. Виленский Б.С., Аносов Н.Н. Инсульт: трудности и ошибки при диагностике и лечении. Л., 1980. 272 с.
19. Верещагин Н.В., Моргун А.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997. 288 с.
20. Джунусова К.И., Камынина И.Е., Лейкин И.Б. и др. Псевдоинсультные состояния с клинической картиной ишемического и геморрагического инсультов. *Вестник новых медицинских технологий.* 2010;8(3): 215–217.

Информация об авторах

Корнева Юлия Сергеевна — к.м.н., доцент каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО СГМУ, Смоленск, Россия; врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 2 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия
Маслова Наталья Николаевна — д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СГМУ, Смоленск, Россия
Руденко Яна Алексеевна — ординатор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО СГМУ, Смоленск, Россия
Милосердов Максим Алексеевич — к.м.н., врач-невролог ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия; ассистент каф. неврологии ФГБОУ ВО СГМУ, Смоленск, Россия
Шистерова Оксана Александровна — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия

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

10. Blokh I., Oiseth S. J., Fuks J. et al. Metastatic choriocarcinoma in a middle-aged man presenting as a right thigh mass with venous thrombosis. *Med Oncol.* 2003;20(2):189–194. DOI: 10.1385/mo:20:2:189. PMID: 12835524.
11. Qiu J., Jia S., Li G. Incidence and prognosis factors of extragonadal choriocarcinoma in males: a population-based study. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4565–4573. DOI: 10.2147/CMAR.S175948. PMID: 30410393.
12. Jiang F., Xiang Y., Feng F.Z. et al. Clinical analysis of 13 males with primary choriocarcinoma and review of the literature. *Oncol Targets Ther.* 2014;7:1135–1141. DOI: 10.2147/ott.s62561. PMID: 25018640.
13. Luo M., Peng H., Song M. et al. Primary mediastinal choriocarcinoma: a case report and literature review. *Zhong Nan Da XueXueBao Yi Xue Ban.* 2017;42(10):1222–1227. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.10.016. PMID: 29093257.
14. Soussain C., Michel-Langlet P., Mahjoubi M. et al. Brain metastasis of choriocarcinoma in males. Apropos of a case. Review of the literature. *Bull Cancer.* 1992;79(8):751–757. PMID: 1281698
15. Kuno I., Matsumoto Y., Kasai M. et al. Primary mediastinal choriocarcinoma with brain metastasis in a female patient. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(2):265–266. PMID: 27172760.
16. Reverdiau P., Jarousseau A.C., Thibault G. et al. Tissue factor activity of syncytiotrophoblast plasma membranes and tumoral trophoblast cells in culture. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):49–54. DOI: 10.1055/s-0038-1653724. PMID: 7740495.
17. Francischetti I.M.B., Cajigas A., Suhrland M. et al. Incidental primary mediastinal choriocarcinoma diagnosed by endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration in a patient presenting with transient ischemic attack and stroke. *Diagnostic Cytopathology.* 2017;45(8):738–743. DOI: 10.1002/dc.23719. PMID: 28397369.
18. Vilenский B.S., Anosov V.V. *Insult: трудности и ошибки при диагностике и лечении.* [Stroke: difficulties and errors in diagnosis and treatment]. Leningrad: Medicina, 1980. 272 p. (In Russ.)
19. Vereshchagin N.V., Morgunov A.A., Gulevskaya T.S. [Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow, 1997. 288 p. (In Russ.)
20. Dzhunusova K.I., Kamyнина I.E., Leykin I.B. et al. Pseudostroke states with clinical presentation of ischemic and hemorrhagic stroke. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2010;8(3):215–217. (In Russ.)

Information about the authors

Yuliya S. Korneva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of pathological anatomy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia; pathologist, Department of clinical pathology No. 2, Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia
Natalya N. Maslova — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurology and neurosurgery, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
Yana A. Rudenko — resident, Department of pathological anatomy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
Maxim A. Miloserdov — Cand. Sci. (Med.), neurologist, Clinical Emergency Hospital, Smolensk, Russia; assistant, Department of neurology and neurosurgery, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
Oksana A. Shisterova — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of pathological anatomy, Smolensk Regional Oncological Dispensary, Smolensk, Russia

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.

