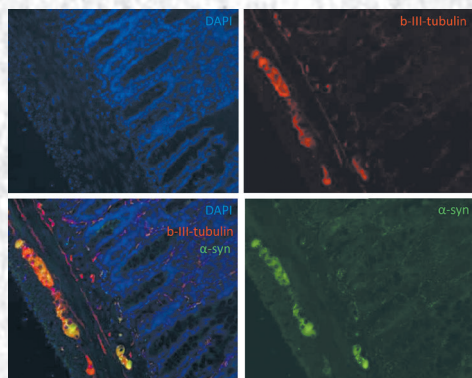


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 16 № 2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Фокусированный ультразвук под контролем МРТ в лечении эссенциального тремора
- Резидуальная нейрональная активность у пациентов с ХНС
- Предикторы когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии
- Инсульт до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- Оценка пациентов с ХНС врачами разных специальностей

Экспериментальная неврология

- Моделирование ранней стадии болезни Паркинсона

Научный обзор

- Антагонисты NMDA-рецепторов
- Лечение рассеянного склероза при пандемии COVID-19
- Белое вещество и хроническая цереброваскулярная патология

Технологии

- Механизмы нейростимуляции при болезни Паркинсона

Клинический разбор

- Гибридная реваскуляризация

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., академик 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. — д.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)

Габитов А.Г. — д.х.н., проф., ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академика М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

Селихова М.В. — д.м.н., госпиталь Саутмид (Бристоль, Великобритания)

Серова Н.С. — д.м.н., проф., член-корр. РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

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

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

Терновой С.К. — д.м.н., проф., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академик Е.И. Чазова» (Москва, Россия)

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., академик РАН, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

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

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

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

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., ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академик Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Лядов К.В. — д.м.н., проф., академик РАН, Многопрофильный медицинский центр «Клиники Лядова» (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)

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

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

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

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

Шмырев В.И. — ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

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

УЧРЕДИТЕЛЬ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН).

© 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 № ФС77-83204 от 12.05.2022 г.

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. 2 к статье М.В. Иванова и соавт. (с. 54).

Том 16 № 2 2022

www.annaly-nevrologii.com

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarioshkin S.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Academician 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. – D. Sci. (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)

Gabibov A.G. – Prof., D. Sci. (Chem.), Institute of Bioorganic Chemistry named after academicians M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov (Moscow, Russia)

Gulevskaya T.S. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (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)

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

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

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

Proinin 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.), Southmead Hospital (Bristol, 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)

Ternovoy S.K. – D. Sci. (Med.), Prof., Memb. of RAS, Scientific Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov (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)

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

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

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)

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)

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

Shmyrev V.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Educational and Scientific Medical Center 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 Experimental'noy Nevrologii

Volume 16 No. 2 2022
www.annaly-nevrologii.com

FOUNDER: RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY (RCN).

© 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 # FS77-83204.

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 2 from the article M.V. Ivanov et al. (p. 54).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ 5
Талимова Р.М., Набиуллина Д.И., Илариошкин С.Н., Сафин Ш.М., Сидорова Ю.А., Ахмадеева Г.Н., Мухамедеева Н.Р., Загидуллин Н.Ш., Качемаева О.В., Крехотин Д.К., Бузаев И.В.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия; ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», Международный медицинский центр им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
-
- Особенности резидуальной нейрональной активности у пациентов с хроническими нарушениями сознания по данным функциональной МРТ покоя 15
Легостаева Л.А., Кремнева Е.И., Синицын Д.О., Язева Е.Г., Сергеев Д.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода Д.Ю., Сергеева А.Н., Морозова С.Н., Рябинкина Ю.В., Кротенкова М.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
-
- Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии 25
Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И., Ахметзянов Б.М., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Кротенкова М.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
-
- Инсульт перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — возможный фактор риска неблагоприятного исхода терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями 36
Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А., Владовская М.Д., Моисеев И.С., Вознюк И.А., Кулагин А.Д.
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
-
- Клиническая оценка пациентов с хроническим нарушением сознания врачами разных специальностей 44
Соловьева П.И., Синкин М.В., Талыпов А.Э., Абзалова Д.И., Рамазанов Г.Р., Мехия-Мехия Э.Д., Бахарев Е.Ю., Попугаев К.А., Гринь А.А.
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; Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «Федеральный медико-биологический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия
-
- Экспериментальная неврология**
- Моделирование моторных и немоторных проявлений ранней стадии болезни Паркинсона 50
Иванов М.В., Кутукова К.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
-
- Научный обзор**
- Антагонисты NMDA-рецепторов как потенциальные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний мозга 58
Белозор О.С., Шуваев А.Н., Фрицлер Я.В., Шуваев А.Н.
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; ФГБОУ ВО «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Россия
-
- Безопасность патогенетической терапии рассеянного склероза в период пандемии COVID-19 70
Петров А.М., Вотищева М.В., Столяров И.Д.
ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия
-
- Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии 78
Гулевская Т.С., Алуфриев П.Л., Танашия М.М.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
-
- Технологии**
- Современные представления о механизмах нейростимуляции при болезни Паркинсона 89
Бриль Е.В., Белова Е.М., Семенов А.С., Тамалея А.А., Поддубская А.А., Федорова Н.В., Толмский А.А.
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия; ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук», Москва, Россия; ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия
-
- Клинический разбор**
- Гибридная реваскуляризация: стентирование ретенноза внутренней сонной артерии слева в сочетании со стентированием передней нисходящей артерии и каротидной эндартерэктомией справа 100
Казанцев А.Н., Джафарова С.А., Цороева Д.Б., Коротких А.В., Виноградов Р.А., Кравчук В.Н., Шматов Д.В., Черных К.П.
СПб ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», Благовещенск, Россия; ГБУЗ «Научно-исследовательский институт Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского», Краснодар, Россия; ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

First use of MRI-guided focused ultrasound to treat patients with essential tremor in Russia <i>Galimova R.M., Nabiullina D.I., Ilarioshkin S.N., Safin Sh.M., Sidorova Yu.A., Akhmadeeva G.N., Mukhamadeeva N.R., Zagidullin N.Sh., Kachemaeva O.V., Krekotin D.K., Buzaeu I.V.</i> <i>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaeu Memorial, Ufa, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	5
--	---

Features of residual brain activity in patients with chronic disorders of consciousness on resting-state functional MRI <i>Legostaeva L.A., Kremneva E.I., Sintitsyn D.O., Iazeva E.G., Sergeev D.V., Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Lagoda D.Yu., Sergeeva A.N., Morozova S.N., Ryabinkina Yu.V., Krotchenkova M.V., Suponeva N.A., Piradov M.A.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	15
---	----

Relations of impaired blood flow and cerebrospinal fluid flow with damage of strategic for cognitive impairment brain regions in cerebral small vessel disease <i>Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Shamtieva K.V., Kremneva E.I., Akhmetzyanov B.M., Tsyupshanova M.M., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Krotchenkova M.V.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	25
---	----

Stroke before a haematopoietic stem cell transplantation is a potential risk factor for poor response to therapy in patients with blood cancer <i>Polushin A.Yu., Skiba I.B., Bakin E.A., Vladovskaya M.D., Moiseev I.S., Voznyuk I.A., Kulagin A.D.</i> <i>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia</i>	36
--	----

Clinical assessment of patients with chronic disorders of consciousness by different medical specialists <i>Solovyeva P.I., Sinkin M.V., Talygov A.E., Abzalova D.I., Ramazanov G.R., Mehia-Mehia E.D., Bakharev E.Y., Popugaev K.A., Grin A.A.</i> <i>Skliofosovskiy Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia; A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry University, Moscow, Russia; A.I. Burnazyan Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia</i>	44
---	----

Experimental neurology

Modelling motor and non-motor signs of early-stage Parkinson's disease <i>Ivanov M.V., Kutukova K.A.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	50
--	----

Reviews

NMDA receptor antagonists as potential therapy in cerebellar degenerative disorders <i>Belozor O.S., Shuvaev A.N., Fritsler Ya.V., Shuvaev A.N.</i> <i>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia</i>	58
--	----

Safety of pathogenetic therapy for multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic <i>Petrov A.M., Votintseva M.V., Stolyarov I.D.</i> <i>N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia</i>	70
---	----

Morphology and pathogenesis of white matter changes in chronic cerebrovascular disease <i>Gulevskaya T.S., Anufriev P.L., Tanashyan M.M.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	78
--	----

Technologies

Current understanding of neurostimulation for Parkinson's disease <i>Bril E.V., Belova E.M., Sedov A.S., Gamaleya A.A., Poddubskaya A.A., Fedorova N.V., Tomskiy A.A.</i> <i>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia; Semenov Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia</i>	89
---	----

Clinical analysis

Hybrid revascularization: stenting of left internal carotid artery after restenosis, combined with left anterior descending artery stenting and right carotid endarterectomy <i>Kazantsev A.N., Dzhafarova S.A., Tzoroyeva D.B., Korotkikh A.V., Vinogradov R.A., Kravchuk V.N., Shmatov D.V., Chernykh K.P.</i> <i>City Alexander Hospital, St. Petersburg, Russia; I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; Anur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia; Regional Clinical Hospital No. 1 named after professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia; S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia</i>	100
--	-----



Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ

Р.М. Галимова^{1,2}, Д.И. Набиуллина², С.Н. Иллариошкин³, Ш.М. Сафин¹, Ю.А. Сидорова², Г.Н. Ахмадеева^{1,2}, Н.Р. Мухамедеева^{1,2},
Н.Ш. Загидуллин¹, О.В. Качемаева^{1,2}, Д.К. Крехотин², И.В. Бузаев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

²ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», Международный медицинский центр имени В.С. Бузаева, Уфа, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Лечение фокусированным ультразвуком под контролем МРТ (МР-ФУЗ) — новая неинвазивная технология хирургического лечения экстрапиримидных двигательных нарушений. В статье представлен первый в России опыт применения МР-ФУЗ в лечении пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ).

Материалы и методы. Пациентам ($n = 26$; 17 мужчин и 9 женщин) в возрасте 21–82 года (медиана 46,0 лет) с тяжёлым рефрактерным ЭТ проведена МР-ФУЗ-таламотомия («ExAblate 4000», «Insightec»). У 22 пациентов пролечена одна сторона (левый таламус — у 18, правый — у 6), у 2 — две стороны за одну операцию, у 2 пациентов — две стороны поэтапно. Тремор оценивали по шкале CRST (Clinical rating scale for tremor). 5 мая 2020 года из-за невозможности приезда зарубежных клинических специалистов в условиях пандемии COVID-19 впервые в мире проведено телемедицинское внедрение МР-ФУЗ.

Результаты. Удовлетворительный результат достигнут у 25 (96%) из 26 пациентов. Процент улучшения CRST на стороне операции — 64,7%, на контрольной — 10,2%, по полной шкале — 37,5%. Интраоперационные побочные эффекты: головная боль при соникации (42,3%), головокружение (15,4%), тошнота (11,5%), рвота (7,7%), онемение (3,8%), атаксия (3,8%), патологическая реакция на холод (3,8%). Симптомы исчезли сразу после операции. У 5 пациентов отмечена неустойчивость походки, которая полностью прошла через 2 нед. Медиана времени послеоперационного наблюдения — 109 [53; 231] дней, максимально — 625 дней. За время наблюдения рецидивов (при полном исчезновении гиперкинеза) или усиления тремора (при его уменьшении после операции) не отмечено.

Заключение. Эффективность МР-ФУЗ при ЭТ составила 96% без отдалённых осложнений. Как двусторонняя одномоментная, так и этапная МР-ФУЗ-таламотомия возможны, но их эффективность и безопасность следует оценивать в рандомизированном исследовании. Успешное внедрение МР-ФУЗ-технологии впервые в мире осуществлено с помощью телемедицины.

Ключевые слова: фокусированный ультразвук под контролем МРТ; стереотаксическая функциональная нейрохирургия; VIM-таламотомия; эссенциальный тремор; телемедицина

Благодарность. Авторы благодарны специалистам Научного центра неврологии, Национального общества исследований двигательных расстройств и болезни Паркинсона и Башкирского государственного медицинского университета за академическую поддержку.

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: 450059, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 17/4. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: igor@buzayev.com. Бузаев И.В.

Для цитирования: Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н., Сафин Ш.М., Сидорова Ю.А., Ахмадеева Г.Н., Мухамедеева Н.Р., Загидуллин Н.Ш., Качемаева О.В., Крехотин Д.К., Бузаев И.В. Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 5–14.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.1>

Поступила 24.03.2022 / Одобрена после рецензирования 08.04.2022 / Принята в печать 15.04.2022

First use of MRI-guided focused ultrasound to treat patients with essential tremor in Russia

Rezida M. Galimova^{1,2}, Dinara I. Nabiullina², Sergey N. Illarioshkin³, Shamil M. Safin¹, Yulia A. Sidorova², Gulnara N. Akhmadeeva^{1,2}, Nailya R. Mukhamadeeva^{1,2}, Naufal Sh. Zagidullin¹, Olga V. Kachemaeva^{1,2}, Dmitriy K. Krekotin², Igor V. Buzaev^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia;

³Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Treatment with MRI-guided focused ultrasound (MRgFUS) is a new, non-invasive surgical technique for treating extrapyramidal movement disorders. This article presents the first use of MRgFUS in Russia for treating patients with essential tremor (ET).

Materials and methods. Patients ($n = 26$; 17 men and 9 women) aged 21–82 years (median age 46.0 years) and with severe and refractory ET, underwent MRgFUS thalamotomy (ExAblate 4000, Insightec). One side was treated in 22 patients (left thalamus in 18 and right thalamus in 6), both sides were treated concurrently in two patients, and both sides were treated consecutively in two patients. Tremor was assessed using the Clinical Rating Scale for Tremor (CRST). Because international clinical specialists could not visit Russia due to the COVID-19 pandemic, MRgFUS was performed via telehealth on May 5, 2020, in a world first.

Results. A satisfactory result was achieved in 25 (96%) out of 26 patients. CRST scores improved by 64.7% on the side of the operation, by 10.2% on the control side, and by 37.5% overall. Intraoperative side effects included headache during sonication (42.3%), vertigo (15.4%), nausea (11.5%), vomiting (7.7%), numbness (3.8%), ataxia (3.8%), and pathological response to cold exposure (3.8%). The symptoms resolved immediately after surgery. Unstable gait was noted in five patients, which completely resolved two weeks after surgery. Median postoperative follow-up duration was 109 days [53; 231], with a maximum of 625 days. No relapses (if the hyperkinesia had completely disappeared) or increased tremor (if reduced after surgery) were observed.

Conclusion. The efficacy of MRgFUS for ET was 96%, with no long-term complications. Both bilateral concurrent and bilateral consecutive MRgFUS thalamotomy is possible, but its efficacy and safety should be assessed in a randomized study. In a world first, MRgFUS was successfully implemented using telehealth.

Keywords: MRI-guided focused ultrasound; stereotactic functional neurosurgery; VIM thalamotomy; essential tremor; telehealth

Acknowledgements. The authors would like to thank the specialists of the Research Centre of Neurology, the National Society of Research in Motor Disorders and Parkinson Disease, and the Bashkir State Medical University for their support.

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: 450059, Ufa, Richard Zorge str., 17/4. E-mail: igor@buzaev.com. Buzaev I.V.

For citation: Galimova R.M., Nabiullina D.I., Illarioshkin S.N., Safin Sh.M., Sidorova Yu.A., Akhmadeeva G.N., Mukhamadeeva N.R., Zagidullin N.Sh., Kachemaeva O.V., Krekotin D.K., Buzaev I.V. [First use of MRI-guided focused ultrasound to treat patients with essential tremor in Russia]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 5–14. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.1>

Received 24.03.2022 / Approved after peer review 08.04.2022 / Accepted 15.04.2022

Введение

Эссенциальный тремор (ЭТ) является наиболее распространённым неврологическим расстройством и наиболее частым экстрапирамидным двигательным синдромом, встречающимся в мире у 5% населения [1, 2]. В этиологии ЭТ большая роль отводится взаимодействию генетических и средовых факторов [3]. Семейный анамнез установлен у 30–70% пациентов, и эта доля достигает 80% среди лиц, у кого заболевание начинается в возрасте до 40 лет [1, 4]. ЭТ проявляется постуральным (постурально-кинетическим) дрожательным гиперкинезом, который чаще всего поражает кисти, предплечья и может быть асимметричным. В настоящее время ЭТ рассматривается как чрезвычайно гетерогенное расстройство, которое в большом числе случаев может быть ассоциировано с другими неврологическими заболеваниями. В связи с этим при обследовании таких пациентов необходим тщательный дифференциально-диагностический поиск [5, 6].

Приоритет «первого выбора» при ЭТ — медикаментозное лечение. Чаще всего используются такие препараты, как пропранолол и примидон, которые (изолированно или в комбинации) могут уменьшать амплитуду ЭТ примерно на 50% [1, 7, 8]. Однако значительная часть пациентов (до 25–55%) медикаментозно резистентны или имеют побочные эффекты [9]. В таком случае нейрохирургическое стереотаксическое вмешательство может быть единственным вариантом для уменьшения тяжести симптомов и улучшения качества жизни пациентов.

Функциональная хирургия ЭТ включает таламотомию с помощью различных методик и глубинную стимуляцию мозга. В качестве мишени используется вентральное промежуточное ядро (ventral intermediate, VIM) таламуса. Стимуляция VIM-ядра улучшает качество жизни пациентов с ЭТ и значительно уменьшает функциональную инвалидизацию [10], но встречаются серьёзные осложнения: дислокация электродов, дисфункция оборудования, а также

(как и для любой открытой нейрохирургической операции) инфицирование, внутричерепные кровоизлияния, кровотечения и судороги [11]. Кроме этого, применяются радиочастотная термоабляция VIM-ядра таламуса и радиохирургия с использованием гамма-ножа [12]. При радиочастотной термоабляции возможны хирургические осложнения, связанные с инвазивностью (введение электрода в точку цели). Гамма-нож представляет собой неинвазивный радиохирургический метод и может быть применен у пациентов с высоким риском развития интраоперационных осложнений. Однако и радиохирургическая таламотомия не лишена недостатков, основным из которых является отсроченный (в течение 6–8 мес после операции) терапевтический эффект. Более того, точка воздействия гамма-ножа определяется не функционально (с помощью неврологических проб во время операции), а анатомически (по предположительному расположению ядра, которое рассчитывают геометрически), поэтому у ряда пациентов с нетипичной функциональной анатомией это приводит к неэффективности процедуры или неврологическим осложнениям.

Метод лечения фокусированным ультразвуком под контролем МРТ (МР-ФУЗ) — это революционная альтернатива вышеизложенным хирургическим вмешательствам для лечения двигательных нарушений. Основой метода являются два физических явления: термический эффект фокусированных волн ультразвука в ткани и ядерный магнитный резонанс, позволяющий проводить визуализацию с функцией термометрии в реальном времени [13]. С помощью нейрохирургической системы «Insightec Exablate», содержащей 1024 пьезоэлемента с частотой 650 кГц, выполняется контролируемое неинвазивное термическое воздействие на ткани с высочайшей точностью (погрешность 0,50–0,75 мм) без использования ионизирующего излучения, разрезов, необходимости наркоза¹.

Аппарат был представлен в 2001 г., а результаты лечения первых 10 пациентов в мире с экстрапирамидной патологией были опубликованы в 2009 г. [14]. Несмотря на молодость этого уникального метода, он уже давно не является «экспериментальным» и признан во всём мире; так, МР-ФУЗ одобрен в 2016 г. в США², Европе и Израиле [15], в 2017 г. — в России³.

С учётом высокой социальной значимости двигательных расстройств дальнейшее внедрение этого неинвазивного, предсказуемого, контролируемого и точного метода функциональной нейрохирургии, совершенствование техники выполнения процедуры является весьма актуальным для России и других стран. В России первый центр нейрохирургии МР-ФУЗ был открыт 5 мая 2020 г. в Уфе⁴. Эта работа проводится под научно-методическим руководством и в тесном сотрудничестве с Научным центром неврологии и Национальным обществом по изучению болезни Паркин-

сона и расстройств движений. В настоящем исследовании мы представляем опыт первых 26 операций при ЭТ с использованием технологии МР-ФУЗ.