Клинический случай энцефалопатии Хашимото у 21-летней пациентки

Т.Е. Попова¹, А.А. Таппахов^{1,2}, Т.К. Давыдова¹, Т.Г. Говорова², А.Ю. Петрова³, А.Е. Адамова¹, А.Е. Стеблевская²

¹ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

³ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

Энцефалопатия Хашимото представляет собой редко диагностируемое аутоиммунное заболевание нервной системы, ассоциированное с выработкой антищитовидных антител. Полиморфность клинической картины, редкость заболевания и отсутствие специфических инструментальных маркеров существенно затрудняют своевременное распознавание этого состояния. В статье приводится описание клинического наблюдения пациентки с энцефалопатией Хашимото, обсуждаются вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и лечебной тактики. Подчеркивается важность своевременного установления диагноза, учитывая высокую эффективность патогенетической терапии.

Ключевые слова: энцефалопатия Хашимото; стероид-чувствительная энцефалопатия; аутоиммунное повреждение; кортикостероид; иммуносупрессоры

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: 677000, Якутск, ул. Белинского, д. 58. E-mail: tata2504@yandex.ru. Попова Т.Е.

Для цитирования: Попова Т.Е., Таппахов А.А., Давыдова Т.К., Говорова Т.Г., Петрова А.Ю., Адамова А.Е., Стеблевская А.Е. Клинический случай энцефалопатии Хашимото у 21-летней пациентки. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(4): 99–104.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.11>

Поступила 18.09.2020 / Принята в печать 06.07.2021

Case report of Hashimoto encephalopathy in a 21-year-old female patient

Tatiana E. Popova¹, Alexey A. Tappakhov^{1,2}, Tatiana K. Davydova¹, Tatiana G. Govorova², Alyona Yu. Petrova³, Alina E. Adamova¹, Anna E. Steblevskaya²

¹Yakut Research Center of the Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;

²M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

³Republican Hospital No. 2 — The center of the Emergency Medical Care, Yakutsk, Russia

Hashimoto encephalopathy is a rarely diagnosed autoimmune neurological disorder, associated with the presence of antithyroid antibodies. The variability of clinical presentation, rarity of the disease, and absence of specific diagnostic markers make timely diagnosis very complicated. This article describes a clinical case of a female patient with Hashimoto encephalopathy and discusses diagnosis, differential diagnosis and treatment approaches. We emphasize the importance of establishing a timely diagnosis, considering high efficacy of targeted treatment.

Keywords: Hashimoto encephalopathy; steroid-responsive encephalopathy; autoimmune injury; corticosteroid; immunosuppressants

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: 677000, Russia, Yakutsk, Belinskiy str., 58. E-mail: tata2504@yandex.ru; Popova T.E.

For citation: Popova T.E., Tappakhov A.A., Davydova T.K., Govorova T.G., Petrova A.Yu., Adamova A.E., Steblevskaya A.E. [Case report of Hashimoto encephalopathy in a 21-year-old female patient]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2021; 15(4): 99–104. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.4.11>

Received 18.09.2020 / Accepted 06.07.2021

Введение

Энцефалопатия Хашимото (ЭХ) — редкое аутоиммунное заболевание головного мозга, характеризующееся различной комбинацией неврологических и нейропсихологических нарушений в сочетании с положительными сывороточными антителами к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) или тиреоглобулину (анти-ТГ) [1, 2]. Впервые заболевание описано английским неврологом L. Brain и его коллегами в 1966 г. у 48-летнего пациента с тиреоидитом Хашимото, у которого отмечались галлюцинации, тремор, изменение психического статуса и повышенный уровень антител к ферментам щитовидной железы [3]. В литературе это заболевание описывается также как стероидчувствительная энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом, поскольку терапия кортикостероидами в большинстве случаев оказывает значительное положительное влияние [4].

Учитывая полиморфность клинической картины, включающей практически весь известный спектр неврологических и нейропсихиатрических симптомов, диагностика ЭХ представляет большие трудности. Согласно данным литературы, клинические проявления включают снижение когнитивных функций, поведенческие симптомы, депрессию, психоз, судороги, миоклонус, тремор и колебания уровня сознания [2, 5]. Более чем у 50% пациентов выявляются медленно-волновая активность при проведении ЭЭГ, фокальные T2-гиперинтенсивные очаги на МРТ головного мозга и повышение концентрации белка в ликворе [6]. Единственное изменение лабораторных показателей, имеющее диагностическое значение, — повышение уровня анти-ТПО или анти-ТГ — встречается у 1–5% населения [7, 8].

Описание клинического наблюдения

Пациентка А., 21 года, студентка вуза, обратилась на приём с жалобами на дрожание обеих рук.

Из анамнеза известно, что 3 нед назад стала отмечать ноющие боли в мелких и крупных суставах без их деформации, покраснения и видимого отёка. Параллельно развился двусторонний тремор рук с некоторым преобладанием слева, повышенная ранимость и плаксивость по незначительному поводу. Перенесённые накануне инфекции отрицает. Симптомы связывает со стрессовой ситуацией в семье в течение последнего полугодия. Вредных привычек не имеет. Наследственный анамнез отягощён по онкологии. Родилась в срок, в психофизическом развитии не отставала.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, чистые. Отёка, деформации, повышения местной температуры и гиперемии над суставами нет. Дыхание везикулярное по всем полям, хрипов нет. Частота дыхания 18 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Артериальное давление 110/80 мм рт. ст. ЧСС 88 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Стул регулярный, оформленный. Мочевыделение свободное, безболезненное.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Фон настроения сниженный, эмоционально лабильная, но в контакт вступает охотно. Со стороны черепных нервов определяется гипомимия лица. Диффузная мышечная гипотония. Рефлексы с рук и ног равномерно ослаблены. Патологических знаков нет. Парезов нет. Олигобрадикинезии нет. Определяется среднеразмашистый постурально-кинетический

тремор обеих рук, $S > D$. Координаторные пробы выполняет хорошо. Дистальный гипергидроз. Во время осмотра зафиксированы 2 эпизода миоклоний в области левого плеча.

Пациентка госпитализирована в неврологическое отделение для дифференциальной диагностики и лечения.

По результатам общего анализа крови выявлена анемия лёгкой степени, ускорение СОЭ до 36 мм/ч. Биохимический анализ крови без особенностей. Ревмопробы (С-реактивный белок, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор) отрицательные.

По ЭКГ регистрируется синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 77 уд/мин.

УЗИ брюшной полости и почек без патологии.

Проведено исследование гормонов щитовидной железы: уровень анти-ТПО — 916,0 ЕД/мл (в норме < 5,6 ЕД/мл), свободного T_4 — 17 пмоль/л (в норме 9,0–19 пмоль/л), свободного T_3 — 3,9 пмоль/л (в норме 2,6–5,7 пмоль/л), тиреотропного гормона — 1,89 мкМЕ/мл (в норме 0,3–4,2 мкМЕ/мл).

УЗИ щитовидной железы выявило диффузное увеличение щитовидной железы.

В ликворе цитоз составил 6/3, белок — 0,51 г/л (в норме 0,15–0,45 г/л), глюкоза — 3,5 ммоль/л (в норме 2,7–4,4 ммоль/л), хлориды — 131 ммоль/л (в норме 118–132 ммоль/л).

Анализ на олигоклональные антитела в крови и ликворе выявил 3-й тип синтеза (характерен для аутоиммунных заболеваний с поражением ЦНС с минимальным системным проявлением).

Анализ сыворотки крови на специфические антинейронные антитела (Hu, Yo-1, CV2, Ma2, Ri, амфифизин, GAD) отрицательный.

Проведён видео-ЭЭГ-мониторинг в течение 3 ч, по результатам которого выявлен высокоамплитудный, гиперсинхронный α -ритм, клинически значимых событий при синхронном анализе видеозаписи и эпилептиформной активности не зарегистрировано (рис. 1).

МРТ головного мозга без патологии.

Учитывая подострое развитие неврологической симптоматики в сочетании с повышенным уровнем анти-ТПО, ускорение СОЭ, лёгкую белково-клеточную диссоциацию заподозрен диагноз ЭХ.

Пациентка проконсультирована эндокринологом, выставлен диагноз: аутоиммунный тиреоидит в стадии эутиреоза.

Учитывая аутоиммунный характер патологического процесса начата пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг/сут в течение 5 дней, на фоне чего снизились амплитуда и частота тремора.

При выписке из отделения рекомендован приём преднизолона в поддерживающей дозе 60 мг/сут с обратной медленной титрацией до полной отмены.

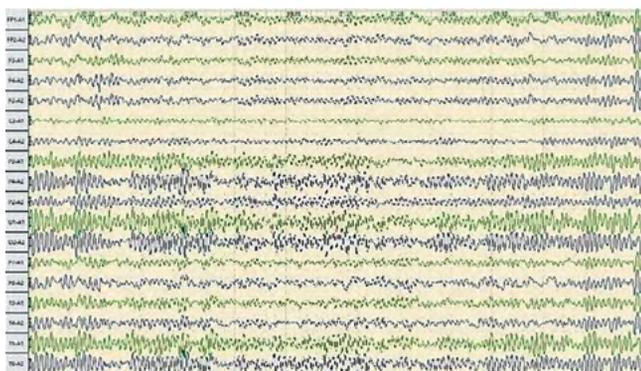


Рис. 1. Фрагмент видео-ЭЭГ-мониторинга пациентки А. Регистрируется гиперсинхронный α -ритм с частотой 10 Гц и амплитудой до 80 мкВ. Эпилептиформной активности в течение записи не зарегистрировано.