Материалы и методы

Пациенты

Таламотомия с использованием системы МР-ФУЗ («ExAblate 4000», «Insightec») проведена 26 пациентам (17 мужчин и 9 женщин) с тяжёлым рефрактерным ЭТ.

Критерии включения:

- диагноз ЭТ, установленный в соответствии с общепринятыми международными рекомендациями [1, 5, 9];
- недостаточный контроль выраженности ЭТ при использовании стандартных препаратов (пропранолол, примидон, клоназепам, топирамат и др.) [7, 8] или невозможность их использования в рекомендуемых дозах;
- отсутствие противопоказаний к проведению МР-ФУЗ (значительного снижения когнитивных функций, приёма антикоагулянтов или дезагрегантов, опухолей и сосудистых мальформаций головного мозга);
- отсутствие противопоказаний к МРТ (клаустрофобии, установленного электрокардиостимулятора и т.д.).

В большинстве случаев (22 больных из 26) проведено одностороннее вмешательство: только левый таламус с воздействием на симптомы со стороны правой половины тела — 16 пациентов; только правый таламус, левая половина тела — 6 пациентов. В литературе описана возможность лечения ЭТ с обеих сторон поэтапно, с интервалом 6–9 мес [16]. В нашем исследовании таким образом были пролечены 2 больных. Кроме того, 2 пациентам с ЭТ операция проведена с обеих сторон сразу за одну процедуру.

Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1. Медиана возраста оперированных больных составила 46,0 [34,50; 64,5] лет (разброс 21–82 года); мужчины

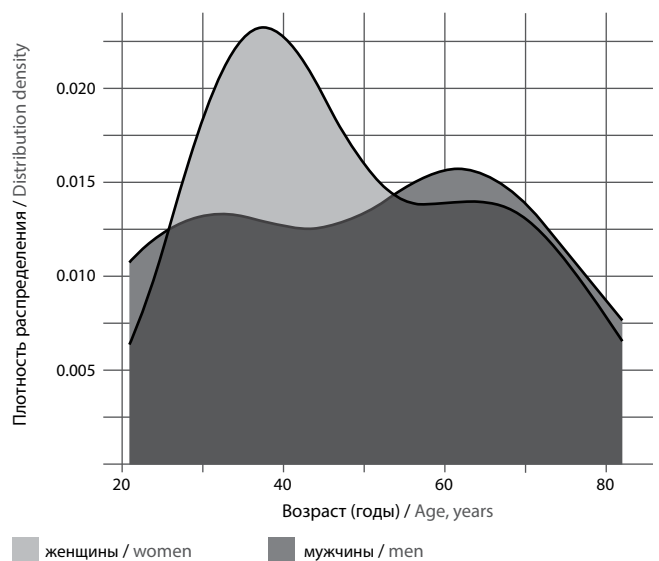


Рис. 1. Диаграмма плотности распределения пациентов по полу и возрасту.

Fig. 1. Density plot for patient gender and age.

¹ INSIGHTEC. Insightec for neurosurgery. Tirat Carmel (Israel): Insightec, 2017.

URL: <http://www.insightec.com/clinical/neurosurgery> (дата обращения 25.01.2020).

² FDA approves first MRI-guided focused ultrasound device to treat essential tremor 2016.

URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-mri-guided-focused-ultrasound-device-treat-essential-tremor> (дата обращения 02.08.2021).

³ Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 13.02.2017 № РЗН 2017/5378.

⁴ Государственный интернет-канал «Россия» Впервые в России: в Уфе с помощью ультразвука начали лечить тремор. 20.05.2020. URL: <https://gtrk.tv/novosti/178607-vperve-rossii-ufe-pomoshtyu-ultrazvuka-nachali-lechit-tremor>; Терапия будущего: без боли, без крови, без наркоза. Вечерняя Уфа. 2020; 34. URL: <http://vechufa.ru/medicene/16958-terapiya-buduschego-bez-boli-bez-krovi-bez-narkoza>

и женщины по этому показателю статистически значимо не различались ($p = 0,94$, тест Вилкоксона). Длительность ЭТ у пациентов составила от 3 до 58 лет (медиана — 26 [18,50; 34,75] лет).

Телемедицинское внедрение процедуры

Политика компании «Insightec» и общие соображения требуют участия опытных клинических специалистов на первых операциях, т.е. на этапе обучения. Однако в связи с невозможностью приезда зарубежных коллег на открытие операционной в условиях пандемии COVID-19 впервые в мире 5 мая 2020 г. было осуществлено телемедицинское внедрение технологии МР-ФУЗ. Для этого в Клинике интеллектуальной нейрохирургии в Уфе на первых процедурах, выполненных командой врачей во главе с нейрохирургом Р.М. Галимовой, было обеспечено виртуальное присутствие прокторов «Insightec» — Р. Wregg (Великобритания), Т. Case (Испания), Д. Молчанов (Россия), а также кураторов проекта — президента Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений члена-корреспондента РАН С.Н. Иллариошкина и главного внештатного нейрохирурга Министерства здравоохранения Республики Башкортостан Ш.М. Сафина.

Девять первых операций проведены с прокторской поддержкой, 17 последующих — самостоятельно. На рис. 2 представлена корреляция опыта и эффекта операции — кривая обучения. Выявлена слабая связь с $R = 0,45$ ($p = 0,02$) между эффектом операции по шкале CRST (Clinical rating scale for tremor) и клиническим опытом; с ростом опыта результаты имеют тенденцию улучшаться.

Визуализация перед планированием

Всем пациентам перед процедурой выполняли МРТ и КТ по единому протоколу.

МРТ-исследования проводились с использованием системы 1,5 Т («Optima MR450», «GE») и включали сканирование в режиме T2-взвешенное быстрое спиновое эхо с высоким разрешением в сагиттальной, аксиальной и ко-

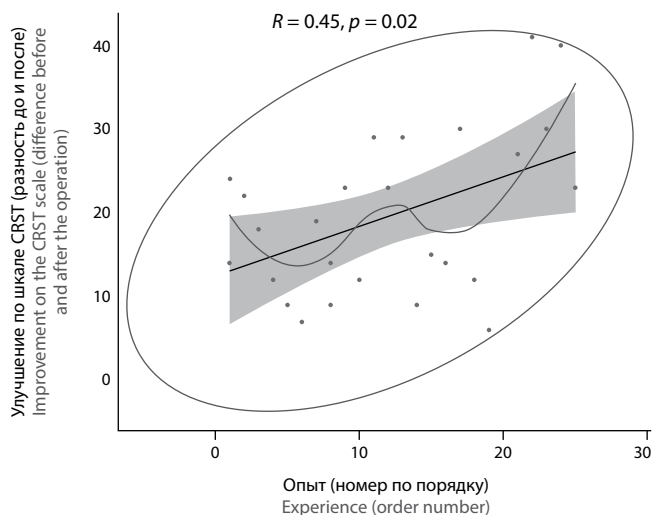


Рис. 2. Диаграмма рассеяния: корреляция опыта и эффекта операции.

Fig. 2. Scatter plot for correlation between experience and operation effect.

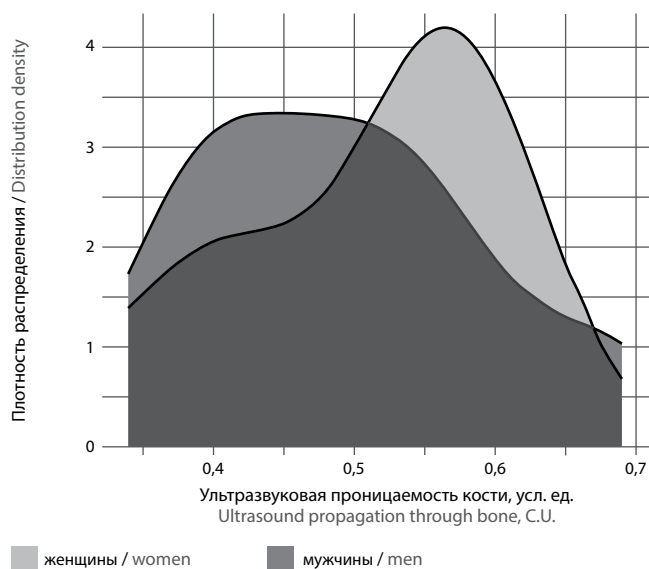


Рис. 3. Диаграмма распределения плотности костей черепа.

Fig. 3. Distribution diagram of skull bone density.

ронарной плоскостях, а также рутинные последовательности для оценки структур головного мозга. Для планирования операции использовали T1 быстрое градиентное эхо с очищением (FSPGR) с толщиной среза 1,2 мм.

Для определения плотности костей черепа [20] всем пациентам проведена КТ головы (последовательные срезы 1 мм, 350 mAs и FOV 254 мм) без наклона. КТ проводилась в разных учреждениях на аппаратах фирм «GE», «Siemens» и «Toshiba». Распределение плотности костей черепа (skull score) представлено на рис. 3, где большему значению плотности соответствует лучшая проницаемость для ультразвука. Коэффициент 0,35 расценивался как пороговый для принятия решения о выполнимости данного вида лечения.

Планирование процедуры

Объединение МРТ-изображений и предоперационной компьютерной томографии было выполнено на консоли «ExAblate 4000 Neuro». Кальцификации, воздухосодержащие структуры (такие как лобные пазухи), складки мембраны шлема, каверномы вручную отмечали на консоли планирования — как зоны не для прохождения ультразвуковых лучей. Планирование проводилось на аксиальной плоскости МРТ, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры (линия АС-РС), для определения дорсовентральной нулевой плоскости.

Подготовка к операции

Перед каждым пациентом аппарат МР-ФУЗ проходил калибровку на специальном фантоме (DQA) (рис. 4). В день лечения голову пациента полностью брили, не оставляя щетины, чтобы пузырьки воздуха не мешали проникновению ультразвука. Наносили крем EMLA за 30 мин до лечебной процедуры. Под местной анестезией, содержащей смесь 2% лидокаина, фиксировали винтами к черепу стереотаксическую раму для удержания головы относительно МР-ФУЗ-стола. Затем на голову надевали



Рис. 4. Рентгенлаборант подготавливает DQA-фантом.

Fig. 4. Ultrasound technician prepares the DQA Phantom.



Рис. 5. Хирургическая бригада фиксирует голову пациента.

Fig. 5. Surgical team secures the patient's head.

эластичную силиконовую мембрану. Голову пациента с мембраной прикрепляли к шлему сфокусированного ультразвука с 1024 пьезоэлектрическими генераторами ультразвука (рис. 5). Пространство между шлемом и мембраной заполнялось дегазированной циркулирующей холодной водой. После позиционирования пациента в МРТ-сканере было выполнено T2-взвешенное МРТ-сканирование в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях для планирования в реальном времени, а также для сравнения с предоперационным планированием. После этого фокус преобразователя механически настраивался на расстояние не более 0,5 мм от цели в плоскостях x , y и z . Пациент держал кнопку экстренной остановки, бодрствовал и общался с медицинским персоналом на протяжении всей процедуры. Для профилактики тромбоэмболии лёгочной артерии пациентам надевали эластичные чулки.

Операция МР-ФУЗ

Воздействие ультразвуком выполняли с использованием 1,5 Т МРТ и системы МР-ФУЗ «ExAblate Neuro». Операция проводилась в условиях дневного стационара, и все пациенты были выписаны вечером в день операции после контрольного МРТ с повторным осмотром и перевязкой на следующий день.

Операционную процедуру проводили в 3 этапа.

Первый этап включал ультразвуковое воздействие при очень низкой энергии для подтверждения того, что аппарат фокусируется именно в заданную цель в 3 плоскостях. При необходимости фокус ультразвука корректировался. Температура воздействия на этой стадии обычно достигала 41–46°C.

Второй этап включал воздействие ультразвуком при постепенном увеличении энергии для достижения временного эффекта на точку воздействия и подтверждения отсутствия побочных эффектов. Цель постоянно проверялась на предмет точности в соответствии с запланированными координатами, а также клиническим и неврологическим обследованием пациента, включая оценку ЭТ путём рисования спирали, письма, удерживания чашки и других стандартных предоперационных маневров для объективизации ЭТ. Одной пациентке, связанной профессионально со стрельбой из пистолета, был сделан муляж пистолета с лазерной указкой для проведения тестов. Если при неврологическом осмотре улучшения не наблюдалось или появлялись побочные эффекты, которые на этой стадии всегда носят обратимый характер, фокус обработки ультразвуком, с учётом гомункулуса Пенфилда, перемещали до тех пор, пока не добивались уменьшения ЭТ. Температура в точке воздействия на этой стадии достигала 46–50°C.

Третий этап — этап собственно абляции; он включал постепенное увеличение общей энергии либо за счёт увеличения интенсивности ультразвука, либо за счёт увеличения продолжительности воздействия ультразвуком. Воздействие ультразвуком прекращали при достижении адекватного контроля ЭТ и температуры (не выше 60°C).

Сразу после завершения лечения и удаления стереотаксической рамки выполняли МРТ в режимах T2, SWAN и диффузионно-взвешенных изображений, чтобы убедиться в формировании очага и исключить визуализируемые осложнения.

Оценка результатов лечения

Для оценки эффекта операции использовали шкалу тремора CRST, которая была разработана S. Fahn и сотр. в 1988 г., модифицирована в 1993 г. и заслужила всеобщее признание [17–19]. Шкала состоит из 3 частей. Часть А количественно определяет ЭТ в покое (R) и при движении: постуральный (P) или кинетический (K). ЭТ оценивается для следующих участков тела: лицо (R), язык (R/P), голос (K), голова (R/P), туловище (R/P), правая и левая верхние конечности (R/P/K), правая и левая нижние конечности (R/P/K). Часть В оценивает кинетический ЭТ верхних конечностей во время письма (только ведущая рука), 3 заданий по рисованию и переливанию воды (обеими руками). Часть С оценивает функциональную инвалидность и включает в себя речь, приём пищи, питьё, гигиену, одевание, письмо и работу. Каждый пункт оценивается по шкале от 0 до 4. Максимально возможные баллы первой версии CRST составляют 80, 36 и 28 для частей А, В и С соответственно; таким образом, максимально возможный общий балл составляет 144. В 1993 г. была опубликована пересмотренная версия CRST, в которую были добавлены два пункта в часть А (постуральный и ортостатический ЭТ лица) и один — в часть С (социальная активность) [17].

Результаты лечения оценивали как по суммарной шкале CRST, так и (для конечностей) по фрагментам CRST отдельно справа и слева. Оценку проводили до операции, во время операции после каждой процедуры соникации, непосредственно после операции, и далее пациент наблюдался в течение года. Плотность черепа измеряли по показателю Scull Score [20] (см. далее), опыт оценивали по порядковому номеру операции.

Для анализа данных использовался язык R версии 4.1.1. Проводили тест нормальности по Шапиро–Уилку, для сравнения групп в связи с небольшой выборкой использовали непараметрический тест Вилкоксона, для оценки эффекта до и после операции — тест Вилкоксона для парных данных. Для анализа линейных зависимостей проводили корреляционный тест с определением коэффициента корреляции R .

Результаты

С 5 мая 2020 г. по 19 марта 2022 г. прооперированы 26 пациентов с ЭТ. Одна пациентка (3,8%) не дала ответ на пробные 15 соникаций; в типичном расположении VIM-ядра точка не найдена, и пациентка была выписана без результата. У остальных 25 больных эффект расценен как удовлетворительный (снижение ЭТ на 30% и более с оперируемой стороны). Только на левом таламусе операция проведена 16 пациентам, только на правом — 6. С двух сторон операция проведена 4 больным (в том числе у 2 пациентов — одновременно, у 2 — двухэтапно).

Длительность ЭТ у пациентов не коррелировала с его тяжестью при оценке по шкале CRST ($R = 0,2$; $p = 0,3$). Медиана плотности костной ткани составила 0,52 [0,41; 0,57] с разбросом от 0,34 до 0,69, причём менее плотные кости черепа имели тенденцию увеличивать время операции (рис. 6).

Среди интраоперационных побочных эффектов у одного пациента отмечена патологическая реакция на заполняющую шлем холодную воду с ознобом и кратковременной остановкой дыхания; головная боль отмечена у 11 пациентов, головокружение — у 4, тошнота — у 3, рвота — у 2, онемение — у 1, атаксия — у 1. Указанные симптомы были кратковременными и прошли сразу при переводе пациента в палату. У 5 пациентов после операции отмечена неустойчивость походки, которая полностью прошла через 2 нед, что согласуется с данными E. Cacho Asenjo и соавт. [21].

При корреляционном анализе опыта и длительности операции ($R = -0,078$; $p = 0,71$), а также опыта и количества соникаций ($R = -0,3$; $p > 0,05$) значимой связи между сопоставляемыми показателями не выявлено. Медиана длительности операции от первой до последней соникации составила 115,07 [81,02; 132,28] мин, наиболее быстрая операция заняла 30,7 мин, наиболее длительная — 189,1 мин.

В таблице представлены непосредственные результаты лечения (сразу после операции), оценённые по шкале CRST.

Для оценки результатов лечения нами проведён парный тест Вилкоксона (показатели тяжести ЭТ до и после операции по шкале CRST — рис. 7, 8), при этом получены статистически значимые различия, свидетельствующие о достигнутом достоверном улучшении. Общее снижение тяжести ЭТ составило 37,51% ($V = 351$; $p < 0,001$), причём

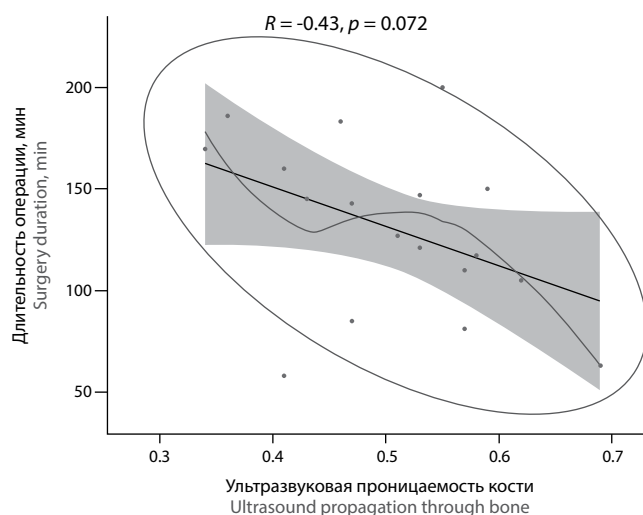


Рис. 6. Зависимость длительность операции от плотности кости.

Fig. 6. Correlation between surgery duration and bone density.

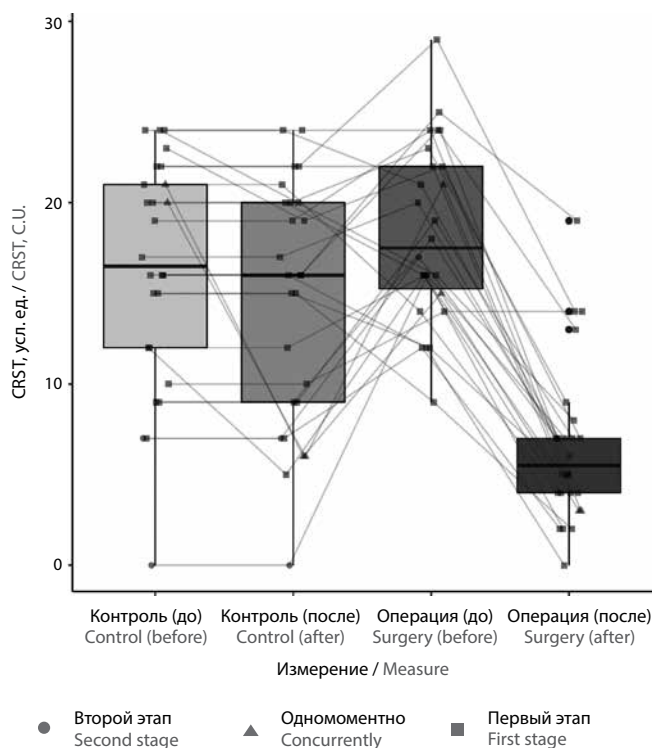


Рис. 7. Показатели шкалы тремора CRST до и после операции (по сторонам).