Fig. 1. Fragment of video EEG monitoring of patient A. Hypersynchronous α rhythm with a frequency of 10 Hz and an amplitude of up to 80 μ V is observed. There was no epileptiform activity during the recording.

В динамике пациентка осмотрена спустя 1 мес ввиду усиления тремора на фоне снижения дозы преднизолона до 40 мг/сут.

В неврологическом статусе отмечены постурально-кинетический тремор рук, оживление рефлексов, симптом Россоломо с обеих сторон, повышение мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса». Заторможенность реакций. Критика к своему состоянию сниженная.

Повторно госпитализирована в неврологический стационар. По общему анализу крови выявлено ускорение СОЭ до 26 мм/ч, лейкоцитоз до 15,7 тыс. без палочкоядерного сдвига. Уровень анти-ТПО снизился до 5,06 ЕД/мл.

Проведён расширенный онкопоиск с целью исключения паранеопластической природы заболевания. По компьютерной томографии органов брюшной и грудной полостей патология не выявлена. По УЗИ малого таза данные за текущий онкологический процесс не получены.

Учитывая прогрессирование нейропсихологического дефицита, начата терапия азатиоприном в дозе 50 мг/сут.

На фоне лечения дрожание значительно снизилось с сохранением лёгкого постурального тремора, мышечный тонус нормализовался, восстановился фон настроения, критичность. Пациентка вернулась к учёбе, успешно сдала зимнюю сессию.

В динамике осмотрена через 2 и 8 мес. Продолжает принимать азатиоприн в дозе 50 мг/сут. Рецидивы не отмечались. По результатам МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга патологии не выявлено.

Пациентке проведена треморография, которая до лечения выявила кинетический тремор с частотой 8,5 Гц и амплитудой 2,39 мкВ. Обращало внимание нарастание амплитуды тремора при проведении пробы с весом 500 г до 10 Гц, что свидетельствует о его патологическом характере. После проведения иммуносупрессивной терапии частота увеличилась до 10,5–11,0 Гц (частота физиологического тремора 8–12 Гц), а амплитуда снизилась до 1,79 мкВ. При проведе-

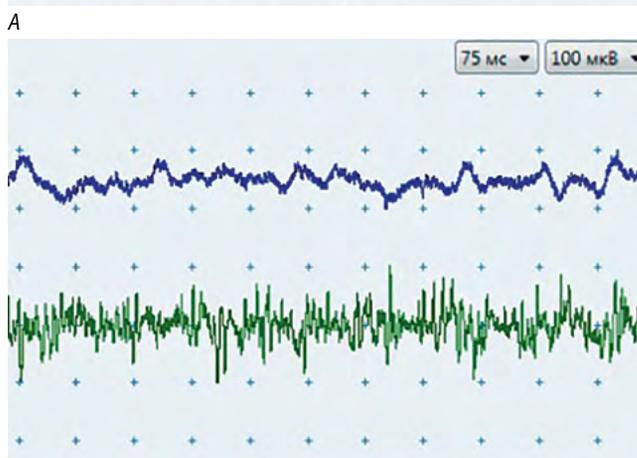
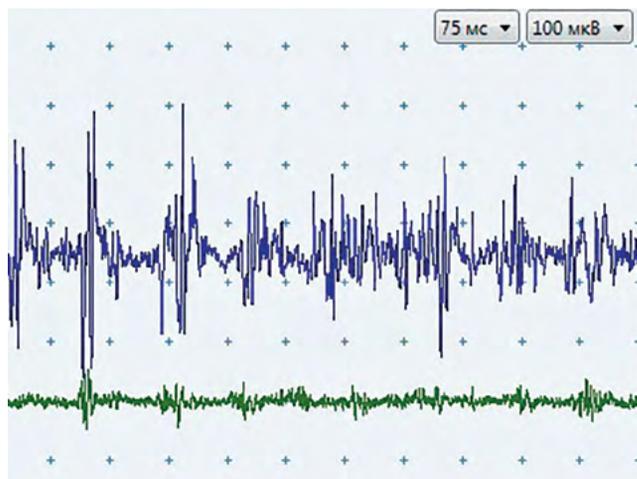


Рис. 2. Фрагмент треморографии правой руки во время исследования кинетического компонента дрожания. Электроды наложены на *m. flexor carpi ularis* и *m. extensor carpi radialis*: А — до лечения; В — после лечения.