Fig. 7. CRST scores before and after surgery (for each side).

на стороне операции этот показатель — 64,73% ($V = 325$; $p < 0,001$), а на контрольной стороне различия в степени тяжести ЭТ до и после операции оказались статистически не значимыми ($V = 15$; $p > 0,05$).

После проведения операции врачи клиники продолжали регулярно наблюдать всех пациентов, медиана времени наблюдения в настоящий момент составляет 109 [53; 231] дней, максимально — 625 дней. За время наблюдения ни

Непосредственные результаты операций МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ

Immediate MRIFUS results in patients with ET

Значение Value	Среднее Average	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Стандартная ошибка Standard error
CRST до (сторона операции) CRST before (surgery side)	18,48	9,00	29,00	0,94
CRST после (сторона операции) CRST after (surgery side)	6,52	0,00	19,00	0,83
CRST до (контрольная сторона) CRST before (control side)	16,04	0,00	24,00	1,21
CRST после (контрольная сторона) CRST after (control side)	14,41	0,00	24,00	1,27
Разница CRST (сторона операции) Difference in CRST (surgery side)	11,96	0,00	20,00	0,83
Разница CRST (контрольная сторона) Difference in CRST (control side)	1,63	0,00	15,00	0,78
CRST до (суммарно для 2 сторон) CRST before (total for both sides)	52,33	26,00	87,00	2,68
CRST после (суммарно для 2 сторон) CRST after (total for both sides)	32,70	17,00	57,00	2,24
Процент улучшения на стороне операции Improvement percentage on the surgery side	64,73%	–	–	–
Процент улучшения на контрольной стороне Improvement percentage on the control side	10,16%	–	–	–
Процент улучшения общий Improvement percentage, total	37,51%	–	–	–

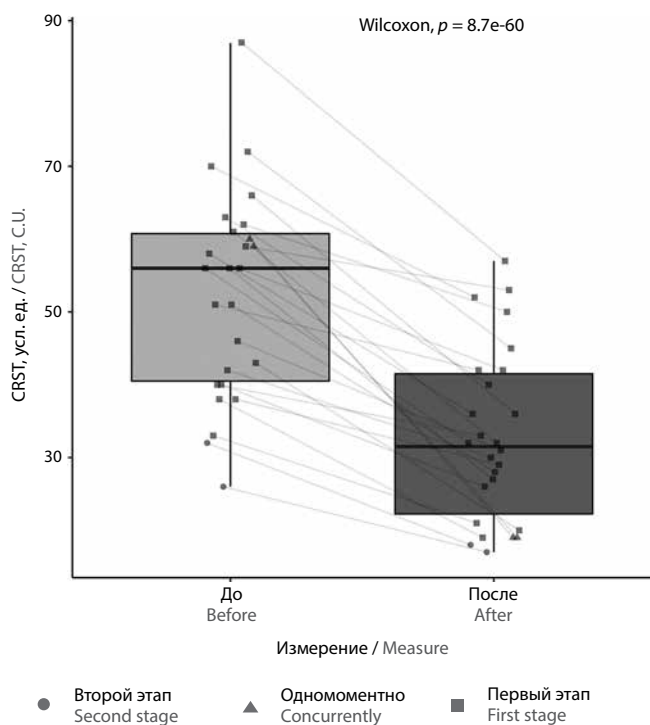


Рис. 8. Суммарные (для двух сторон) показатели шкалы тремора CRST до и после операции.

Fig. 8. CRST total (for both sides) scores before and after surgery.

у одного из 25 пациентов не отмечено возврата (при полном исчезновении гиперкинеза) либо усиления ЭТ (при его уменьшении после операции).

Обсуждение

В настоящем исследовании представлены первые в России результаты лечения 26 пациентов с ЭТ методом МР-ФУЗ. У 25 пациентов значительно снизилась степень ЭТ, а наблюдавшиеся побочные эффекты были лёгкими и временными. У 1 пациентки результат не получен, что, вероятно, связано с другим генезом дрожательного гиперкинеза (выше указывалось на сложности дифференцирования ЭТ с многочисленными экстрапирамидными двигательными синдромами-фенокопиями). Эффект лечения был стабильным на протяжении всего периода послеоперационного наблюдения.

В настоящее время лечением выбора при резистентных к лекарствам вариантах инвалидирующего ЭТ признаётся стимуляция VIM-ядра таламуса. Тем не менее наши результаты применения МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ сопоставимы с описанными при односторонней электростимуляции VIM-ядра. Общий эффект электростимуляции VIM-ядра при ЭТ заключается в уменьшении ЭТ приблизительно у 90% при периоде наблюдения 1–2 года [22], тогда как в нашей когорте больных использование МР-ФУЗ привело к уменьшению ЭТ сразу после процедуры у 96,1% пациентов. Одно из основных различий между лечением МР-ФУЗ и глубокой стимуляцией мозга заключается в профиле нежелательных побочных явлений

и последствий: если у наших пациентов даже после двусторонних вмешательств имели место лишь лёгкие преходящие проявления, то частота осложненной глубинной стимуляции мозга, согласно анализу базы данных более чем 600 пациентов с ЭТ, составила 7,1% [23].

Ещё один известный метод — инвазивная радиочастотная таламотомия — имеет сопоставимую с МР-ФУЗ и глубинной стимуляцией мозга эффективность (купирование ЭТ до 90%) [24]. Различие между этой процедурой и МР-ФУЗ также заключается в профиле нежелательных явлений. В отличие от ультразвуковой абляции, после инвазивной радиочастотной абляции описаны серьёзные осложнения: внутримозговое или экстрацеребральное кровоизлияние, судороги, инфекция, напряжённая пневмоцефалия, прямое повреждение вещества мозга от проведения электрода [23].

Сообщается, что таламотомия с помощью гамма-ножа также обеспечивает уменьшение ЭТ примерно на 90% [25], но, в отличие от других вышеупомянутых процедур, при которых уменьшение ЭТ отмечается сразу или через короткое время после процедуры, при радиохирургической таламотомии имеет место длительный латентный период между операцией и началом купирования ЭТ (обычно от нескольких месяцев до 1 года после облучения). Это неудобно для пациента и его родственников, а также крайне затрудняет оценку эффективности проведённого вмешательства, общего прогноза, определение тактики дальнейшего лечения и т.д. Наиболее частые побочные эффекты после радиохирургической таламотомии гамма-ножом включают двигательные осложнения (от лёгкой преходящей слабости до постоянного гемипареза), дисфагию и даже летальный исход [25]. При этом у 4% пациентов наблюдались временные неблагоприятные эффекты, характерные для лучевой болезни [24].

В литературе не описано случаев патологической реакции пациента на контакт головы с охлаждающим контуром, наполненным холодной водой. Переносчиком ультразвуковых волн от передатчиков к мозгу является вода, голова пациента выше мембраны погружена в неё. Воду охлаждают до 15–18 °С, что преследует две цели. Во-первых, с более низкой температурой растворимость газов в воде снижается, что уменьшает количество микропузырьков, которые мешают проведению ультразвука, во-вторых, такой контакт необходим при проведении МР-ФУЗ для охлаждения вещества мозга. Нами приведено первое наблюдение пациента, который при укладывании на стол и заполнении системы холодной водой почувствовал озноб и нарушение дыхания с падением артериального давления. Указанные побочные эффекты после снятия пациента со стола были быстро устранены с помощью симптоматической терапии. Далее нами была проведена специальная подготовка: консультация аллерголога (тесты на холодовую аллергию отрицательные), психотерапия по поводу панических атак. После такой подготовки процедуру МР-ФУЗ удалось выполнить, однако через 1,5 ч операции симптомы повторились, что вынудило снять пациента со стола с удовлетворительным эффектом, но ЭТ был устранен не полностью.

Существуют единичные публикации об ограниченном опыте поэтапной двусторонней МР-ФУЗ таламотомии [26]. Недавние исследования (BEST FUS Phase 2 Trial) позволяют заключить, что такая операция может быть выполнена и имеет разумный профиль безопасности, сходный с таковым при односторонней таламотомии, она уменьшает ЭТ и улучшает качество жизни пациентов с ЭТ [27]. Беспокойство по поводу двустороннего вмешательства в основном связано с высокой частотой ухудшения речи и равновесия, наблюдаемой при традиционной двусторонней хирургической таламотомии чаще при болезни Паркинсона (например, при радиочастотной термоабляции) [28]. В доступной литературе мы не нашли публикаций о проведении одномоментной двусторонней таламотомии с помощью МР-ФУЗ. Между тем метод МР-ФУЗ, по-видимому, предоставляет такую возможность, поскольку он гораздо более точен в воздействии на очаг и не повреждает мозг по пути проведения инструментов к месту хирургии. В нашем исследовании двоим пациентам была проведена двусторонняя одномоментная таламотомия без осложнений. Можно сделать вывод, что при правильном отборе пациентов и точно выверенном очаге воздействия такая одномоментная двусторонняя абляция осуществима, но для оценки эффективности и безопасности её в широкой клинической практике необходимо рандомизированное исследование двусторонней одномоментной и этапной МР-ФУЗ таламотомии.

МР-ФУЗ — новый неинвазивный метод лечения ЭТ. МРТ-термометрия в режиме реального времени, использующаяся для мониторинга, позволяет проводить пробные обратимые воздействия перед лечебной соникацией. Для проведения МР-ФУЗ нет необходимости в общей анестезии или стерильной операционной. По нашему опыту, такая операция эффективно устраняет ЭТ у 96% пациентов, что соответствует результатам применения известных инвазивных хирургических методов. Кроме того, операции с применением МР-ФУЗ не сопровождаются серьёзными побочными эффектами и могут проводиться в условиях дневного стационара. Уникальной для этой технологии является возможность точно нацеливаться на различные области таламуса в соответствии с соматотопическим расположением, что позволяет моделировать абляцию с немедленным облегчением ЭТ в разных областях тела во время одной процедуры. При таком воздействии нет риска инфекции, кровотечения, поломки устройств.

Заключение

Нами представлен первый в мире опыт внедрения технологии МР-ФУЗ с помощью телемедицины. Телемедицинский подход позволяет эффективно и безопасно внедрить новую сложную нейрохирургическую операцию без непосредственного приезда соответствующих клинических специалистов, путём создания виртуального присутствия прокторов в операционной с помощью интеграции оборудования и установки видекамер и микрофонов. Уникальный российский опыт в этой области может быть весьма полезен и для других клинических специальностей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / References

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей. М.; 2011. 354 с. [Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. [Trembling hyperkinesia: a guide for physicians]. Moscow; 2011. 354 p.]
2. Говорова Т.Г., Попова Т.Е. Эпидемиология эссенциального тремора в мире. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018; (1): 141–151. Govorova T.G., Popova T.E. Epidemiology of essential tremor in the world. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2018; (1): 141–151. DOI: 10.52485/19986173_2018_1_141
3. Dogu O., Sevim S., Camdeviren H. et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology*. 2003; 61(12): 1804–1806. DOI: 10.1212/01.WNL.0000099075.19951.8c
4. Jankovic J., Madisetty J., Dat Vuong K. Essential tremor among children. *Pediatrics*. 2004; 114(5): 1203–1205. DOI: 10.1542/peds.2004-0031
5. Soto M.C.S., Fasano A. Essential tremor: New advances. *Clin. Parkinsonism Relat. Disord*. 2020; 3: 100031. DOI: 10.1016/j.prdoa.2019.100031
6. Elble R.J. Do we belittle essential tremor by calling it a syndrome rather than a disease? No. *Front. Neurol*. 2020; 11: 586606. DOI: 10.3389/fneur.2020.586606
7. Rajput A.H., Rajput A. Medical treatment of essential tremor. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis*. 2014; 6: 29–39. DOI: 10.4137/JCNSD.S13570
8. Zesiewicz T.A., Elble R., Louis E.D. et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005; 64(12): 2008–2020. DOI: 10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD
9. Louis E.D. Essential tremor. *New Engl. J. Med*. 2001; 345(12): 887–891. DOI: 10.1056/NEJMc010928
10. Hariz G.M., Lindberg M., Bergenheim A.T. Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 72(1): 47–52. DOI: 10.1136/jnnp.72.1.47
11. Fasano A., Deuschl G. Therapeutic advances in tremor. *Mov. Disord*. 2015; 30(11): 1557–1565. DOI: 10.1002/mds.26383
12. Kondziolka D., Ong J.G., Lee J.Y.K. et al. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. *J. Neurosurg*. 2008; 108(1): 111–117. DOI: 10.3171/JNS/2008/108/01/0111
13. Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Качемаева О.В. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2020; (1): 9–15. Galimova R.M., Illarioshkin S.N., Buzaev I.V., Kachemaeva O.V. Therapy of movement disorders by focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging. Recommendations for neurologists on the selection of patients. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizheniy*. 2020; (1): 9–15. (In Russ.) DOI: 10.24411/2226-079X-2020-12168
14. Тюрников В.М., Гуша А.О. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в функциональной нейрохирургии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 10(4): 52–57. Tyurnikov V.M., Gushcha A.O. High-intensity focused ultrasound in functional neurosurgery. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2016; 10(4): 52–57. (In Russ.)
15. Zaaroor M., Sinai A., Goldsher D. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J. Neurosurg*. 2017; 128(1): 202–210. DOI: 10.3171/2016.10.JNS16758
16. Martínez-Fernández R., Mahendran S., Pineda-Pardo J.A. et al. Bilateral staged magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for the treatment of essential tremor: a case series study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2021; 92(9): 927–931. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325278
17. Fahn S., Tolosa E., Marin C. et al. Clinical rating scale for tremor. In: J. Jankovic, E. Tolosa (eds.). *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore; 1993; 2: 271–280.
18. Stacy M.A., Elble R.J., Ondo W.G. et al. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov. Disord*. 2007; 22(6): 833–838. DOI: 10.1002/mds.21412
19. Sarica C., Fomenko A., Iorio-Morin C. et al. Letter to the editor. Clinical rating scale for tremor: a needed clarification. *J. Neurosurg*. 2021; 136(3): 932–933. DOI: 10.3171/2021.7.JNS211783
20. Kevin Wen-Kai Tsai, Jui-Cheng Chen, Hui-Chin Lai et al. The distribution of skull score and skull density ratio in tremor patients for MR-guided focused ultrasound thalamotomy. *Front. Neurosci*. 2021; 15: 612940. DOI: 10.3389/fnins.2021.612940
21. Cacho-Asenjo E., Honorato-Cia C., Nuñez-Cordoba J.M. et al. Factors associated with headache and nausea during magnetic resonance-guided focused ultrasound for tremor. *Mov. Disord. Clin. Pract*. 2021; 8(5): 701–708. DOI: 10.1002/mdc3.13210
22. Limousin P., Speelman J.D., Gielen F., Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999; 66(3): 289–296. DOI: 10.1136/jnnp.66.3.289
23. Fasano A., Deuschl G. Therapeutic advances in tremor. *Mov. Disord*. 2015; 30(11): 1557–1565. DOI: 10.1002/mds.26383
24. Frighetto L., Bizzi J., Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. In: *Shaped Beam Radiosurgery*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2011: 209–218. DOI: 10.1007/978-3-642-11151-8_18
25. Campbell A.M., Glover J., Chiang V.L. et al. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiother. Oncol*. 2015; 114 (3): 296–301. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.01.013
26. Bruno F., Catalucci A., Varrassi M. et al. Bilateral MRgFUS thalamotomy for tremor: A safe solution? Case report and review of current insights. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2020; 197: 106164. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106164
27. Iorio-Morin C., Yamamoto K., Sarica C. et al. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial). *Mov. Disord*. 2021; 36(11): 2653–2662. DOI: 10.1002/mds.28716
28. Alshaiikh J., Fishman P.S. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2017; 158: 103–107. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.04.025

Информация об авторах

Галимова Резида Маратовна — к.м.н., ассистент каф. нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия; генеральный директор, врач-нейрохирург ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2758-0351>

Набиуллина Динара Ильгизовна — врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2570-3709>

Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., acad. РАН, зам. директора по научной работе, директор Института мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Сафин Шамиль Махматович — д.м.н., профессор, зав. каф. нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0100-6100>

Сидорова Юлия Александровна — врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0992-0239>

Ахмадеева Гульнара Наилевна — к.м.н., ассистент каф. неврологии ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия; врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5516-0587>

Мухаммадеева Наиля Рифатовна — врач-кардиолог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5158-2707>

Загидуллин Науфаль Шамилович — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

Качемаева Ольга Валерьевна — к.м.н., доцент каф. неврологии ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия; врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9949-9582>

Крекотин Дмитрий Константинович — врач-рентгенолог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2215-7178>

Бузаев Игорь Вячеславович — д.м.н., проф. каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия; врач сердечно-сосудистый хирург ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0511-9345>

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

Rezida M. Galimova — Cand. Sci. (Med.), Department of neurosurgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Chief, neurosurgeon, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2758-0351>

Dinara I. Nabiullina — neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2570-3709>

Sergey N. Illarioshkin — D.Sci. (Med.), Prof., Academician of the RAS, Deputy Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Shamil M. Safin — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of neurosurgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0100-6100>

Yulia A. Sidorova — neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0992-0239>

Gulnara N. Akhmadeeva — Cand. Sci. (Med.), Department of neurology, Bashkir State Medical University, neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5516-0587>

Nailya R. Mukhmadeeva — cardiologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5158-2707>

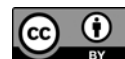
Naufal Sh. Zagidullin — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of internal diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

Olga V. Kachemaeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9949-9582>

Dmitriy K. Krekotin — Assistant, Department of MRI, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2215-7178>

Igor V. Buzaev — D. Sci. (Med.), Prof., Surgery department, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; cardiovascular surgeon, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0511-9345>

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



Особенности резидуальной нейрональной активности у пациентов с хроническими нарушениями сознания по данным функциональной МРТ покоя

Л.А. Легостаева, Е.И. Кремнева, Д.О. Синицын, Е.Г. Язева, Д.В. Сергеев, А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Д.Ю. Лагода, А.Н. Сергеева, С.Н. Морозова, Ю.В. Рябинкина, М.В. Кротенкова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Быстрый прогресс в медицине критических состояний обусловил рост выживаемости пациентов с тяжёлыми повреждениями головного мозга и, соответственно, привёл к повышению частоты развития хронических нарушений сознания (ХНС). Отсутствие или флуктуации признаков сознательной деятельности, сопутствующих восстановлению бодрствования после выхода из комы, определяют форму ХНС: вегетативное состояние/состояние ареактивного бодрствования или состояние минимального сознания. Правильная диагностика даёт не только реабилитационный, но и экономический прогноз для конкретного пациента. Однако субъективный характер признаков сознательной деятельности, выявляемых при помощи клинического осмотра и неврологических шкал, часто становится причиной некорректного диагноза. Изучение спонтанной активности в состоянии покоя методом функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) позволило выделить стабильно регистрируемые сети покоя. Сеть пассивного режима работы головного мозга является одной из наиболее изученных. Её сигнал может изменяться или отсутствовать у пациентов, находящихся в различных формах ХНС.

Цель — изучение сигнала резидуальной спонтанной активности головного мозга в покое у пациентов с ХНС.

Материалы и методы. В ФГБНУ «Научный центр неврологии» у 22 пациентов с перманентными ХНС проведено исследование фМРТ покоя в качестве вспомогательного инструмента для дифференциальной диагностики между вегетативным состоянием/состоянием ареактивного бодрствования и состоянием минимального сознания.

Результаты. Обнаружено, что характеристики сигнала от анатомических зон, входящих в сеть пассивного режима работы головного мозга, меняются при появлении признаков нарушения сознательной деятельности.

Заключение. Выявленные изменения подтверждают, что фМРТ покоя служит важным вспомогательным инструментом в дифференциальной диагностике форм ХНС. Накопление новых знаний о функциональном состоянии мозга позволяет расширить представления о феномене сознания в целом.

Ключевые слова: сознание; хронические нарушения сознания; вегетативное состояние; состояние минимального сознания; спонтанная нейрональная активность головного мозга; функциональная магнитно-резонансная томография покоя; сети покоя; сеть пассивного режима работы мозга

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: legostaeva@neurology.ru. Легостаева Л.А.

Для цитирования: Легостаева Л.А., Кремнева Е.И., Синицын Д.О., Язева Е.Г., Сергеев Д.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода Д.Ю., Сергеева А.Н., Морозова С.Н., Рябинкина Ю.В., Кротенкова М.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Особенности резидуальной нейрональной активности у пациентов с хроническими нарушениями сознания по данным функциональной МРТ покоя. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(2): 15–24.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.2>

Поступила 20.04.2021 / Одобрена после рецензирования 17.05.2021 / Принята в печать 25.02.2022

Features of residual brain activity in patients with chronic disorders of consciousness on resting-state functional MRI

Liudmila A. Legostaeva, Elena I. Kremneva, Dmitry O. Sinitsyn, Elizaveta G. Iazeva, Dmitry V. Sergeev, Alexandra G. Poydasheva, Iya S. Bakulin, Dmitry Yu. Lagoda, Anastasia N. Sergeeva, Sofya N. Morozova, Yulia V. Ryabinkina, Marina V. Krotenkova, Natalia A. Suponeva, Mikhail A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Rapid advances in critical care medicine have led to an increased survival rate of patients with severe brain damage and, consequently, to an increased prevalence of chronic disorders of consciousness (CDC). The lack of or fluctuations in signs of consciousness, which accompany the restoration of alertness after recovery from coma, indicate whether the type of CDC is a vegetative state or minimally conscious state. Correct diagnosis determines not only the rehabilitation outcome but also the economic outlook for a particular patient. However, the subjective nature of signs of consciousness, which are identified during clinical examination using neurological scales, is a common cause of diagnostic errors. The study of spontaneous activity using resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) has helped to identify resting state networks. The default mode network (DMN) is one of the most studied brain networks. Its signal can change or be absent in patients with various types of CDC.

Purpose. To study the signal of residual spontaneous brain activity in patients with CDC at rest.

Materials and methods. Twenty-two patients with permanent CDC underwent resting state fMRI as an additional tool in the differential diagnosis between vegetative state and minimally conscious state at the Research Centre of Neurology.

Results. It was found that the nature of the signal coming from anatomical regions that are part of the DMN changes when signs of consciousness emerge.

Conclusion. These changes confirm that resting state fMRI is an important additional tool for differential diagnosis of CDC types. Accumulating knowledge about the brain's functional state helps us to expand our overall understanding of the nature of consciousness.

Keywords: consciousness, chronic disorders of consciousness, vegetative state; minimally conscious state; spontaneous brain activity; resting state functional magnetic resonance imaging; resting state network; default mode network

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: legostaeva@neurology.ru. Legostaeva L.A.

For citation: Legostaeva L.A., Kremneva E.I., Sinitsyn D.O., Iazeva E.G., Sergeev D.V., Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Lagoda D.Yu., Sergeeva A.N., Morozova S.N., Ryabinkina Yu.V., Krotchenkova M.V., Suponeva N.A., Piradov M.A. [Features of residual cerebral brain activity in patients with chronic disorders of consciousness on resting- state functional MRI]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2022; 16(2): 15–24. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.2>

Received 20.04.2021 / Approved after peer review 17.05.2021 / Accepted 25.02.2022

Введение

Дифференциальная диагностика форм хронического нарушения сознания (ХНС) представляет собой актуальную проблему в медицине критических состояний. ХНС — особое состояние, характеризующееся отсутствием или флуктуацией признаков сознательной деятельности при установлении бодрствования после комы, вызванной тяжёлым повреждением головного мозга как травматического, так и нетравматического генеза [1]. Существуют две формы хронических нарушений сознания: вегетативное состояние (ВС) или, как его принято называть в современной литературе «синдром ареактивного бодрствования» (САБ), а также «состояние минимального сознания» (СМС). ВС/САБ характеризуется тотальным расстройством функций коры головного мозга, которое выражается в отсутствии признаков сознательной деятельности, но при этом сохраняются функции сердечно-сосудистой системы, дыхания и присутствует чередование циклов сна и бодрствования [2–5]. СМС описывает состояние хронически нарушенного сознания, при котором можно наблюдать минимальные поведенческие доказательства осознания себя и окружающей действительности [6–8]. Дифференциальная диагностика между двумя формами ХНС часто представляет большую сложность. Наиболее информативной шкалой для стандартизированной клинической оценки является шкала восстановления после комы Coma Recovery Scale — Revised (CRS-R) [9]. Однако клиническая оценка даже с помощью этой шкалы субъективна: на результаты исследования реакции пациента на предъявляемые стимулы может влиять любой неврологический дефицит, вызванный анатомическим повреждением головного мозга (нарушения движения, слуха, зрения, речи), а не только нарушение сознания

как таковое. В связи с этим поиск инструментальных методов, способных улучшить точность диагностики, например нейровизуализационных, представляется особенно актуальным [10].

Нейровизуализационные исследования, такие как функциональная МРТ (фМРТ), на основе измерения степени насыщения крови кислородом (BOLD-сигнала) позволяют дать косвенную оценку функциональной активности различных зон головного мозга. Применение фМРТ покоя — одной из разновидностей фМРТ — направлено на регистрацию спонтанных низкочастотных колебаний (менее 0,1 Гц) BOLD-сигнала у испытуемого, находящегося в покое, с последующим анализом, полученных данных. Данные колебания складываются из интересующих исследователя компонент, связанных с фоновой нейронной активностью, а также различных побочных факторов, таких как дыхательные и сердечные ритмы, вклад которых минимизируется в ходе процедур обработки сигнала [11, 12]. Данный метод демонстрирует, что в отсутствие когнитивных задач в мозге поддерживается определённый уровень активности функциональных систем, в том числе сознательной деятельности. Визуализация резидуальной активности коры головного мозга у пациентов с различными формами нарушенного сознания в ответ на сенсорную стимуляцию или задание и в покое открыло новую страницу в исследовании состояний этих пациентов [13–16].

В результате изучения нейро-, патофизиологии и анатомии нормальных и патологических состояний человека, а также на основе исследования животных моделей был выделен ряд гетеромодальных зон коры. Исследования этих зон предполагают их участие в поддержании процесса

сознания: передние и задние отделы поясных извилин, медиальные отделы лобной коры, медиальная часть теменной коры, предклинье, латеральные височные области, островок. Таламус, ограда, миндалины, базальные ганглии, ядра ретикулярной формации участвуют в обеспечении процессов сознательной деятельности и поддержании состояния бодрствования [17–20].

В свете предполагаемой топографической и функциональной локализации корковых структур и их связности между собой исследование нейронных сетей покоя (СП) для поиска возможных коррелятов сознания в данный момент является одним из передовых направлений в современной нейронауке. СП представляют собой наборы участков коры головного мозга с синхронными колебаниями BOLD-сигнала. Первая СП, описанная В. Biswal и соавт., получила название первичная моторная СП, в её состав входили: первичная моторная кора правого и левого полушария большого мозга [8]. В дальнейшем были выделены первичная слуховая СП, зрительная СП и др. Описаны несколько стабильно выявляемых СП: лобно-теменная сеть контроля (поля Бродамана (ПБ) 8, 9, 20, 23, 39), сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ) (ПБ 19, 23, 32, 35, 39), лобная сеть внимания (ПБ 9, 13, 32), соматомоторная сеть (ПБ 3, 4, 6, 40), сеть рабочей памяти и речи (ПБ 8, 10, 21, 46), затылочная зрительная сеть (ПБ 18), слуховая сеть (ПБ 31, 41), сети дорсального и вентрального зрительных путей (ПБ 7, 19).

В большинстве источников литературы предметом исследования в области сознания становятся две наиболее часто встречающиеся СП: сеть пассивного режима работы мозга и лобно-теменная сеть контроля. СПРРМ — это наиболее стабильная сеть, которую выявляют у добровольцев, в её состав входят следующие зоны: теменные извилины, медиальные отделы лобных долей, задние отделы ангулярных извилин, нижние супрамаргинальные извилины [21–23]. Зоны, входящие в состав лобно-теменной сети контроля, — это дорсолатеральная префронтальная кора, дополнительная моторная кора, теменная борозда и передняя часть поясных извилин. Однако существует мнение, что при исследовании сознания следует отойти от привычной связи коррелятов сознания и сетей покоя [24]. Например, сложность термина «сознание» А. Demertzi и соавт. предлагают снизить посредством ещё одного разделения его на 2 компоненты: внешнее осознание, которое предполагает обработку входящей информации от органов чувств, и внутреннее осознание, которое отражает происходящие внутренние процессы. Между внешним и внутренним осознанием происходит переключение, которое имеет корреляции не только с очевидными поведенческими реакциями, но и с активностью головного мозга. Например, согласно авторам, одними из структур, обеспечивающих внешнее осознание, является задняя теменная кора головного мозга и дорсолатеральная префронтальная кора. Благодаря деятельности медиальной префронтальной коры головного мозга, задних и передних частей поясных извилин коры головного мозга, предклинья, могут происходить процессы, возможно, имеющие отношение к обеспечению внутреннего сознания [25, 26].

Исследования резидуальной активности коры головного мозга у пациентов с ХНС выявили важное значение полученного сигнала от зон, входящих в СПРРМ. При оценке данных фМРТ покоя в анатомических зонах, входящих

в СПРРМ, у пациентов с ХНС в сравнении со здоровыми добровольцами наблюдается рассинхронизация сигнала, и даже отсутствие сигнала от некоторых участков, которое может быть связано как вследствие функциональной дезинтеграции внутри сети, так и с их непосредственным повреждением [27, 28]. Однако в настоящее время не имеется единого общепринятого взгляда на роль каждой из зон СПРРМ.

Цель исследования — проанализировать активность зон головного мозга, входящих в состав СПРРМ у пациентов с ХНС, для возможности применения данного метода в выявлении признаков сознательной деятельности у пациентов в СМС и в ВС/САБ.

Материалы и методы

В исследование были включены 22 пациента с клинической картиной ХНС (табл. 1) нетравматической (начало заболевания более 3 мес назад) и травматической (травма более 12 мес назад) этиологии в стабильном соматическом состоянии, у которых отсутствовали противопоказания для проведения МРТ-исследования. Исследование одобрено ЛЭК ФГБНУ НЦН (протокол № 11/14 от 19.11.2014). Законные представители всех пациентов подписали информированное согласие на проведение исследования.

Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с формой заболевания. Пациенты I группы ($n = 12$; средний возраст $34,5 \pm 14,1$ года; 9 — с нетравматической этиологией, 3 — с травматической) находились в ВС; пациенты II группы ($n = 10$; средний возраст $39,9 \pm 9,97$ года; 7 — с нетравматической этиологией, 3 — с травматической) — в СМС.

Включённым пациентам проводили МРТ-исследование («MAGNETOM Verio», «Siemens», 3 Т). Были получены данные фМРТ покоя на основании режима T2*-градиентное эхо (последовательность в 190 измерений — по 36 срезов в каждом массиве), TE/TR = 30/2400 мс, угол наклона 90°; FoV 192 × 192 мм², толщина среза 3 мм, матрица 64 × 64, угол наклона 90°, продолжительность исследования — 7 мин 40 с. Для последующей нормализации и анатомической локализации данных фМРТ покоя использовали изображения, полученные в режиме 3D-T1 (TE/TR = 2,47/1900 мс, TI = 900 мс, угол наклона 9°, матрица 256 × 256, FoV 250 × 250 мм², 176 сагиттальных срезов с изотропным воксельным разрешением 1,0 × 1,0 × 1,0 мм³).

Стандартную предобработку данных фМРТ покоя проводили на базе пакета для обработки данных SPM12¹, она включала выравнивание объёмов данных, корегистрацию с анатомическими изображениями, нормализацию (пространство MNI — Montreal Neurological Institute), сглаживание с ядром шириной 8 мм. Независимые компоненты СПРРМ выделяли и анализировали с использованием программного пакета «GIFT v1.3i» (Group ICA for fMRI Toolbox), «SPM12» на платформе программного продукта «MatLab R2012b». На основании размера анализируемой выборки алгоритм программы автоматически определял количество выделяемых независимых компонент.

Для визуальной оценки компонент после выделения паттернов СПРРМ у пациентов в ВС и СМС (рис. 1) ис-

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

Таблица 1. Распределение характеристик пациентов с ХНС обеих групп по эпидемиологическим параметрам, этиологии повреждения головного мозга и согласно их уровню сознательной деятельности по CRS-R

Table 1. Characteristics of patients with CDC in both groups, based on epidemiology, aetiology of brain damage, and their conscious state as measured by the CRS-r

Группа Group	№ No.	Пол Gender	Возраст Age	Этиология Aetiology	Клинический диагноз ХНС Clinical diagnosis of CDC	CRS-R баллы CRS-R, points	Слух Auditory function	Зрение Visual function	Движение Motor function	Вербальная функция Verbal function	Коммуникация Communication	Бодрствование Arousal
I	1	М / M	21	HTp / Atr	BC / VS	4	1	0	0	1	0	2
	2	Ж / F	31	HTp / Atr	BC / VS	7	1	2	1	1	0	2
	3	Ж / F	61	HTp / Atr	BC / VS	5	1	1	0	1	0	2
	4	М / M	22	HTp / Atr	BC / VS	6	1	1	1	1	0	2
	5	Ж / F	23	Tr / Tr	BC / VS	10	2	1	2	1	0	2
	6	М / M	50	HTp / Atr	BC / VS	6	1	0	2	1	0	2
	7	М / M	55	HTp / Atr	BC / VS	4	1	0	0	1	0	2
	8	М / M	22	Tr / Tr	BC / VS	6	1	1	1	1	0	2
	9	Ж / F	22	Tr / Tr	BC / VS	4	0	1	0	1	0	2
	10	Ж / F	28	HTp / Atr	BC / VS	4	0	1	1	1	0	2
	11	М / M	55	HTp / Atr	BC / VS	6	1	0	2	1	0	2
	12	Ж / F	24	HTp / Atr	BC / VS	4	1	0	0	1	0	2
II	13	М / M	23	Tr / Tr	CMC / MCS	20	2	2	2	1	1	2
	14	М / M	50	HTp / Atr	CMC / MCS	12	2	2	3	1	1	3
	15	Ж / F	31	HTp / Atr	CMC / MCS	20	2	2	3	1	1	3
	16	М / M	41	HTp / Atr	CMC / MCS	14	2	3	4	1	1	3
	17	Ж / F	24	Tr / Tr	CMC / MCS	22	2	3	5	1	1	3
	18	М / M	55	HTp / Atr	CMC / MCS	15	4	4	5	2	2	3
	19	Ж / F	56	HTp / Atr	CMC / MCS	20	4	4	5	2	2	3
	20	М / M	33	Tr / Tr	CMC / MCS	20	4	4	5	2	2	3
	21	М / M	33	HTp / Atr	CMC / MCS	13	4	4	5	2	2	3
	22	М / M	53	HTp / Atr	CMC / MCS	12	4	5	5	2	2	3

Примечание. М — мужчина; Ж — женщина; HTp — неатравматическая этиология; Tr — травматическая этиология.
Note. M — man; F — woman; Atr — atraumatic aetiology; Tr — traumatic aetiology.

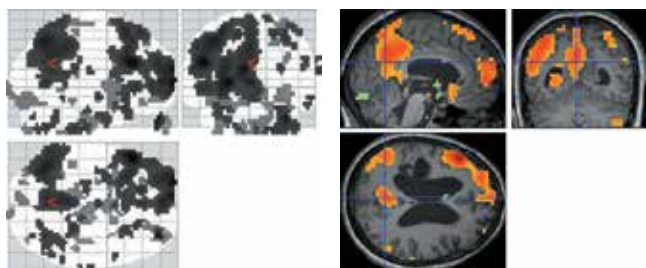


Рис. 1. Пример визуальной оценки компонент фМРТ покоя у пациентов с ХНС.

Визуально определяется наличие сигнала от зон левой ангулярной извилины, задней части поясной извилины, слабый сигнал от зоны медиальной префронтальной коры.

Fig. 1 Example of visual assessment of an fMRI component in patients with CDC.

The presence of signal from the left angular gyrus, posterior cingulate gyrus, and weak signal from the medial prefrontal cortex is visually assessed.

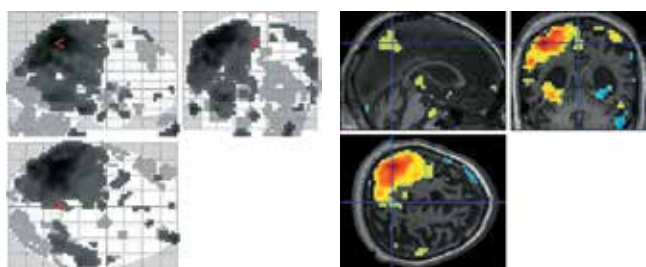


Рис. 2. Пример независимой компоненты, содержащей артефактный сигнал от ликворных цистерн.

Fig. 2. Example of an independent component containing an artefact from the basal cisterns.

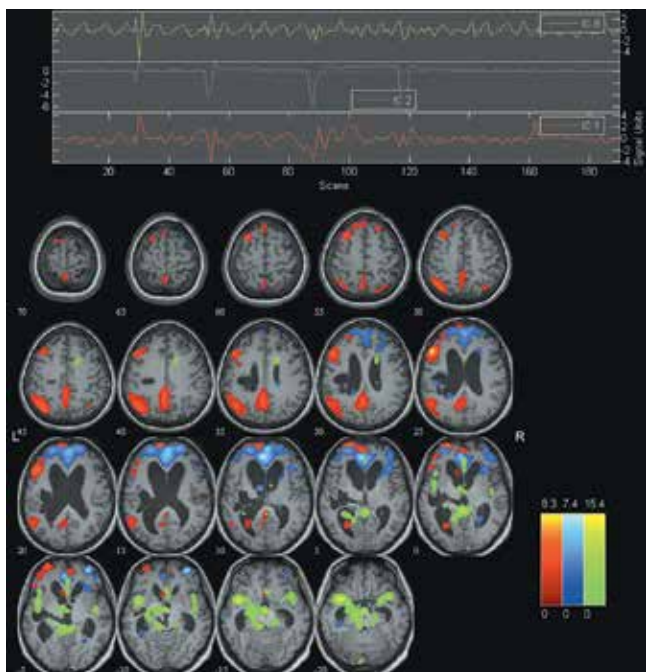


Рис. 3. Независимые компоненты BOLD-сигнала, соответствующие СПРПМ.

Fig. 3. Independent components of the BOLD signal, corresponding to the DMN.

пользовали опции Component Viewer приложения «GIFT». Основным принципом, которым мы руководствовались, стало то, что наибольшая активность СП должна отмечаться в сером веществе головного мозга с минимальным пространственным наложением на области виллизиева круга, желудочков головного мозга и ликворных цистерн (рис. 2), а также по контуру черепа и субарахноидальному пространству.

Результаты

Компоненты включали основные зоны, входящие в СПРПМ (рис. 3) и подвергающиеся изменениям при ХНС: правую и левую ангулярные извилины, медиальную префронтальную кору, заднюю часть поясной извилины. Оценку синхронного сигнала от зон, входящих в СПРПМ, проводили соответственно трём степеням: 0 — отсутствие сигнала, 1 — слабый/сомнительный сигнал, 2 — наличие сигнала (табл. 2).

У пациентов в ВС был выявлен отчётливый сигнал от медиальной префронтальной коры (84%), задней части поясной извилины (24%), левой (36%) ангулярной извилины. Сигнал от правой ангулярной извилины во всех случаях ВС отсутствовал либо был слабым.

У части пациентов в СМС зарегистрирован сигнал от зоны правой (20%) и левой (40%) ангулярных извилин. В этой же группе был выделен отчётливый сигнал в зоне задней части поясной извилины (50% пациентов) и в медиальной префронтальной коре (40% пациентов).

При сопоставлении синхронизированного сигнала в анатомических зонах, входящих в СПРПМ, и признаков сознательной деятельности (CRS-R) у пациентов выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная корреляционная связь между степенью выявления сигнала от зон задней части поясной извилины ($r = 0,5291$), правой ангулярной извилины ($r = 0,5693$) и баллом по CRS-R (рис. 4). Статистически значимой корреляции между оценкой по CRS-R и сигналом от медиальной префронтальной коры и левой ангулярной извилины не обнаружено ($r = -0,0576$ и $r = 0,2894$ соответственно; $p > 0,05$). Согласно исследованиям [29–31], зона задней части поясной извилины наиболее стабильно выявляется у пациентов в СМС и также предположительно участвует в работе внутреннего и внешнего осознания.