Fig. 2. A fragment of right arm tremorography during a study of the kinetic component of tremor.

Electrodes are positioned over the *flexor carpi ulnaris* and the *extensor carpi radialis* muscles: A – before treatment; B – after treatment.

нии пробы с весом 500 г амплитуда тремора, напротив, снижалась до 8,5 мкВ, что указывает на его физиологический характер. Фрагмент исследования кинетического тремора отображён на рис. 2.

ЭХ является редким заболеванием, распространённость которого составляет 2 случая на 100 тыс. населения. Заболевание развивается преимущественно в возрастной группе 30–50 лет и встречается в 4 раза чаще у женщин [9].

Обсуждение

ЭХ является редким заболеванием, распространённость которого составляет 2 случая на 100 тыс. населения. Заболевание развивается преимущественно в возрастной группе 30–50 лет и встречается в 4 раза чаще у женщин [9].

Ключевой компонент диагностики ЭХ зависит от обнаружения повышенного уровня антител к щитовидной железе, которые могут быть представлены анти-ТПО (у 100% пациентов) или анти-ТГ (у 48% пациентов) [9]. По этой причине для ЭХ была принята аутоиммунная основа болезни, хотя точная её этиология и патогенез остаются неясными [8]. В настоящее время установлено, что данная патология является не неврологическим осложнением гипотиреоза

или тиреоидита, а самостоятельной нозологической формой, имеющей, как и тиреоидит, аутоиммунную природу [1]. Об этом свидетельствует также тот факт, что большинство пациентов имеют эутиреоз (22%) или субклинический гипотиреоз (35%), в то время как гипертиреоз, характерный для тиреоидита Хашимото, встречается относительно редко — в 5% случаев [10]. До настоящего времени точно не известно, играют ли анти-ТПО роль в повреждении мозговой ткани или являются случайными «свидетелями» патологического процесса [11]. Если первая гипотеза подкрепляется тесной взаимосвязью ЭХ с повышенным уровнем антитиреоидных антител, то вторая — отсутствием корреляции между титрами антитиреоидных антител в сыворотке крови и ликворе, а также, в некоторых случаях, с тяжестью клинических проявлений [2, 5].

По данным F. Ferracci и соавт., наиболее частыми симптомами ЭХ являются эпилептические припадки (52%), спутанность сознания (43%), миоклонии (37%), когнитивные нарушения (36%), изменение уровня сознания (36%), атаксия (33%) и психические нарушения (30%) [12]. Психические симптомы могут быть представлены в виде депрессии, мании и галлюцинаций [9]. Генерализованные тонико-клонические приступы наиболее часто встречаются у детей. Эпилептический статус редко встречается у взрослых пациентов с ЭХ, но описан у детей с комой и генерализованными тонико-клоническими приступами. Эти пациенты, как правило, плохо реагируют на противоэпилептические препараты [9]. Подострая деменция с незаметным началом с последующим шизофреническим синдромом описана у пожилых пациентов с ЭХ [13]. В представленном нами случае в клинической картине заболевания доминировал синдром подостро развившегося тремора, к которому присоединились миоклонии, пирамидная недостаточность, экстрапирамидные феномены и нейропсихические нарушения. Согласно данным литературы, тремор является начальным симптомом у 84% пациентов, а эпилептические припадки — у 66% [14]. У нашей пациентки миоклонии, вероятно, носили неэпилептический характер, поскольку не выявлено эпилептиформной активности во время проведения видео-ЭЭГ-мониторинга.

Выделяют два типа течения ЭХ: 25% пациентов имеют инсультподобный тип с повторяющимися эпизодами очаговых неврологических симптомов с различной степенью когнитивного дефицита и нарушения сознания; 75% пациентов имеют прогрессирующее когнитивное снижение с развитием летаргии, акинетического мутизма и комы [9, 15]. Однако такое деление условное, поскольку большинство случаев характеризуются сочетанием обоих типов течения заболевания [16].

Большинство пациентов с ЭХ имеют нормальные результаты МРТ головного мозга, хотя патологические результаты могут включать ишемические поражения, демиелинизацию, отёк и атрофию [17]. У нашей пациентки отсутствие изменений на МРТ не позволяет исключить аутоиммунный характер заболевания.

Наиболее распространённым паттерном ЭЭГ является генерализованная медленно-волновая активность различной степени, которая наблюдается более чем у 95% пациентов [18].