Помимо анализа активности отдельных компонент СПРПМ, была рассмотрена задача описания функциональной сохранности этой сети в целом и сопоставления полученных результатов с CRS-R. Для этого был предложен показатель TDS, вычисляемый как сумма баллов, полученных при оценке активности отдельных компонент СПРПМ: левой и правой ангулярных извилин, медиальной префронтальной коры, задней части поясной извилины. Значения этого показателя лежат в диапазоне от 0 до 8 (табл. 2; рис. 5). Суммарная оценка TDS значимо коррелировала с общим баллом CRS-R ($r = 0,4747$; $p = 0,0256$).

Средний балл TDS, выявляемый в группе ВС/САБ, составил 3,25 (1–7) балла. В 1 случае клинически выявленного ВС/САБ определялась высокая активность во всех компонентах СПРПМ. В группе пациентов, проявляющих минимальные признаки сознательной деятельности, средний показатель TDS был равен 4,8 (2–8) баллам.

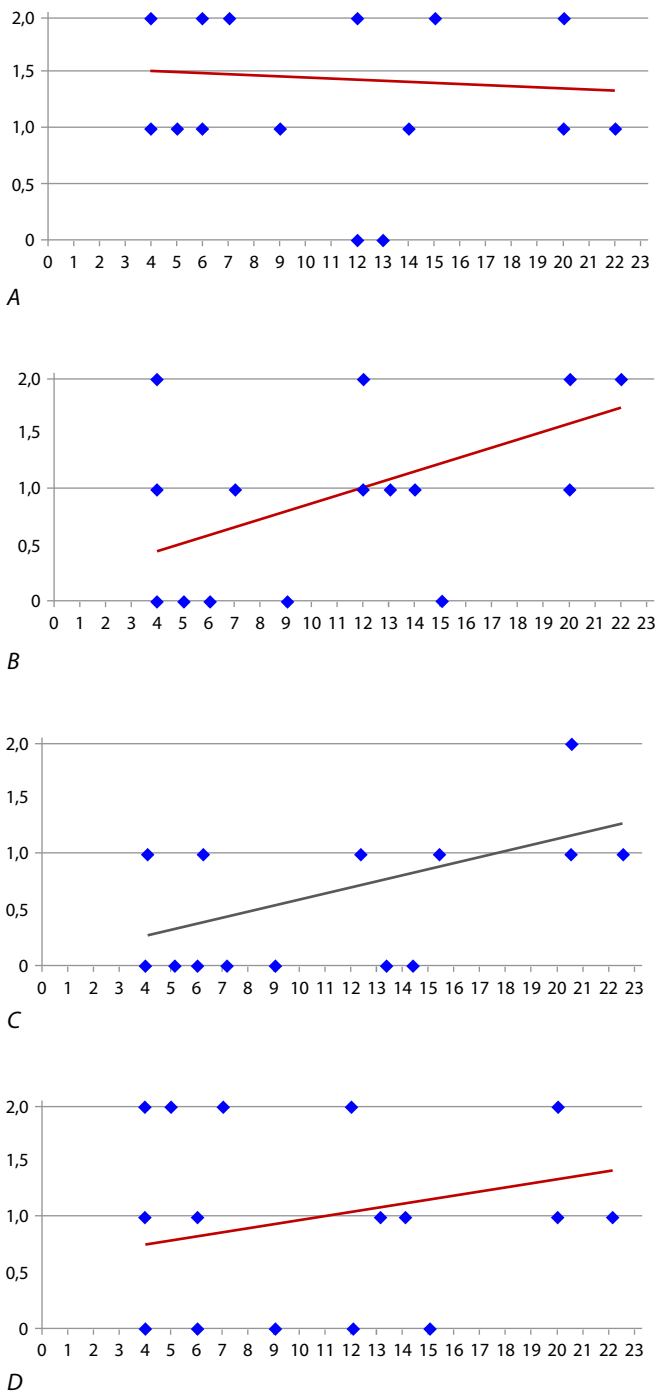


Рис. 4. Взаимосвязь уровня сознательной деятельности у пациентов с ХНС по CRS-R и активности сигнала от зон, входящих в СПППМ. *A* — медиальная префронтальная кора; *B* — задняя часть поясной извилины; *C* — правая ангулярная извилина; *D* — левая ангулярная извилина. По осям ординат — интенсивность сигнала: 0 — отсутствие сигнала; 1 — слабый/сомнительный сигнал; 2 — наличие сигнала.

Fig. 4. Correlation between the level of consciousness in patients with CDC as measured by the CRS-R, and signal activity from parts of the DMN.

A — medial prefrontal cortex; *B* — posterior cingulate gyrus; *C* — right angular gyrus; *D* — left angular gyrus. Along the y-axis — signal intensity: 0 — no signal; 1 — weak/uncertain signal; 2 — presence of signal.

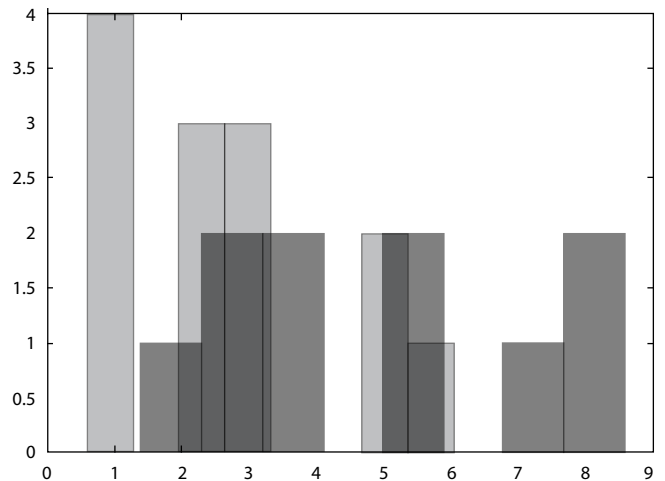


Рис. 5. Частота присуждения баллов TDS (по оси абсцисс), полученных при индивидуальной оценке активности компонентов СПППМ у пациентов с ХНС.

Светлые столбики — пациенты в ВС, тёмные — пациенты в СМС.

Fig. 5. Frequency of TDS points (horizontal axis) obtained when individually assessing activity in parts of the DMN in patients with CDC.

Light bars — patients in a vegetative state; dark bars — patients in a minimally conscious state.

Обсуждение

Применение фМРТп в исследовании пациентов, находящихся в ХНС, может приблизить к пониманию глобального процесса сознания [32–35]. Наше исследование указывает на высокий потенциал фМРТ покоя как дополнительного метода в дифференциальной диагностике формы ХНС.

Выявлены статистически значимые корреляции между уровнем сознательной деятельности и сигналом отдельных зон, входящих в состав СПППМ (правой ангулярной извилины зоны и задней части поясной извилины). Интересно, что согласно представлениям о процессе сознания, задняя часть поясной извилины является узлом, объединяющим внешнее и внутреннее сознание [34]. Более того, все три зоны — задние отделы поясных извилин, левая и правая ангулярные извилины, согласно классической работе А.Р. Лурии о функциональных блоках, относятся ко 2-му блоку [36]. Их функции включают приём, переработку и хранение информации. Это указывает на то, что реактивность на входящую извне информацию является основным отличием пациентов в СМС от ВС.

Анатомически к третьему блоку — блоку программирования, регуляции и контроля — можно отнести зону медиальной части префронтальной коры. При этом статистически значимой корреляции между клиническими признаками сознательной деятельности и сигналом этой зоны не найдено. Сигнал от медиальной префронтальной коры был выявлен в 7 случаях ВС, т.е. механизмы сознательной деятельности могут не осуществляться в отсутствие работы зон, непосредственно обеспечивающих приём и переработку информации (2-й блок), несмотря на сохранность структур, обеспечивающих процесс контроля. Таким образом, одним из возможных механизмов нарушения сознательной деятельности может быть иерархичная дезинтеграция зональных функций [37, 38].

Таблица 2. Оценка синхронного сигнала от зон, входящих в СПРРМ, у пациентов с ХНС обеих групп

Table 2. Assessment of a synchronized signal from parts of the DMN in both groups of patients with CDC

Группа Group	№ No.	Пол Gender	Возраст Age	CRS-R. баллы CRS-R, points	Медиальная префронтальная кора Medial prefrontal cortex	Задняя часть поясной извилины Posterior cingulate gyrus	Левая ангулярная извилина Left angular gyrus	Правая ангулярная извилина Right angular gyrus	TDS (total DMN score)
I	1	М / М	21	4	2	0	0	1	3
	2	Ж / F	31	7	2	1	2	0	5
	3	Ж / F	61	5	1	0	2	0	3
	4	М / М	22	6	2	0	1	0	3
	5	Ж / F	23	10	1	0	0	0	1
	6	М / М	50	6	1	0	1	0	2
	7	М / М	55	4	2	1	1	1	5
	8	М / М	22	6	1	0	0	1	2
	9	Ж / F	22	4	1	0	0	0	1
	10	Ж / F	28	4	2	2	1	0	5
	11	М / М	55	6	2	0	0	0	2
	12	Ж / F	24	4	2	2	2	1	7
II	13	М / М	23	20	2	2	2	2	8
	14	М / М	50	12	0	2	2	1	5
	15	Ж / F	31	20	2	2	2	1	7
	16	М / М	41	14	1	1	1	0	3
	17	Ж / F	24	22	1	2	1	1	5
	18	М / М	55	15	2	0	0	1	2
	19	Ж / F	56	20	2	2	2	2	8
	20	М / М	33	20	1	1	1	1	4
	21	М / М	33	13	0	1	1	0	2
	22	М / М	53	12	2	1	0	1	4

Примечание. TDS (total DMN score) — сумма баллов, полученных при оценке активности отдельных компонентов СПРРМ: левой и правой ангулярных извилин, медиальной префронтальной коры, задней части поясной извилины.

Note. TDS (total DMN score) is the sum of scores obtained by evaluating the activity of individual components of the DMN: left and right angular gyrus, medial prefrontal cortex, posterior cingulate gyrus.

Можно предполагать, что в связи с прогрессированием признаков сознательной деятельности повышается и степень нейронной активности в зонах СПРРМ. Выявленная закономерность согласуется со сложившимися представлениями о ХНС. Случаи регистрации сигнала от зон, входящих в СПРРМ, у пациентов в ВС могут привести к дополнительной детальной клинической и инструментальной диагностике наличия признаков сознательной деятельности, т.к. это указывает на несостоятельность осмотра вследствие возможных сенсорных дефицитов пациента [20, 39–41].

Полученные данные об умеренном снижении сигнала от зон, входящих в СПРРМ, у пациентов в СМС согласуются с результатами, опубликованными в работах зарубежных авторов [42, 43]. Описано снижение (но не отсутствие) сигнала от зон СПРРМ во время глубокого сна и седации [44–49]. В других состояниях нарушенного сознания, таких как анестезия, генерализованный эпилептический приступ или сомнамбулизм, также наблюдается сниженный сигнал от СПРРМ [50, 51]. Следует учитывать, что все эти состояния сопровождаются изменением уровня бодрствования.

Изучено влияние кетамина на активность различных зон головного мозга [52–55]. Кетамин, как известно, угнетает осознанность при сохранении уровня бодрствования у здоровых добровольцев. По результатам проведенных работ было выявлено, что кетамин угнетает ассоциативные зоны коры и таламус, который переключает сенсорные импульсы из ретикулярной активирующей системы на кору больших полушарий и одновременно стимулирует структуры лимбической системы (которая вовлечена в осознание ощущений), включая гиппокамп. Функциональная дезорганизация неспецифических связей (диссоциативная анестезия), которая возникает в среднем мозге и таламусе, приводит к значительному снижению активности сигнала в зонах, входящих в СПРРМ, и, как следствие, происходит угнетение осознанности при сохранении уровня бодрствования. Данное состояние проявляется тем, что пациент кажется бодрствующим, однако он арективен и не способен анализировать входящие сенсорные стимулы. Таким образом, нарушение восприятия и анализа входящей информации при кетаминовой анестезии схоже с таковым при ХНС не только по клиническим признакам, но и по характеру нейровизуализационных изменений.

Заключение

Полученные нами результаты согласуются с данными исследований, демонстрирующих, что зоны СПРРМ, вероятно, играют решающую роль в процессе сознательного восприятия. Из компонентов этой сети максимальную корреляцию с CRS-R, отражающей наличие признаков сознательной деятельности, имели задняя часть поясной извилины и правая ангулярная извилина. Наши результаты также могут означать, что пациенты с минимальным уровнем сознатель-

ной деятельности должны обладать минимальным уровнем активности сразу нескольких зон, на что указывает интегративная оценка СПРРМ с помощью TDS, т.е. обладать достаточной функциональной целостностью для поддержания такого сложного процесса, каким является сознание. Однако следует оставаться осторожными в интерпретации функционального значения СПРРМ: во-первых, из-за гетерогенности структурного повреждения головного мозга у пациентов с травматической этиологией ХНС, во-вторых, из-за небольшой выборки пациентов, вошедших в исследование.

Список источников / References

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А. и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14(1): 5–16.
Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznyuk I.A. et al. Russian workgroup on chronic disorders of consciousness. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020; 14(1): 5–16. (In Russ.)
DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1
2. Бакулин И.С., Кремнева Е.И., Кузнецов А.В. и др. Хронические нарушения сознания. Под ред. М.А. Пирадова. М., 2020. 288 с.
Bakulin I.S., Kremneva E.I., Kuznetsov A.V. et al. Chronic disorders of consciousness. Ed. M.A. Piradov. Moscow, 2020. 288 p. (In Russ.)
3. von Wild K., Laureys S.T., Gerstenbrand F. et al. The vegetative state — a syndrome in search of a name. *J. Med. Life*. 2012; 5(1): 3–15.
4. Кондратьева Е.А., Авдунина И.А., Кондратьев А.Н. и др. Определение признаков сознания и прогнозирование исхода у пациентов в вегетативном состоянии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016; 71(4): 273–280.
Kondratyeva E.A., Avdunina I.A., Kondratyev A.N. et al. Vegetative state: difficulty in identifying consciousness and predicting outcome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 71(4): 273–280. (In Russ.)
DOI: 10.15690/vramn728
5. Cairns H. Head injuries in motor-cyclists the importance of the crash helmet. *Br. Med. J.* 1941; 2(4213): 465–471.
DOI: 10.1136/bmj.2.4213.465
6. Thibaut A., Bodien Y.G., Laureys S., Giacino J.T. Minimally conscious state “plus”: diagnostic criteria and relation to functional recovery. *J. Neurol.* 2020; 267(5): 1245–1254.
DOI: 10.1007/s00415-019-09628
7. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2018; 99(9): 1699–1709.
DOI: 10.1016/j.apmr.2018.07.001
8. Wade D.T. How often is the diagnosis of the permanent vegetative state incorrect? A review of the evidence. *Eur. J. Neurol.* 2018; 25(4):619–625.
DOI: 10.1111/ene.13572
9. Iazeva E.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A. et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj.* 2018; 33(2): 218–225.
DOI: 10.1080/02699052.2018.1539248
10. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Селиверстов Ю.А. и др. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя. *Неврологический журнал*. 2016; 21(1): 4–12.
Piradov M.A., Suponeva N.A., Seliverstov Yu.A. et al. The opportunities of modern imaging methods in the study of spontaneous brain activity in state. *Neurologicheskiy Zhurnal*. 2016; 21(1): 4–12.
DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-4-12
11. Salvador R., Suckling J., Coleman M.R. et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb. Cortex*. 2005; 15(9): 1332–1342.
DOI: 10.1093/cercor/bhi016
12. Baars B.J., Banks W.P., Newman J.B. (eds.) Essential sources in the scientific study of consciousness. Cambridge, 2003. 1192 p.
13. Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006; 313(5792): 1402.
DOI: 10.1126/science.1130197
14. Beckmann C.F., DeLuca M., Devlin J.T. et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2005; 360(1457): 1001–1013.
DOI: 10.1098/rstb.2005.1634
15. Biswal B., Zerrin Yetkin F., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 1995; 34(4): 537–541.
DOI: 10.1002/mrm.1910340409
16. Blumenfeld H. Neuroanatomical basis of consciousness. Elsevier; 2016.
DOI: 10.1016/B978-0-12-800948-2.00001-7
17. Crick F.C., Koch C. What is the function of the claustrum? *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2005; 360(1458): 1271–1279.
DOI: 10.1098/rstb.2005.1661
18. Dreher J., Grafman J. The roles of the cerebellum and basal ganglia in timing and error prediction. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 16(8): 1609–1619.
DOI: 10.1046/j.1460-9568.2002.02212.x
19. van Erp W.S., Lavrijsen J.C.M., van de Laar F.A. et al. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21(11): 1361–1368.
DOI: 10.1111/ene.12483
20. Medina J.P., Nigri A., Stanziano M. et al. Resting-state fMRI in chronic patients with disorders of consciousness: the role of lower-order networks for clinical assessment. *Brain Sci.* 2022; 12(3): 355.
DOI: 10.3390/brainsci12030355
21. Damoiseaux J.S., Beckmann C.F., Sanz Arigita E.J. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb. Cortex*. 2007; 18(8): 1856–1864. DOI: 10.1093/cercor/bhm207
22. Fransson P., Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*. 2008; 42(3): 1178–1184.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.059
23. Giacino J., Kalmir K. Diagnostic and prognostic guidelines for the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychol. Rehabil.* 2005; 15(3–4): 166–174.
DOI: 10.1080/09602010443000498
24. Demertzi A., Soddu A., Laureys S. Consciousness supporting networks. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; 23(2): 239–244.
DOI: 10.1016/j.conb.2012.12.003
25. Vincent J.L., Kahn I., Snyder A.Z. et al. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 2008; 100(6): 3328–3342.
DOI: 10.1152/jn.90355.2008
26. Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Schabus M. et al. Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J. Cogn. Neurosci.* 2011; 23(3): 570–578.
DOI: 10.1162/jocn.2010.21488
27. Heuvel M.P. van den, Pol H.E.H. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010; 20(8): 519–534.
DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
28. Honey C.J., Sporns O., Cammoun L. et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106(6): 2035–2040. DOI: 10.1073/pnas.0811168106
29. Schiff N.D. Modeling the minimally conscious state: measurements of brain function and therapeutic possibilities. *Prog. Brain Res.* 2005; 150: 473–610. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50033-5