Повышение уровня белка в спинномозговой жидкости обнаруживается у 85% пациентов, он снижается после ле-

чения заболевания [19]. У представленной пациентки выявлена лёгкая белково-клеточная диссоциация, а также 3-й тип синтеза олигоклональных антител, что подтверждает аутоиммунный характер патологического процесса с преимущественным поражением ЦНС.

Согласно F. Graus и соавт. [20], для диагностики возможной ЭХ необходимы следующие признаки:

- 1) энцефалопатия с судорогами, миоклонусом, галлюцинациями или инсультподобными эпизодами;
- 2) субклиническое или явное проявление заболевания щитовидной железы;
- 3) нормальная картина МРТ головного мозга или её неспецифические изменения;
- 4) повышенный уровень сывороточных антител щитовидной железы;
- 5) отсутствие антинейрональных антител в сыворотке и ликворе;
- 6) разумное исключение других причин.

У представленной пациентки отсутствие дефицита рабочей памяти, судорог, патологического сигнала от гиппокампальных областей на T2-взвешенных изображениях МРТ головы и отрицательный анализ на антитела к NMDA-рецептору исключают лимбический и анти-NMDA-рецепторный энцефалит [20]. Против диагноза энцефалита Бикерстаффа свидетельствуют отсутствие атаксии, снижения уровня сознания и офтальмоплегии. Другие аутоиммунные энцефалиты также исключены ввиду отрицательного результата сыворотки крови на специфические антинейрональные антитела (Hu, Yo-1, CV2, Ma2, Ri, амфифизин, GAD).

Препаратами выбора при лечении ЭХ являются глюкокортикостероиды, на фоне терапии которыми положительная динамика отмечается приблизительно у 50% пациентов. Рекомендуется проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в суточной дозировке 500–1000 мг. При низкой эффективности глюкокортикостероидов, резистентности к ним или при наличии противопоказаний к их применению препаратами второй линии являются цитостатики (азатиоприн, циклофосфамид или метотрексат), внутривенный иммуноглобулин, а также курсы плазмафереза [9, 16].

Многогранность клинических проявлений ЭХ создаёт объективные трудности в своевременной постановке диагноза. В случае нашей пациентки можно было бы подумать о конверсионном расстройстве в дебюте заболевания, учитывая развитие симптоматики на фоне стрессовой ситуации. Однако наличие кинетического компонента тремора с фиксированной частотой, подтверждённой путём проведения треморографии, исключило функциональный характер гиперкинеза. Тремор на фоне тиреотоксикоза также маловероятен, поскольку отсутствуют лабораторные данные, характерные для гипертиреоза в виде увеличения тиреоидных гормонов, нет тахикардии и других вегетативных пароксизмов. Отсутствие данных за онкологический и инфекционный процесс снижают вероятность паранеопластического и параинфекционного характера аутоиммунного повреждения ЦНС. Менингит и энцефалит также исключены у пациентки, учитывая отсутствие данных за воспаление по данным анализа ликвора и нейровизуализации. Ведущее значение в диагностике заболевания сыграли выявление значительного повышения антител к тиреоидной пероксидазе, положительный ответ на иммуносупрессивную тера-

пию, а также пошаговое исключение других причин аутоиммунного энцефалита.

Заключение

Клиническая полиморфность ЭХ ещё нуждается в уточнении, учитывая ограниченность исследований и от-

сутствие крупных метаанализов. Поэтому при выявлении «необычных» комбинаций неврологических и нейропсихиатрических симптомов, которые не могут быть полностью объяснены известными заболеваниями, рекомендуем определение уровня анти-ТПО с целью своевременного выявления потенциально курабельного заболевания.