30. Monti M.M., Schnakers C. To fMRI or not to fMRI? A flowchart translating guidelines for management of patients with disorders of consciousness into routine practice. *PsyArXiv*. 3 May 2021. DOI:10.31234/osf.io/cvx65
31. Piradov M.A., Suponeva N.A., Ryabinkina Y.V. et al. Study of chronic post-comatose states: on the way to understanding the phenomenon of consciousness. Advances in cognitive research, artificial intelligence and neuroinformatics. In: Proceedings of the 9th International Conference on Cognitive Sciences, INTERCOGNOSCI-2020. Moscow, 2020: 523–532. (In Russ.) DOI: 10.1007/978-3-030-71637-0_60
32. Edlow B.L. Covert consciousness: searching for volitional brain activity in the unresponsive. *Curr. Biol.* 2018; 28(23): R1345–R1348. DOI: 10.1016/j.cub.2018.10.022
33. Gębska-Kośla K., Głański A., Sabiniewicz M. et al. The use of functional magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of patients with disorders of consciousness: a case report. *Pol. J. Radiol.* 2020; 85: e118–e124. DOI: 10.5114/pjr.2020.93664
34. Thomson H. Hidden consciousness. *New Scientist*. 2019; 242(3236): 38–42.
35. Cruse D., Owen A.M. Consciousness revealed: new insights into the vegetative and minimally conscious states. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23(6): 656–660. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833fd4e7
36. Petrenko V.F., Mitina O.V., Suprun A.P. Conscious and unconscious cognition in psychosemantics. *Psychology. Journal of Higher School of Economics*. 2021; 18(4): 930–943. DOI: 10.17323/1813-8918-2021-4-930-943
37. Sontheimer A., Pontier B., Claise B. et al. Disrupted pallido-thalamo-cortical functional connectivity in chronic disorders of consciousness. *Brain Sci.* 2021; 11(3): 356. DOI: 10.3390/brainsci11030356
38. Northoff G., Lamme V. Neural signs and mechanisms of consciousness: is there a potential convergence of theories of consciousness in sight? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020; 118: 568–587. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.019
39. Qin P., Di H., Liu Y. et al. Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness. *Human Brain Mapp.* 2010; 31(12): 1993–2002. DOI: 10.1002/hbm.20989
40. Shea N., Bayne T. The vegetative state and the science of consciousness. *Br. J. Philos. Sci.* 2020; 61(3): 459–484. DOI: 10.1093/bjps/axp046
41. Aubinet C., Larroque S.K., Heine L. et al. Clinical subcategorization of minimally conscious state according to resting functional connectivity. *Human Brain Mapp.* 2018; 39(11): 4519–4532. DOI: 10.1002/hbm.24303
42. Sanz L.R.D., Thibaut A., Edlow B.L. et al. Update on neuroimaging in disorders of consciousness. *Curr. Opin. Neurol.* 2021; 34(4): 488–496. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000951
43. López-González A., Panda R., Ponce-Alvarez A. et al. Loss of consciousness reduces the stability of brain hubs and the heterogeneity of brain dynamics. *Commun. Biol.* 2021; 4(1): 1–15. DOI: 10.1038/s42003-021-02537-9
44. Horowitz S.G., Braun A.R., Carr W.S. et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106(27): 11376–11381. DOI: 10.1073/pnas.0901435106
45. Hong C.C.H., Fallon J.H., Friston K.J. fMRI evidence for default mode network deactivation associated with rapid eye movements in sleep. *Brain Sci.* 2021; 11(11): 1528. DOI: 10.3390/brainsci11111528
46. Larson-Prior L.J., Zempel J.M., Nolan T.S. et al. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106(11): 4489–4494. DOI: 10.1073/pnas.0900924106
47. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn. Sci.* 2005; 9(12): 556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010
48. Scheidegger M., Walter M., Lehmann M. et al. Ketamine decreases resting state functional network connectivity in healthy subjects: implications for antidepressant drug action. *PLoS One.* 2012; 7(9): e44799. DOI: 10.1371/journal.pone.0044799
49. Sarasso S., Boly M., Napolitani M. et al. Consciousness and complexity during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine. *Curr. Biol.* 2015; 25(23): 3099–3105. DOI: 10.1016/j.cub.2015.10.014
50. Piorecky M., Koudelka V., Miletinova E. et al. Simultaneous fMRI-EEG-based characterisation of NREM parasomnia disease: methods and limitations. *Diagnostics.* 2020; 10(12): 1087. DOI: 10.3390/diagnostics10121087
51. Krauzlis R.J., Lovejoy L.P., Zénon A. Superior colliculus and visual spatial attention. *Annu. Rev. Neurosci.* 2013; 36: 165–182. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062012-170249
52. Adhikari B., Deckert J., Hipp J. et al. T150. Evaluating the effects of ketamine and midazolam using enigma resting state fMRI pipeline. *Biol. Psychiatry.* 2019; 85(10): S187. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.03.473
53. Scheidegger M., Walter M., Lehmann M. et al. Ketamine decreases resting state functional network connectivity in healthy subjects: implications for antidepressant drug action. *PLoS One.* 2012; 7(9): e44799. DOI: 10.1371/journal.pone.0044799
54. Forsyth A.E.M., McMillan R., Dukart J. et al. Effects of ketamine and midazolam on simultaneous EEG/fMRI data during working memory processes. *Brain Topogr.* 2021; 34(6): 863–880. DOI: 10.1007/s10548-021-00876-8
55. Mueller F., Musso F., London M. et al. Pharmacological fMRI: effects of subanesthetic ketamine on resting-state functional connectivity in the default mode network, salience network, dorsal attention network and executive control network. *NeuroImage Clin.* 2018; 19: 745–757. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.05.037

Информация об авторах

Легостаева Людмила Александровна — к.м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9396-6687>
Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., с.н.с. отд. нейровизуализации ФГБНУ НЦН ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>
Синицын Дмитрий Олегович — к.ф.-м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>
Язева Елизавета Григорьевна — врач-невролог отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0382-7719>
Сергеев Дмитрий Владимирович — к.м.н., врач-невролог отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9130-1292>
Пойдашева Александра Георгиевна — м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
Бакулин Илья Сергеевич — к.м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
Лагода Дмитрий Юрьевич — м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
Сергеева Анастасия Николаевна — к.м.н., н.с. отд. нейровизуализации ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2481-4565>
Морозова Софья Николаевна — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>
Рябинкина Юлия Валерьевна — д.м.н., зав. отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8576-9983>
Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., зав. отд. нейровизуализации ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
Супонева Наталья Александровна — член-корреспондент РАН, профессор РАН, д.м.н., г.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
Пирадов Михаил Александрович — академик РАН, профессор, д.м.н., директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Вклад авторов. Создание концепции исследования: *Пирадов М.А., Супонева Н.А., Легостаева Л.А., Кремнева Е.И.* Курирование данных: *Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Кремнева Е.И., Сергеева А.Н.* Анализ данных: *Легостаева Л.А., Кремнева Е.И., Синицын Д.О.* Поиск финансирования: *Пирадов М.А., Супонева Н.А.* Проведение исследования: *Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Кремнева Е.И., Сергеева А.Н., Морозова С.Н.* Разработка методологии: *Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Кремнева Е.И., Сергеева А.Н., Сергеев Д.В.* Руководство научно-исследовательской работой: *Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., Кротенкова М.В.* Программное обеспечение: *Синицын Д.О., Кремнева Е.И.* Валидация: *Язева Е.Г., Сергеев Д.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода Д.Ю.* Визуализация и представление данных: *Легостаева Л.А., Кремнева Е.И., Синицын Д.О.* Подготовка черновика рукописи: *Легостаева Л.А., Кремнева Е.И., Синицын Д.О.* Доработка и редактирование рукописи: *Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Кремнева Е.И., Сергеев Д.В., Синицын Д.О., Супонева Н.А.* Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Liudmila A. Legostaeva — Cand. Sci. (Med.), researcher, Neurorehabilitation department with TMS group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9396-6687>
Elena I. Kremneva — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Radiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>
Dmitry O. Sinityn — Cand. Sci. (Phys.-Math.), researcher, Neurorehabilitation department with TMS group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>
Elizaveta G. Iazeva — neurologist, Intensive care unit, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0382-7719>
Dmitry V. Sergeev — Cand. Sci. (Med.), neurologist, Neurorehabilitation department with TMS group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9130-1292>
Alexandra G. Poydasheva — junior researcher, Neurorehabilitation department with TMS group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
Ilya S. Bakulin — Cand. Sci. (Med.), researcher, Neurorehabilitation department with TMS group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
Dmitry Yu. Lagoda — junior researcher, Neurorehabilitation department with TMS group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
Anastasia N. Sergeeva — Cand. Sci. (Med.), researcher, Radiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2481-4565>
Sofya N. Morozova — Cand. Sci. (Med.), researcher, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>
Yulia V. Ryabinkina — D. Sci. (Med.), Head, Intensive care unit department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8576-9983>
Marina V. Krotenkova — D. Sci. (Med.), Head, Radiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
Natalia A. Suponeva — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Neurorehabilitation department with TMS group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
Michail A. Piradov — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Author contribution. Creation of the research concept: *Piradov M.A., Suponeva N.A., Legostaeva L.A., Kremneva E.I.* Data curation: *Legostaeva L.A., Iazeva E.G., Kremneva E.I., Sergeeva A.N.* Data analysis: *Legostaeva L.A., Kremneva E.I., Sinityn D.O.* Search for funding: *Piradov M.A., Suponeva N.A.* Conducting the study: *Legostaeva L.A., Iazeva E.G., Kremneva E.I., Sergeeva A.N., Morozova S.N.* Methodology development: *Legostaeva L.A., Iazeva E.G., Kremneva E.I., Sergeeva A.N., Sergeev D.V.* Research work management: *Piradov M.A., Suponeva N.A., Ryabinkina Yu.V., Krotenkova M.V.* Software: *Sinityn D.O., Kremneva E.I.* Validation: *Iazeva E.G., Sergeev D.V., Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Lagoda D.Yu.* Visualization and presentation of data: *Legostaeva L.A., Kremneva E.I., Sinityn D.O.* Drafting of the manuscript: *Legostaeva L.A., Kremneva E.I., Sinityn D.O.* Finalization and editing of the manuscript: *Legostaeva L.A., Iazeva E.G., Kremneva E.I., Sergeev D.V., Sinityn D.O., Suponeva N.A.* 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.

Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии

Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева, Б.М. Ахметзянов,
М.М. Цыпуштанова, А.Г. Макарова, В.В. Трубицына, М.В. Кротенкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Церебральная микроангиопатия (ЦМА), или болезнь мелких сосудов, ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является главной причиной сосудистых и смешанных с дегенерацией когнитивных расстройств (КР). Установленные нами ранее микроструктурные предикторы КР (аксиальная диффузия в перивентрикулярном неизменённом белом веществе задних отделов левой лобной доли, среднем отделе правой поясной извилины и заднесреднем отделе мозолистого тела) позволяют рассчитывать интегративный показатель, превышение порогового значения которого указывает на наличие КР. Возможность использования этого показателя в диагностике КР при ЦМА может быть подтверждена участием ведущих механизмов ЦМА в повреждении стратегических для КР зон мозга.

Цель работы — уточнить связь установленных микроструктурных предикторов КР при ЦМА с МРТ-показателями, соответствующими основным механизмам ЦМА.

Материалы и методы. Пациентам ($n = 74$; из них 48 женщин, средний возраст $60,6 \pm 6,9$ года) с ЦМА и КР разной тяжести были проведены фазово-контрастная МРТ и повоксельная МРТ-морфометрия (3 Тл) с оценкой показателей артериального и венозного кровотока, ликворотока, атрофии.

Результаты. Установленные микроструктурные предикторы КР имеют взаимосвязи с показателями артериального и венозного кровотока и атрофии. Модели линейной регрессии позволяют прогнозировать значения предикторов КР при ЦМА на основании повышения индекса артериальной пульсации, ликворотока на уровне водопровода, площади водопровода и объёма боковых желудочков при снижении кровотока в верхнем сагиттальном синусе и общего артериального кровотока.

Заключение. Возможность расчёта значений микроструктурных предикторов КР по МРТ-показателям основных механизмов ЦМА указывает на правомерность использования интегративного показателя микроструктурных предикторов КР в качестве инструмента диагностики КР при ЦМА.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия; болезнь мелких сосудов; фазово-контрастная МРТ; ликвороток; кровоток; когнитивные расстройства; диагностические маркеры

Благодарность. Авторы выражают благодарность Olivier Baledent (University of Picardie Jules Verne, France) за предоставленное программное обеспечение (BioFlow Image) и консультативную помощь в постпроцессинге полученных данных при фазово-контрастной МРТ пациентов с ЦМА.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00183; <https://rscf.ru/project/22-15-00183>.

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: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И., Ахметзянов Б.М., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Кротенкова М.В. Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 25–35.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.3>

Поступила 12.05.2022 / Одобрена после рецензирования 20.05.2022 / Принята в печать 23.05.2022

Relations of impaired blood flow and cerebrospinal fluid flow with damage of strategic for cognitive impairment brain regions in cerebral small vessel disease

Larisa A. Dobrynina, Zukhra Sh. Gadzhieva, Kamila V. Shamtieva, Elena I. Kremneva, Bulat M. Akhmetzyanov, Maria M. Tsyushtanova, Angelina G. Makarova, Viktoria V. Trubitsyna, Marina V. Krotchenkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cerebral small vessel disease (CSVD), associated with age and vascular risk factors, as well as the main cause of vascular and degenerative mixed cognitive impairment (CI). Previously established microstructural predictors of CI (axial diffusion in normal-appearing periventricular white matter of the posterior left frontal lobe, the right midcingulate cortex, and the middle posterior part of the corpus callosum) can be used to calculate an integrative factor, exceeding the threshold value for which indicates the presence of CI. The use of this factor in the diagnosis of CI in CSVD is supported by the fact that leading mechanisms of CSVD are involved in the damage to areas of the brain that are strategic for CI.

The aim of this study was to clarify the link between the known microstructural predictors of CI in CSVD and MRI findings that correspond to the main mechanisms of CSVD.

Materials and methods. Patients ($n = 74$; including 48 women; average age 60.6 ± 6.9 years) with CSVD and CI of varying severity underwent phase-contrast MRI and voxel-based morphometry (3T) to assess arterial, venous and CSF flow, as well as atrophy.

Results. The established microstructural predictors of CI correlated with measures of arterial and venous blood flow, as well as atrophy. Linear regression models allow us to estimate cognitive impairment (CI) predictors in cerebral small vessel disease (CSVD), based on increased arterial velocity pulse index, CSF flow at the level of the cerebral aqueduct, cerebral aqueduct area and lateral ventricles volume, when there is reduced blood flow in the superior sagittal sinus and the overall arterial blood flow.

Conclusion. The ability to calculate microstructural predictors of CI due to CSVD, based on MRI findings, indicates the validity of using an integrative measure of microstructural predictors of CI as a diagnostic tool of CI in CSVD.

Keywords: cerebral small vessel disease; phase-contrast MRI; cerebrospinal fluid flow; blood flow; cognitive impairment; diagnostic markers

Acknowledgements. The authors are grateful to Olivier Baledent (University of Picardie Jules Verne, France) for providing the software (BioFlow Image) and consulting assistance in post-processing of the data obtained from phase-contrast MRI of patients with CSVD.

Source of funding. The study was performed with the support of Russian Research Fund grant No. 22-15-00183; <https://rscf.ru/project/22-15-00183>.

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: dobrla@mail.ru. Dobrynina L.A.

For citation: Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Shamtieva K.V., Kremneva E.I., Akhmetzyanov B.M., Tsyushtanova M.M., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Krotchenkova M.V. [Relations of impaired blood flow and cerebrospinal fluid flow with damage of strategic for cognitive impairment brain regions in cerebral small vessel disease]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2022; 16(2): 25–35. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.3>

Received 12.05.2022 / Approved after peer review 20.05.2022 / Accepted 23.05.2022

Введение

Церебральная микроангиопатия (ЦМА)/болезнь мелких сосудов, ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является главной причиной сосудистых и смешанных с дегенерацией когнитивных расстройств (КР) [1–6]. Диагностика ЦМА основывается на наличии МРТ-признаков поражения вещества головного мозга — острых и подострых малых субкортикальных инфарктов, гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), лакун, расширенных периваскулярных пространств, микрокровоизлияний и атрофии, не связанной с очаговым поражением (STRIVE, 2013) [7]. Ишемия вследствие прогрессирующего артериолосклероза является ведущим механизмом развития КР, а также ГИБВ на МРТ-снимках в режиме T2/FLAIR [7–10]. Однако в значительном числе

случаев выраженность поражения белого вещества не совпадает с тяжестью КР [11, 12]. Кроме того, медленный темп нарастания КР и ГИБВ не позволяют использовать МРТ-изменения и оценку нейропсихологического статуса для динамического наблюдения за пациентами [13–15]. В связи с этим поиск инструментальных эквивалентов КР является крайне важной задачей как для клинических исследований, так и для реальной практики наблюдения за пациентами.

Диффузионно-тензорная МРТ оценки визуально неизменённого белого вещества (НИБВ) показала значимые преимущества над макроструктурными МРТ-признаками ЦМА в характеристике тяжести заболевания [11, 12]. Установлена связь показателей диффузионно-тензорной МРТ с поражением определённых доменов когнитивных функ-

ций, значениями Монреальской шкалы оценки когнитивных функций [16–19].

Данные об использовании микроструктурных изменений в мозге в качестве эквивалента КР при ЦМА пока крайне ограничены. Установлена возможность оценки нарастания тяжести КР при динамическом наблюдении пациентов по коэффициенту суррогатной меры тяжести ЦМА на основе автоматической сегментации диффузионно-тензорной МРТ [20, 21]. Ранее нами для поиска микроструктурных эквивалентов тяжести КР был использован анализ значений разных метрик диффузионно-тензорной МРТ в стратегических для КР зонах мозга [22, 23]. Выбор областей исследования основывался на подтверждении их значения для КР при клинических и морфологических исследованиях ЦМА и особенностях кровоснабжения белого вещества [24, 25]. Проведённое исследование позволило установить микроструктурные предикторы КР при ЦМА — аксиальную диффузию в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли, в среднем отделе правой поясной извилины и в заднесреднем отделе мозолистого тела и пороговое значение рассчитываемого по их значениям интегративного показателя тяжести КР при ЦМА [22, 23]. Доступность данного инструмента оценки тяжести КР является крайне важной как для клинических исследований, так и для реальной клинической практики наблюдения за пациентами.

Настоящее исследование направлено на уточнение возможности использования установленных микроструктурных предикторов ЦМА и рассчитываемого на их основе интегративного показателя для диагностики КР. Подтверждением этого может быть участие в повреждении стратегических для КР зон мозга основных патогенетических механизмов развития ЦМА — изменений артериального и венозного кровотока, жёсткости артерий, ликворотока, атрофии. Значение нарушений данных процессов в развитии ЦМА было многократно подтверждено морфологическими [26, 27], экспериментальными [28, 29] и МРТ-исследованиями [3, 22, 30–32].

Цель работы — уточнить связь установленных микроструктурных предикторов КР при ЦМА с МРТ-показателями, соответствующими основным механизмам ЦМА.

Материалы и методы

В исследование включены 74 пациента в возрасте 46–70 лет с ЦМА, диагностированной в соответствии с МРТ-критериями STRIVE [7], и с когнитивными жалобами. Пациенты с ГИБВ стадии Fazecas I включались в исследование при наличии артериальной гипертензии (АГ) 2 и 3 степени и/или ≥ 1 лакунарного инфаркта.

Критерии невключения в исследование:

- тяжёлая деменция [33, 34];
- изолированные амнестические КР вследствие вероятной болезни Альцгеймера по критериям NIA-AA [35, 36];
- пациенты с малыми подкорковыми инфарктами/лакунами давностью < 3 мес;
- ЦМА вследствие другой самостоятельной причины (генетическая, воспалительная, тромбофилическая, тяжёлая мигрень в анамнезе);
- атеросклеротический стеноз экстра- или интракраниальных артерий > 50%;

- тяжёлая соматическая патология — кардиальная (фракция выброса < 50%), эндокринная (сахарный диабет 1-го или 2-го типа с тяжёлыми сосудистыми осложнениями), декомпенсация заболеваний щитовидной железы, болезни почек (хроническая почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин);
- неконтролируемая АГ [37];
- противопоказания к МРТ-исследованию.

Группу контроля составили добровольцы, сопоставимые по возрасту и полу, без МРТ-признаков поражения головного мозга и когнитивных жалоб.

В соответствии с вышеуказанными критериями в исследование включены 74 пациента (из них 48 женщин; средний возраст $60,7 \pm 6,9$ года) и 18 добровольцев (из них 12 женщин; средний возраст $57,8 \pm 5,9$ года). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2-3/16 от 27.01.2016). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех участников исследования оценивали наличие классических сосудистых факторов риска: АГ, гиперхолестеринемии, ожирения, сахарного диабета 2-го типа и курения.

Включённые в исследование пациенты с ЦМА и здоровые добровольцы были правшами. Тяжесть КР определяли по Монреальской шкале оценки когнитивных функций [33] и независимости в повседневной жизни [34]:

- ≥ 26 баллов и когнитивные жалобы — субъективные КР;
- < 26 баллов и независимость — умеренные КР;
- < 26 баллов и зависимость — деменция.