Список источников

1. Гусова А.Б., Кашинский А.А. Энцефалопатия Хашимото — аутоиммунное заболевание головного мозга. Харьков, 2013.
2. Olmez I., Moses H., Sriram S. et al. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci.* 2013;331(1–2):67–71. DOI: 10.1016/j.jns.2013.05.009. PMID: 23759502.
3. Brain L., Jellinek E.H., Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet.* 1966;2(7462):512–514. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92876-5. PMID: 4161638.
4. Аленкова О.А., Куликова С.Л., Лихачев С.А. Энцефалопатия Хашимото. *Неврологический журнал.* 2013;6:22–26.
5. Laurent C., Capron J., Quillerou B. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1129–1133. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.008. PMID: 27639840.
6. de Holanda N.C.P., de Lima D.D., Cavalcanti T.B. et al. Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23(4):384–390. DOI: 10.1176/jnp.23.4.jnp384. PMID: 22231308.
7. Ferracci F., Moretto G., Candeago R.M., et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 2003;60(4):712–714. DOI: 10.1212/01.wnl.0000048660.71390.c6. PMID: 12601119.
8. Kirshner H.S. Hashimoto's encephalopathy: A brief review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(9):12–15. DOI: 10.1007/s11910-014-0476-2. PMID: 25027262.
9. Zhou J.Y., Xu B., Lopes J., et al. Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(3):285–290. DOI: 10.1111/ane.12618. PMID: 27324276.
10. Chong J.Y., Rowland L.P., Utiger R.D. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003;60(2):164–171. DOI: 10.1001/archneur.60.2.164. PMID: 12580699.
11. Bonnet U., Selle C., Kuhlmann R. Delirious mania associated with autoimmune gastrothyroidal syndrome of a mid-life female: the role of Hashimoto encephalopathy and a 3-year follow-up including serum autoantibody levels. *Case Rep Psychiatry.* 2016;2016:1–7. DOI: 10.1155/2016/4168050. PMID: 27688922.
12. Ferracci F., Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol.* 2006;253(8):975–984. DOI: 10.1007/s00415-006-0170-7. PMID: 16786216.
13. Jamrozik Z., Janik P., Kiljański J. et al. Hashimoto's encephalopathy. Case report and literature review. *Neurol Neurochir Pol.* 2004;38(1):55–59. PMID: 15049170.
14. Пономарев В.В., Ионова О.А. Энцефалопатия Хашимото: клинический случай и обзор литературы. *Лечебное дело.* 2016;6(52):40–43.
15. Canelo-Aybar C., Loja-Oropeza D., Cuadra-Urteaga J. et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with neurocognitive symptoms: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4(1):337. DOI: 10.1186/1752-1947-4-337. PMID: 20973943.
16. Аникина М.А., Муравьев О.Б., Сотников А.С. и др. Энцефалопатия Хашимото. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;10(2):33–38.
17. Tamagno G., Celik Y., Simó R. et al. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease in patients with Graves' disease: clinical manifestations, follow-up, and outcomes. *BMC Neurol.* 2010;10:27. DOI: 10.1186/1471-2377-10-27. PMID: 20426819.
18. Schäuble B., Castillo P.R., Boeve B.F. et al. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(1):32–37. DOI: 10.1016/S1388-2457(02)00343-7. PMID: 12495761.
19. Payer J., Petrovic T., Lisy L. et al. Hashimoto encephalopathy: a rare intricate syndrome. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(2):506–514. DOI: 10.5812/ijem.4174. PMID: 23843812.
20. Graus F., Maarten J., Ramani B. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. PMID: 26906964.

References

1. Gusova A.B., Kashinskiy A.A. [Hashimoto's encephalopathy is an autoimmune disease of brain]. Kharkov, 2013. (in Russ.)
2. Olmez I., Moses H., Sriram S. et al. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci.* 2013;331(1–2):67–71. DOI: 10.1016/j.jns.2013.05.009. PMID: 23759502.
3. Brain L., Jellinek E.H., Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet.* 1966;2(7462):512–514. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92876-5. PMID: 4161638.
4. Alenikova O.A., Kulikova S.L., Likhachev S.A. Hashimoto's encephalopathy. *Neurologicheskij zhurnal.* 2013;6:22–26. (in Russ.)
5. Laurent C., Capron J., Quillerou B. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1129–1133. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.008. PMID: 27639840.
6. de Holanda N.C.P., de Lima D.D., Cavalcanti T.B. et al. Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23(4):384–390. DOI: 10.1176/jnp.23.4.jnp384. PMID: 22231308.
7. Ferracci F., Moretto G., Candeago R.M., et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 2003;60(4):712–714. DOI: 10.1212/01.wnl.0000048660.71390.c6. PMID: 12601119.
8. Kirshner H.S. Hashimoto's encephalopathy: A brief review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(9):12–15. DOI: 10.1007/s11910-014-0476-2. PMID: 25027262.
9. Zhou J.Y., Xu B., Lopes J., et al. Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(3):285–290. DOI: 10.1111/ane.12618. PMID: 27324276.
10. Chong J.Y., Rowland L.P., Utiger R.D. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003;60(2):164–171. DOI: 10.1001/archneur.60.2.164. PMID: 12580699.
11. Bonnet U., Selle C., Kuhlmann R. Delirious mania associated with autoimmune gastrothyroidal syndrome of a mid-life female: the role of Hashimoto encephalopathy and a 3-year follow-up including serum autoantibody levels. *Case Rep Psychiatry.* 2016;2016:1–7. DOI: 10.1155/2016/4168050. PMID: 27688922.
12. Ferracci F., Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol.* 2006;253(8):975–984. DOI: 10.1007/s00415-006-0170-7. PMID: 16786216.
13. Jamrozik Z., Janik P., Kiljański J. et al. Hashimoto's encephalopathy. Case report and literature review. *Neurol Neurochir Pol.* 2004;38(1):55–59. PMID: 15049170.
14. Ponomarev V.V., Ionova O.A. Hashimoto's encephalopathy: clinical case and analysis of literature. *Lechebnoe delo.* 2016;6(52):40–43. (in Russ.)
15. Canelo-Aybar C., Loja-Oropeza D., Cuadra-Urteaga J. et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with neurocognitive symptoms: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4(1):337. DOI: 10.1186/1752-1947-4-337. PMID: 20973943.
16. Anikina M.A., Muravev O.B., Sotnikov A.S. et al. Hashimoto's encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;10(2):33–38. (in Russ.)
17. Tamagno G., Celik Y., Simó R. et al. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease in patients with Graves' disease: clinical manifestations, follow-up, and outcomes. *BMC Neurol.* 2010;10:27. DOI: 10.1186/1471-2377-10-27. PMID: 20426819.
18. Schäuble B., Castillo P.R., Boeve B.F. et al. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(1):32–37. DOI: 10.1016/S1388-2457(02)00343-7. PMID: 12495761.
19. Payer J., Petrovic T., Lisy L. et al. Hashimoto encephalopathy: a rare intricate syndrome. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(2):506–514. DOI: 10.5812/ijem.4174. PMID: 23843812.
20. Graus F., Maarten J., Ramani B. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. PMID: 26906964.

Информация об авторах

Попова Татьяна Егоровна — д.м.н., доцент, зам. директора по науке ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия; orcid.org/0000-0003-1062-1540

Таттахов Алексей Алексеевич — к.м.н., доцент каф. неврологии и психиатрии, с.н.с. учебно-научной лаборатории нейробиофизиологических исследований Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; с.н.с. лаб. нейродегенеративных заболеваний ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия; orcid.org/0000-0002-4159-500X

Давыдова Татьяна Кимовна — к.м.н., в.н.с. лаб. нейродегенеративных заболеваний ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия; orcid.org/0000-0001-9525-1512

Говорова Татьяна Гаврильевна — аспирант каф. неврологии и психиатрии, зав. учебно-научной лабораторией нейробиофизиологических исследований Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М. К. Аммосова», Якутск, Россия; orcid.org/0000-0003-0610-3660

Петрова Алена Юрьевна — врач-невролог неврологического отделения ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 — Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

Адамова Алина Евгеньевна — врач-невролог, м.н.с. лаб. нейродегенеративных заболеваний ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия; orcid.org/0000-0002-6518-0079

Стеблевская Анна Евгеньевна — клинический ординатор каф. внутренних болезней и общеврачебной практики (семейной медицины) Факультета последипломного обучения врачей Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М. К. Аммосова», Якутск, Россия

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

Tatiana E. Popova — D. Sci. (Med.), Deputy director for science, Yakut Research Center of the Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia, orcid.org/0000-0003-1062-1540

Alexey A. Tappakhov — Cand. Sci. (Med.), senior lecturer, Neurology and psychiatry department, senior researcher, Laboratory of neuropsychophysiological research, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; senior researcher, Laboratory of neurodegenerative diseases, Yakut Research Center of the Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia; orcid.org/0000-0002-4159-500X

Tatiana K. Davydova — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Laboratory of neurodegenerative diseases, Yakut Research Center of the Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia; orcid.org/0000-0001-9525-1512

Tatiana G. Govorova — postgraduate student, Department of neurology and psychiatry, Head, Laboratory of neuropsychophysiological research, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; orcid.org/0000-0003-0610-3660

Alyona Yu. Petrova — neurologist, Department of neurology, Republican Hospital No. 2 — The Center of the Emergency Medical Care, Yakutsk, Russia

Alina E. Adamova — neurologist, junior researcher, Laboratory of neurodegenerative diseases, Yakut Research Center of the Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia; orcid.org/0000-0002-6518-0079

Anna E. Steblevskaya — neurologist, Department of internal medicine and general practice, Medical Institute, Faculty of Postgraduate Training of Physicians, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

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.