МРТ-исследование головного мозга проводили на магнитно-резонансном томографе «Siemens MAGNETOM Verio 3.0 Тл» («Siemens Medical Systems»). Стандартная МРТ включала режимы, необходимые для оценки МРТ-признаков ЦМА в соответствии с критериями STRIVE [7]:

- T2-взвешенные изображения (время повторения (time repetition, TR) 4000 мс; время эхо (time echo, TE) 118 мс, толщина среза 5 мм, межсрезовый интервал 1,5 мм; продолжительность 2 мин 2 с);
- 3D-FLAIR с изотропным вокселем ($1 \times 1 \times 1$ мм) в сагиттальной проекции с последующей реконструкцией изображений во всех 3 плоскостях (TR 6000 мс; TE 395 мс; продолжительность 7 мин 12 с);
- 3D-T1-MPR в сагиттальной проекции для получения изотропных анатомических данных (TR 1900 мс; TE 2,5 мс; толщина среза 1 мм; межсрезовый интервал 1 мм; продолжительность 4 мин 16 с);
- диффузионно-взвешенные изображения в аксиальной проекции (TR 6600 мс; TE 100 мс; 25 срезов; толщина среза 4 мм; 2 b-фактора = 0 и 1000 с/мм²; 3 направления диффузии; продолжительность 2 мин 4 с);
- изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости, в аксиальной проекции с получением 88 аксиальных срезов фазовых и магнитудных изображений с толщиной среза 1,2 мм (TR 28 мс; TE 20 мс; толщина среза 1,2 мм; продолжительность 8 мин 12 с).

Фазово-контрастная МРТ использовалась для оценки кровотока, ликворотока и площади водопровода [31, 32, 38–40]. Сбор данных проводился синхронно с сердечным циклом при использовании датчика периферического пульса. Сердечный цикл охватывался за 32 кадра. Пара-

метры сканирования: TR 28,7 мс, TE 8 мс, толщина среза 5 мм; поле обзора 101 × 135 мм; матрица 256 × 192 пикселей; число возбуждений 1; значение скорости кодирования для ликвотока — 5–20 см/с, для кровотока — 60–80 см/с. Плоскость среза была ориентирована строго перпендикулярно направлению кровотока во внутренних сонных и позвоночных артериях, направлению тока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на уровне водопровода мозга, а также перпендикулярно кровотоку в прямом и верхнем сагиттальном синусах. Изображения обрабатывали с помощью программы «Bio Flow Image» («Flow Analysis Software»; <http://tidam.fr>), позволяющей сегментировать и количественно оценивать кровотоки и ликворотоки.

Рассчитывали следующие параметры:

- общий артериальный кровоток во внутренних сонных и позвоночных артериях, мл/мин;
- кровотока по верхнему сагиттальному синусу, мл/мин;
- кровотока по прямому синусу, мл/мин;
- ликворотока на уровне водопровода, мм³/с;
- индекс артериальной пульсации по формуле: $P_i = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$, где V_{max} , V_{min} , V_{mean} — максимальное, минимальное, среднее значения артериального кровотока в течение сердечного цикла соответственно;
- площадь водопровода мозга, мм².

Повоксельную МРТ-морфометрию [41] использовали для расчёта объёмов мозга, ЦСЖ, белого и серого вещества, боковых желудочков.

Процедура обработки T1-взвешенных изображений с помощью пакета SPM 12¹ на базе программы «MATLAB R2016a (9.0.0.341360)» включала предварительную корегистрацию изображений с 3D-FLAIR-изображениями, сегментацию структурных изображений на серое, белое вещество и ЦСЖ с последующей коррекцией изображений серого и белого вещества с учётом наличия ГИБВ в основной группе (для этого использовались маски ГИБВ, полученные при обработке 3D-FLAIR-изображений).

Далее применялся алгоритм DARTEL для создания общего шаблона серого и белого вещества всех обследованных (основная и контрольная группа), нормализованного в стереотаксическом MNI-пространстве (Montreal Neurological Institute template), с последующей нормализацией, модуляцией для возможности сравнения объёмов между группами и сглаживанием индивидуальных файлов серого и белого вещества. Общий объём серого вещества и пространства ЦСЖ рассчитывали при помощи скрипта на базе «MATLAB R2016a (9.0.0.341360)» с использованием утилиты `get_totals Ged Ridgway`². Для расчёта объёма ГИБВ 3D-FLAIR-изображения приводили к единому стереотаксическому пространству MNI в программе «SPM12»³. Далее последовательно сегментировали ГИБВ в программе «LST» [42], проверяли правильность сегментации и при необходимости корректировали её вручную в программе «ITK-SNAP»⁴, после чего в этой же программе рассчитывали объём ГИБВ всего головного мозга. Полученные данные сохраняли в качестве бинарной маски, с учётом которой в последующем создавалась маска НИБВ.

¹ URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>

² URL: http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m

³ URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

⁴ URL: <http://itksnap.org>

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения «IBM SPSS v. 23.0» и «R v. 3.4.3». Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для количественных переменных — среднее и стандартное отклонение. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Качественные показатели по уровням группирующих переменных оценивали при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Значения количественных показателей сравнивали при помощи t -критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи количественных показателей использовали корреляционный анализ Пирсона. Для уточнения связи многих признаков применяли метод многофакторного статистического анализа — линейный регрессионный анализ.

Результаты

Характеристика исследуемых пациентов с ЦМА и контроля представлена в табл. 1. Сопоставление факторов сосудистого риска пациентов ЦМА и контроля показало их различия только в отношении более тяжёлого течения АГ у первых. Структура КР была представлена деменцией — у 12 (16,2%), умеренные КР — у 33 (44,6%) и субъективные КР — у 29 (39,2%) пациентов. Облигатным МРТ-признаком была ГИБВ, у большинства (74,4%) стадии Fazekas 2 и 3 и расширенные периваскулярные пространства. Данные признаки в большинстве случаев комбинировались с другими МРТ-признаками ЦМА.

Ранее нами на данной группе пациентов оценка показателей диффузионно-тензорной МРТ в областях интереса позволила установить микроструктурные предикторы КР — аксиальную диффузию в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли, в среднем отделе правой поясной извилины и в заднесреднем отделе мозолистого тела [22, 23].

Для уточнения ведущих условий микроструктурного повреждения областей, прогнозирующих развитие КР, были оценены МРТ-показатели, отражающие основные звенья патогенеза ЦМА — артериальный и венозный кровотоки, ликворотоки и атрофию мозга (табл. 2), и рассчитана их связь со значениями микроструктурных предикторов КР (табл. 3).

Аксиальная диффузия в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли и заднесреднем отделе мозолистого тела имела статистически значимые прямые взаимосвязи с индексом артериальной пульсации, объёмом боковых желудочков, обратную — с общим артериальным кровотоком, кровотоком по прямому и верхнему сагиттальным синусам, общим объёмом серого вещества и отношением общего объёма серого вещества к общему объёму мозга; аксиальная диффузия в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли и среднем отделе правой поясной извилины имела прямую связь с ликворотоком на уровне водопровода и площадью водопровода мозга; все установленные микроструктурные предикторы — прямую связь с общим объёмом ЦСЖ.

Полученные взаимосвязи указывали на патогенетическую связь нарушений кровотока, ликворотока и атрофии с микроструктурным повреждением данных областей иссле-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЦМА и группы контроля, *n* (%)Table 1. Characteristics of patients with CSVD and the control group, *n* (%)

Показатель Parameter	ЦМА (<i>n</i> = 74) CSVD (<i>n</i> = 74)	Контроль (<i>n</i> = 18) Control (<i>n</i> = 18)	<i>p</i>
Пол женский Gender female	48 (64,8)	12 (66,6)	0,559
Возраст, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Age, years (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	60,7 ± 6,9	57,8 ± 5,9	0,084
Образование, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>) Education, years (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	14,3 ± 2,4	15,7 ± 2,2	0,136
АГ Arterial hypertension	60 (81,1)	7 (38,9)	< 0,001
Степень АГ Arterial hypertension grade			
1	7 (9,5)	4 (22,2)	
2	12 (16,2)	2 (11,1)	
3	41 (55,4)	1 (5,6)	
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	16 (21,6)	0	0,065
Гиперхолестеринемия (общий холестерин > 6,2 ммоль/л или приём статинов) Hypercholesterolemia (total cholesterol > 6.2 mmol/L or statin therapy)	34 (45,9)	6 (33,3)	0,128
Курение Smoking	21 (28,4)	6 (33,3)	0,559
Ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м ²) Obesity (body mass index > 30 kg/m ²)	27 (36,5)	1 (5,6)	0,354
КР CI	74 (100%)	–	
субъективные КР subjective CI	29 (39,2)		
умеренные КР mild CI	33 (44,6)		
деменция dementia	12 (16,2)		
ГИБВ, шкала Fazekas WMH, Fazekas scale	74 (100)	–	
стадия 1 stage 1	19 (25,6)		
стадия 2 stage 2	23 (31,1)		
стадия 3 stage 3	32 (43,3)		
Объём ГИБВ, см ³ White matter hyperintensity volume, cm ³	22,963 ± 13,6		
Лакуны Lacunes	48,6	–	
Микрокровоизлияния Microbleeds	28 (37,8)	–	
Расширенные периваскулярные пространства Dilated perivascular spaces	74 (100)	–	

Таблица 2. МРТ-показатели кровотока, ликворотока и атрофии при ЦМА и в группе контроля ($M \pm SD$)Table 2. MRI findings of blood and CSF flow and atrophy in patients with CSVD and in the control group ($M \pm SD$)

Показатель Parameter	ЦМА ($n = 74$) CSVD ($n = 74$)	Контроль ($n = 18$) Control ($n = 18$)	p
Общий артериальный кровоток, мл/мин Total arterial blood flow, ml/min	506,86 \pm 128,25	566,22 \pm 127,8	0,144
Кровоток по прямому синусу, мл/мин Straight sinus venous blood flow, ml/min	86,15 \pm 23,29	99,39 \pm 18,93	0,046
Кровоток по верхнему сагитальному синусу, мл/мин Blood flow in the superior sagittal sinus, ml/min	241,85 \pm 59,95	285,94 \pm 62,21	0,038
Индекс артериальной пульсации Arterial pulsatility index	1,12 \pm 0,29	1,05 \pm 0,23	0,351
Ликвороток на уровне водопровода, мм ³ /с Aqueduct cerebrospinal fluid flow, mm ³ /sec	74,16 \pm 65,97	47,76 \pm 19,46	0,011
Площадь водопровода мозга, мм ² Surface area aqueduct, mm ²	8,18 \pm 3,28	6,47 \pm 1,09	0,093
Общий объём мозга, см ³ Total brain volume, cm ³	1009,91 \pm 113,57	1102,74 \pm 68,59	0,001
Объём боковых желудочков, см ³ Lateral ventricular volume, cm ³	39,92 \pm 24,64	19,79 \pm 9,42	0,001
Общий объём ЦСЖ, см ³ Total CSF volume, cm ³	497,01 \pm 112,93	390,32 \pm 82,15	0,001
Общий объём белого вещества, см ³ Total volume of white matter, cm ³	450,30 \pm 59,79	465,86 \pm 43,43	0,299
Общий объём серого вещества, см ³ Total volume of grey matter, cm ³	559,61 \pm 74,09	636,88 \pm 43,19	< 0,001
Общий объём белого вещества/общий объём мозга Total volume of white matter/total brain volume	0,446 \pm 0,037	0,422 \pm 0,024	0,009
Общий объём серого вещества/общий объём мозга Total volume of grey matter/total brain volume	0,554 \pm 0,037	0,577 \pm 0,024	0,009

дования и обосновывали уточнение наиболее важных условий их реализации. Для уточнения одновременных связей всех исследуемых МРТ-показателей кровотока, ликворотока и атрофии с микроструктурными предикторами был использован множественный линейный регрессионный анализ (табл. 4).

Нами получены модели, установившие приоритетное значение для формирования микроструктурных предикторов КР:

- аксиальной диффузии в заднесреднем отделе мозолистого тела — индекс артериальной пульсации и кровотока по верхнему сагитальному синусу ($R^2 = 0,454$);
- аксиальной диффузии в среднем отделе правой поясной извины — кровоток по верхнему сагитальному синусу и площадь водопровода мозга ($R^2 = 0,449$);
- аксиальной диффузии в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли — объём боковых желудочков, общий артериальный кровоток, ликвороток на уровне водопровода ($R^2 = 0,69$).

Обсуждение

Проведённое нами ранее на данной группе пациентов исследование с оценкой показателей диффузионно-тензорной МРТ в областях интереса стратегически значимых для развития КР позволило установить микроструктурные предикторы КР — аксиальную диффузию в перивентрикуляр-

ном НИБВ задних отделов левой лобной доли, в среднем отделе правой поясной извины и в заднесреднем отделе мозолистого тела, а моделирование на основе полученных данных дало возможность вывести расчетный интегративный показатель, соответствующий тяжести КР [22, 23]. Настоящее исследование показало значение в формировании микроструктурных предикторов КР изменений в основных механизмах ЦМА и подтвердило правомерность использования интегративного показателя микроструктурных предикторов КР в качестве инструмента диагностики КР при ЦМА.

Поскольку установленные микроструктурные предикторы КР относятся к одной модальности — аксиальной диффузии, характеризующей степень аксонального повреждения мозга [43, 44], можно сделать заключение об облигатности данных процессов для развития КР при ЦМА. Связанная с аксональным повреждением атрофия является одним из МРТ-признаков ЦМА. При этом она рассматривается не только как следствие ишемии, обусловленной артериоло-склерозом, но и как частая коморбидность ЦМА с болезнью Альцгеймера и другими нейродегенерациями [26, 27].

Мы обратили внимание на расположение предикторов в анатомической близости друг к другу и дну бокового желудочка. Это позволило предположить, что ведущее значение в аксональном повреждении зон предикторов КР имеет

Таблица 3. Взаимосвязи микроструктурных предикторов КР с показателями кровотока, ликворотока и атрофии (коэффициенты корреляций)
Table 3. Correlation between microstructural predictors of CI and blood flow, CSF flow and atrophy parameters (correlation coefficients)

Показатель Parameter	Аксиальная диффузия Axial diffusion		
	в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли in the periventricular normal- appearing white matter of the left posterior frontal lobe	в заднесреднем отделе мозолистого тела in the middle posterior corpus callosum	в среднем отделе правой попяной извилины in the right midcingulate cortex
Общий артериальный кровоток Total arterial blood flow	-0,451**	-0,406**	0,152
Кровоток по прямому синусу Straight sinus venous blood flow	-0,461**	-0,371**	0,222
Кровоток по верхнему сагитальному синусу Blood flow in the superior sagittal sinus	-0,317**	-0,415**	0,218
Индекс артериальной пульсации Arterial pulsatility index	0,313*	0,406**	0,030
Ликвороток на уровне водопровода Aqueduct cerebrospinal fluid flow	0,269*	0,073	0,234*
Площадь водопровода мозга Surface area aqueduct	0,237*	0,200	0,328**
Общий объём мозга Total brain volume	-0,189	-0,167	0,020
Объём боковых желудочков Lateral ventricular volume	0,580**	0,377**	0,135
Общий объём ЦСЖ Total CSF volume	0,570**	0,308**	0,221*
Общий объём белого вещества Total volume of white matter	0,013	-0,026	0,089
Общий объём серого вещества Total volume of grey matter	-0,294*	-0,230*	-0,038
Общий объём белого вещества/общий объём мозга Total volume of white matter/total brain volume	0,285	0,173	0,132
Общий объём серого вещества/общий объём мозг Total volume of grey matter/total brain volume	-0,285*	-0,173	-0,132

Примечание / Note. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

трансэндимарный выход ЦСЖ. Значение данного механизма в развитии ЦМА и формировании ГИБВ поддерживается многими исследователями [30, 45–47]. Нейропатологические исследования Y.S. Shim и соавт. (2015) показали, что повреждение внутренней стенки боковых желудочков и нейрофибрилярные клубки способны прогнозировать выраженность перивентрикулярной ГИБВ [45].

Наиболее вероятно, что трансудация ЦСЖ запускает процесс аксонального повреждения, подобно хорошо изученному при отеке мозга. Последнее представляет собой континуум аноксически-гипоксического повреждения, онкотической и проапоптической гибели миелинизированных аксонов, олигодендроцитов и астроцитов [48, 49]. Наиболее вероятно, что трансудация ЦСЖ является следствием повышения её давления, в том числе внутрижелудочкового, в определённые фазы сердечного цикла у пациентов ЦМА. Ранее нами на этой же группе пациентов было установлено значение в развитии у них КР повышений

индекса артериальной пульсации, свидетельствующего о снижении их комплаенса и ликворотока на уровне водопровода, указывающего на компенсаторное движение тока ЦСЖ, которое сопутствует сниженному комплаенсу сосудов мозга [31].

Установленная в ранних исследованиях связь данных показателей с ГИБВ, снижением кровотока в артериях и венах, а ликворотока на уровне водопровода — с площадью водопровода и объёмом боковых желудочков позволила сделать заключение о взаимобусловленности изменений кровотока и тока ЦСЖ, когда в условиях уменьшения артериального пульсового объёма и венозной гипертензии происходит затруднение движения ЦСЖ и повышение её давления в определённые фазы сердечного цикла по отношению к пиковой артериальной нагрузке, что может влиять на формирование атрофии и ГИБВ [31]. Для уточнения значения данного механизма в повреждении выделенных зон исследования были изучены корреляции микроструктурных пре-

Таблица 4. Связь МРТ-показателей кровотока, ликворотока и атрофии с микроструктурными предикторами КР (множественный линейный регрессионный анализ)**Table 4.** Link between MRI parameters of blood flow, CSF flow and atrophy, and microstructural predictors of CI (multiple linear regression analysis)

Показатель Parameter	B	p	R ²
Аксиальная диффузия в заднесреднем отделе мозолистого тела Axial diffusion in the middle posterior corpus callosum			0,454
индекс артериальной пульсации arterial velocity pulse index	$2,8 \times 10^{-4}$	0,025	
кровоток по верхнему сагиттальному синусу, мл/мин blood flow in the superior sagittal sinus, ml/min	$-1,4 \times 10^{-6}$	0,034	
константа constant	0,001	< 0,001	
Аксиальная диффузия в среднем отделе правой поясной извилины Axial diffusion in the right middle cingulate gyrus			0,449
кровоток по верхнему сагиттальному синусу, мл/мин blood flow in the superior sagittal sinus, ml/min	$1,5 \times 10^{-6}$	0,002	
площадь водопровода мозга, мм ² area of cerebral aqueduct, mm ²	$2,4 \times 10^{-5}$	0,008	
константа constant	0,001	< 0,001	
Аксиальная диффузия в перивентрикулярном неизменённом белом веществе задних отделов левой лобной доли Axial diffusion in the periventricular normal-appearing white mater of the left posterior frontal lobe			0,690
объём боковых желудочков, см ³ lateral ventricular volume, cm ³	$7,8 \times 10^{-6}$	< 0,001	
общий артериальный кровоток, мл/мин total arterial blood flow, ml/min	$-5,9 \times 10^{-7}$	0,005	
ликвороток на уровне водопровода, мм ³ /с CSF flow at the level of the cerebral aqueduct, mm ³ /sec	$-1,1 \times 10^{-6}$	0,040	
константа constant	0,002	< 0,001	

дикторов КР с показателями кровотока и тока ЦСЖ, различными показателями атрофии. Получены доказательства прямых корреляционных связей аксиальной диффузии в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли и заднесреднем отделе мозолистого тела с индексом артериальной пульсации, объёмом ГИБВ, её обратных связей — с общим артериальным кровотоком, кровотоком по прямому и верхнему сагиттальному синусу, прямых корреляционных связей аксиальной диффузии в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли и среднем отделе правой поясной извилины — с ликворотоком на уровне водопровода. Полученные взаимосвязи подтвердили ранее установленные условия развития КР у пациентов с ЦМА — дисбаланс кровотока и тока ЦСЖ. Подтверждением роли данного механизма в развитии аксональной дегенерации могут служить полученные связи аксиальной диффузии с объёмом боковых желудочков, площадью водопровода мозга, а не с объёмом всего мозга, его белого вещества и их нормализованного коэффициента WM/TV. Повышение аксиальной диффузии в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной доли и заднесреднем отделе мозолистого тела имело прямую корреляцию с объёмом серого вещества и его нормализованным коэффициентом GM/TV, что в соответствии с предполагаемыми

механизмами может быть обусловлено гибелью нейронов в условиях повышения давления ЦСЖ и отёка коры вследствие её особой чувствительности [48, 49]. Данные предположения косвенно подтверждаются выявленной связью аксиальной диффузии всех трёх выделенных стратегических зон для КР с объёмом ЦСЖ и результатами исследований об особой роли нарушений циркуляции ЦСЖ в развитии КР и дегенерации [50, 51]. Предположения совпадают с заключениями других исследований о значении в поражении мозолистого тела и перивентрикулярного белого вещества механизмов, отличных от поражения глубокого белого вещества [47, 52, 53], связи перивентрикулярной ГИБВ с дегенеративными процессами — повышением амилоида [54] и выраженностью нейрофибрилярных клубков [45]. Закономерности, наблюдаемые при корреляциях установленных микроструктурных предикторов с показателями кровотока, ликворотока и атрофии, просматривались и на полученных моделях множественной линейной регрессии. Обязательным для микроструктурного аксонального повреждения в стратегических зонах предикторов КР было снижение комплаенса сосудов. Последнее подтверждалось повышением индекса артериальной пульсации, давления в верхнем сагиттальном синусе и неизбежным для этих изменений увеличением ликворотока на уровне водопрово-

да и объёма боковых желудочков. Последние два признака характеризовали модель микроструктурного аксиального предиктора в перивентрикулярном НИБВ задних отделов левой лобной области, которая также включала снижение общего артериального кровотока. Поскольку модель для данного микроструктурного предиктора имела самую высокую значимость ($R^2 = 0,69$) и данная зона среди других установленных микроструктурных предикторов наиболее отдалена от боковых желудочков, можно предполагать, что вовлечение данной зоны является наиболее отдалённой точкой дисбаланса между кровотоком и ликворотоком, когда истощённость комплаенса сосудов и их неспособность компенсировать повышения ликворного давления в пиковые фазы сердечного цикла приводит не только к атрофии, но и, возможно, к компенсаторному снижению артериального кровотока по крупным сосудам.

Безусловно, снижение кровотока в крупных артериях является многофакторным процессом, связанным в том числе с прогрессирующим артериолосклерозом и гибелью белого

вещества. Однако можно предполагать и его компенсаторное снижение [45]. Данное предположение подтверждается тем фактом, что снижение артериального кровотока не прогнозирует прогрессирование ЦМА и КР, тогда как в совокупности с декомпенсированным ликворотоком и развивающейся внутренней гидроцефалией может приводить к аксональной гибели в стратегических зонах мозга для КР.

Таким образом, установленные связи микроструктурных предикторов КР с показателями основных патогенетических механизмов развития (кровотока, ликворотока и атрофии) у пациентов с ЦМА подтверждают возможность использования микроструктурных предикторов КР и рассчитываемого на их основе интегративного показателя в качестве инструмента диагностики КР. Последующие исследования необходимы для уточнения возможности использования данной инструментальной оценки КР при динамическом наблюдении за пациентами в ходе лечения и при разработке мер профилактики КР у пациентов с МРТ-признаками ЦМА.

Список источников / References

- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(9): 2672–2713.
DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496
- Deramecourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012; 78(14): 1043–1050.
DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e87f
- Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5): 483–497.
DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2673–2734.
DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Azarapazhooh M.R., Avan A., Cipriano L.E. et al. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(2): 148–156.
DOI: 10.1016/j.jalz.2017.07.755
- Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr. Opin. Neurol*. 2018; 31(1): 36–43.
DOI: 10.1097/WCO.0000000000000513
- 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
- Schmidt R., Berghold A., Jokinen H. et al. White matter lesion progression in LADIS: frequency, clinical effects, and sample size calculations. *Stroke*. 2012; 43(10): 2643–2647.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.662593
- Pantoni L., Fierini F., Poggesi A., LADIS Study Group. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2015; 15(Suppl 1): 10–16.
DOI: 10.1111/ggi.12665. PMID: 26671152.
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. и др. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(4): 5–15.
Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kalashnikova L.A. et al. Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(4): 5–15. (In Russ.)
DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1
- Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences. *Stroke*. 2016; 47(6): 1679–1684.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012065
- Raja R., Rosenberg G., Caprihan A. Review of diffusion MRI studies in chronic white matter diseases. *Neurosci. Lett*. 2019; 694: 198–207.
DOI: 10.1016/j.neulet.2018.12.007
- Lawrence A.J., Brookes R.L., Zeestraten E.A. et al. Pattern and rate of cognitive decline in cerebral small vessel disease: a prospective study. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0135523.
DOI: 10.1371/journal.pone.0135523
- Benjamin P., Zeestraten E., Lambert C. et al. Progression of MRI markers in cerebral small vessel disease: Sample size considerations for clinical trials. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2016; 36(1): 228–240.
DOI: 10.1038/jcbfm.2015.113
- Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(1): 61–68.
Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotchenkova M.V., Sergeeva A.N. MRI in the assessment of cerebral small vessel disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(1): 61–68. (In Russ.)
DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.9
- Pasi M., Salvadori E., Poggesi A. et al. White matter microstructural damage in small vessel disease is associated with Montreal cognitive assessment but not with Mini Mental State Examination performances: vascular mild cognitive impairment Tuscany study. *Stroke*. 2015; 46(1): 262–264.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007553
- O'Sullivan M., Morris R.G., Huckstep B. et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75(3): 441–447.
DOI: 10.1136/jnnp.2003.014910
- Nitkunan A., Barrick T.R., Charlton R.A. et al. Multimodal MRI in cerebral small vessel disease: its relationship with cognition and sensitivity to change over time. *Stroke*. 2008; 39(7): 1999–2005.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.507475
- Tuladhar A.M., van Norden A.G., de Laat K.F. et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *Neuroimage Clin*. 2015; 7: 518–524.
DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.003
- Williams O.A., Zeestraten E.A., Benjamin P. et al. Diffusion tensor image segmentation of the cerebrum provides a single measure of cerebral small vessel disease severity related to cognitive change. *Neuroimage Clin*. 2017; 16: 330–342.
DOI: 10.1016/j.nicl.2017.08.016
- Williams O.A., Zeestraten E.A., Benjamin P. et al. Predicting dementia in cerebral small vessel disease using an automatic diffusion tensor image segmentation technique. *Stroke*. 2019; 50(10): 2775–2782.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025843
- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.S., Shamtieva K.V. et al. Microstructural predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease and the conditions of their formation. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(9): 720.
DOI: 10.3390/diagnostics10090720
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В. и др. Предикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122(4): 52–60.
Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.S., Shamtieva K.V. et al. Predictors and integrative index of severity of cognitive disorders in cerebral microangiopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022; 122(4): 52–60. (In Russ.)
DOI: 10.17116/jnevro202212204152

24. Kim K.W., MacFall J.R., Payne M.E. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol. Psychiatry*. 2008; 64(4): 273–280.
DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024
25. Medrano Martorell S., Cuadrado Blázquez M., García Figueredo D. et al. Hyperintense punctiform images in the white matter: a diagnostic approach. *Radiologia*. 2012; 54(4): 321–335.
DOI: 10.1016/j.rx.2011.09.015
26. Gouw A.A., Seewann A., van der Flier W.M. et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011; 82(2): 126–135.
DOI: 10.1136/jnnp.2009.204685
27. Гулевская Т.С., Моргунюв В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.; 2009. 295 с.
28. Gulevskaia T.S., Morgunov V.A. Pathological anatomy of cerebral blood flow disorders in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow; 2009. (In Russ.)
29. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987. 224 с.
30. Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. Hypertensive encephalopathy. Moscow; 1987. (In Russ.)
31. Kemper T.L., Blatt G.J., Killiany R.J., Moss M.B. Neuropathology of progressive cognitive decline in chronically hypertensive rhesus monkeys. *Acta Neuropathol.* 2001; 101(2): 145–153.
DOI: 10.1007/s004010000278
32. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology*. 2008; 50(6): 491–497.
DOI: 10.1007/s00234-008-0374-x
33. Добрынина Л.А., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш. и др. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(2): 19–31.
34. Dobrynina L.A., Akhmetzyanov B.M., Gadzhieva Z.Sh. et al. The role of arterial and venous blood flow and cerebrospinal fluid flow disturbances in the development of cognitive impairments in cerebral microangiopathy. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13(2): 19–31. (In Russ.)
DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.3
35. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Ахметзянов Б.М. и др. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в формировании когнитивных расстройств при возрастзависимой церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуск. 2019; 119(12-2): 81–88.
36. Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Akhmetzyanov B.M. et al. The role of arterial, venous blood and cerebrospinal fluid flow disturbances in forming cognitive impairment types in age-related cerebral microangiopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119(12-2): 81–88. (In Russ.)
DOI: 10.17116/jnevro201911912281
37. 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
38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: DSM-5. American Psychiatric Association, Arlington (USA): American Psychiatric Publishing; 2013. 991 p.
39. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging — Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3): 270–279.
DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
40. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging — Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3): 263–269.
DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
41. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018; 138(17): e426–e483.
DOI: 10.1161/CIR.0000000000000597
42. Balédont O., Henry-Feugeas M.C., Idy-Peretti I. Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semiautomated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest. Radiol.* 2001; 36(7): 368–377.
DOI: 10.1097/00004424-200107000-00003
43. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. Quantitative measurement of cerebral haemodynamics in early vascular dementia and Alzheimer's disease. *J. Clin. Neurosci.* 2006; 13(5): 563–568.
DOI: 10.1016/j.jocn.2005.04.017
44. Богомякова О.Б., Станкевич Ю.А., Месропян Н.А., Шрайбман Л.А., Тулупов А.А. Применение фазово-контрастной магнитно-резонансной томографии в количественной оценке ликвородинамики у пациентов с сочетанной гидроцефалией. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97(1): 20–27.
45. Bogomyakova O.B., Stankevich Yu.A., Mesropyan N.A. et al. Use of phase-contrast magnetic resonance imaging to quantify cerebrospinal fluid dynamics in patients with communicating hydrocephalus. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2016; 97(1): 20–27. (In Russ.)
DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-1-20-27
46. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry — the methods. *Neuroimage*. 2000; 11(6 Pt 1): 805–821.
DOI: 10.1006/nimg.2000.0582
47. Schmidt P., Wink L. LST: a lesion segmentation tool for SPM. Manual/Documentation for Version 3.0.0 October 2019.
48. Winklewski P.J., Sabisz A., Naumczyk P. et al. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes — what do we know? *Front. Neurol.* 2018; 9: 92.
DOI: 10.3389/fneur.2018.00092
49. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61014.
DOI: 10.1371/journal.pone.0061014
50. Shim Y.S., Yang D.W., Roe C.M. et al. Pathological correlates of white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2015; 39(1–2): 92–104.
DOI: 10.1159/000366411
51. Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*. 2002; 44(9): 740–748.
DOI: 10.1007/s00234-002-0812-0
52. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011; 122(2): 171–185.
DOI: 10.1007/s00401-011-0851-x
53. Castejón O.J. Ultrastructural pathology of oligodendroglial cells in traumatic and hydrocephalic human brain edema: a review. *Ultrastruct. Pathol.* 2015; 39(6): 359–368.
DOI: 10.3109/01913123.2012.750408
54. Castejón O.J., Arismendi G.J. Nerve cell death types in the edematous human cerebral cortex. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 2006; 38(1): 21–36.
55. Verheggen I.C.M., Van Boxtel M.P.J., Verhey F.R.J. et al. Interaction between blood-brain barrier and lymphatic system in solute clearance. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018; 90: 26–33.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.028
56. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17(11): 1016–1024.
DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
57. Ryberg C., Rostrop E., Paulson O.B. et al. Corpus callosum atrophy as a predictor of age-related cognitive and motor impairment: a 3-year follow-up of the LADIS study cohort. *J. Neurol. Sci.* 2011; 307(1–2): 100–105.
DOI: 10.1016/j.jns.2011.05.002
58. Habes M., Sotiras A., Erus G. et al. White matter lesions: Spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy. *Neurology*. 2018; 91(10): e964–e975.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000006116
59. Marnane M., Al-Jawadi O.O., Mortazavi S. et al. Periventricular hyperintensities are associated with elevated cerebral amyloid. *Neurology*. 2016; 86(6): 535–543.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000002352

Информация об авторах

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., руководитель 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Гаджиева Зухра Шарипудиновна — к.м.н., врач-невролог 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

Шамтиева Камилла Витальевна — м.н.с. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., врач-рентгенолог, с.н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

Ахметзянов Булат Митхатович — врач-рентгенолог ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-4461-3338>

Цыпуштанова Мария Михайловна — врач-невролог 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-4231-3895>

Макарова Ангелина Геннадьевна — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

Трубицына Виктория Владимировна — аспирант, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-7898-6541>

Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

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

Information about the authors

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

Zukhra Sh. Gadzhieva — Cand. Sci. (Med.), neurologist, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

Kamila V. Shamtieva — junior researcher, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

Elena I. Kremneva — Cand. Sci. (Med.), radiologist, senior researcher, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

Bulat M. Akhmetzyanov — radiologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0003-4461-3338>

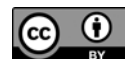
Mariya M. Tsyputstanova — neurologist, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-4231-3895>

Angelina G. Makarova — neurologist, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

Victoriya V. Trubitsyna — radiologist, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-7898-6541>

Marina V. Krotenkova — D. Sci. (Med.), Head, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

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



Инсульт перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — возможный фактор риска неблагоприятного исхода терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями

А.Ю. Полушин¹, Я.Б. Скиба¹, Е.А. Бакин¹, М.Д. Владовская¹, И.С. Моисеев¹, И.А. Вознюк², А.Д. Кулагин¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

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

Аннотация

Введение. Ежегодно в мире выполняется более 50 тыс. трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при злокачественных заболеваниях системы крови, солидных опухолях, аплазиях кроветворения, первичных иммунодефицитах, аутоиммунных заболеваниях и болезнях накопления. Успешность ТГСК зависит от многих факторов, в том числе от анамнеза пациента.

Цель исследования — оценить влияние перенесённого до ТГСК острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на исход трансплантации у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Изучены результаты 899 трансплантаций, проведённых в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2016–2018 гг. Анализовали параметры трансплантации, характеристики донора и реципиента. Помимо сравнения признаков между группами, проводилась псевдорандомизация с помощью метода Propensity Score Matching. Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплана–Майера и логрангового теста.

Результаты. У 16 (1,8%) пациентов в анамнезе до ТГСК выявлены цереброваскулярные события: 0,4% случаев — ишемический инсульт, 1,4% — геморрагический инсульт или внутричерепное кровоизлияние. В группе пациентов с цереброваскулярными событиями в анамнезе в сравнении с группой пациентов без таковых было больше пациентов с лейкозами ($p = 0,02$), чаще выполнялась аллогенная трансплантация ($p = 0,01$), доноры чаще имели частичную, а не полную совместимость с реципиентом по HLA-системе ($p = 0,06$), более низкие индекс массы тела ($p = 0,02$) и индекс Карновского/Ланского ($p = 0,01$). Наличие цереброваскулярного события было значимо ассоциировано со снижением общей выживаемости реципиентов ТГСК ($p = 0,0012$).

Заключение. Для онкогематологических пациентов с инсультом перед трансплантацией не характерны «классические» факторы риска (сахарный диабет, заболевания венозной системы, сниженный сердечный выброс, выраженный атеросклероз прецеребральных артерий), что не в полной мере позволяет рассчитывать на потенциальную эффективность рекомендаций по вторичной профилактике ОНМК на этапе лечения основного заболевания. В статье обсуждаются наиболее вероятные причины ОНМК у онкогематологических пациентов. ОНМК в анамнезе перед ТГСК может оказывать значимое влияние на исход трансплантации, но не является противопоказанием для данного метода лечения. Селекция реципиентов является очень важным этапом при планировании ТГСК и требует междисциплинарного поиска баланса между показаниями и противопоказаниями к проведению неродственной ТГСК.

Ключевые слова: инсульт; ишемический инсульт; геморрагический инсульт; осложнения лечения гематологических заболеваний; лейкоз; аллогенная трансплантация; продолжительные неврологические осложнения

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: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Полушин А.Ю.

Для цитирования: Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А., Владовская М.Д., Моисеев И.С., Вознюк И.А., Кулагин А.Д. Инсульт перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — возможный фактор риска неблагоприятного исхода терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(2): 36–43.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.4>

Поступила 17.02.2022 / Одобрена после рецензирования 02.03.2022 / Принята в печать 09.03.2022

Stroke before a haematopoietic stem cell transplantation is a potential risk factor for poor response to therapy in patients with blood cancer

Alexey Yu. Polushin¹, Iaroslav B. Skiba¹, Evgeny A. Bakin¹, Maria D. Vladovskaya¹, Ivan S. Moiseev¹, Igor A. Voznyuk², Alexander D. Kulagin¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

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

Abstract

Introduction. More than 50,000 haematopoietic stem cell transplantations (HSCTs) are performed worldwide each year to treat malignant blood cancers, solid tumours, bone marrow aplasia, primary immunodeficiency conditions, autoimmune disorders, and storage disorders. The success of HSCTs depends on many factors, including patient's past medical history.

Purpose. To assess the effect of an acute cerebrovascular accident (CVA) that occurred before the HSCT on the transplantation outcome in patients with blood cancer.

Materials and methods. We examined the results of 899 transplantations conducted between 2016 and 2018 at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Haematology and Transplantation of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. We analysed transplantation parameters, as well as donor and recipient characteristics. Apart from intergroup comparisons, pseudo-randomization was performed using the Propensity Score Matching method. The survival rate analysis was conducted using the Kaplan–Meier estimate and the log rank test.

Results. Sixteen patients (1.8%) had cerebrovascular events in their past history before the HSCT: ischaemic stroke in 0.4% of cases and haemorrhagic stroke or intracerebral haemorrhage in 1.4% of cases. Patients with a history of cerebrovascular events included more people with leukaemia ($p = 0.02$), had more often received an allogenic transplant ($p = 0.01$), the donors more often had a partial rather than a full HLA match with the recipient ($p = 0.06$), had a lower body mass index ($p = 0.02$), and a lower Karnofsky/Lansky score ($p = 0.01$) than patients in the control group. The presence of a cardiovascular event had a statistically significant association with reduced overall survival rate of HSCT recipients ($p = 0.0012$).

Conclusion. Patients with blood cancer and stroke preceding the transplantation do not typically have any 'classical' risk factors (diabetes mellitus, venous system disorders, decreased cardiac output, significant atherosclerotic changes in precerebral arteries), therefore, secondary prevention guidelines for CVA during treatment of the main disease may not be effective and cannot be relied on. This article discusses the most likely causes of CVA in patients with blood cancer. A history of CVA before HSCT may have a significant effect on the transplantation outcome, but is not a contraindication for this treatment method. Recipient selection is a very important stage in HSCT planning. A multidisciplinary team should find a balance between the indications and contraindications for performing HSCT from an unrelated donor.

Keywords: stroke; ischaemic stroke; haemorrhagic stroke; treatment complications in haematological disorders; leukaemia; allogenic transplantation; long-term neurological complications

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: Pavlov University, 197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Polushin A. Yu.

For citation: Polushin A. Yu., Skiba I. B., Bakin E. A., Vladovskaya M. D., Moiseev I. S., Voznyuk I. A., Kulagin A. D. [Stroke before a haematopoietic stem cell transplantation is a potential risk factor for poor response to therapy in patients with blood cancer]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 36–43. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.4>

Received 17.02.2022 / Approved after peer review 02.03.2022 / Accepted 09.03.2022

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является высокотехнологичным эффективным методом терапии злокачественных заболеваний системы крови (лейкозы, лимфомы, хронические миелопролиферативные заболевания, множественная миелома), ряда солидных опухолей, врождённых и приобретённых аплазий кроветворения, первичных иммунодефицитов, аутоиммунных заболеваний и болезней накопления.

Ежегодно в мире выполняется более 50 тыс. ТГСК [1, 2]. В большинстве случаев показанием к ТГСК являются жизнеугрожающие заболевания. Происхождение транспланта-

та может быть аутологичным (трансплантат заготавливают из костного мозга или периферических стволовых клеток пациента) и аллогенным (от донора). Аллогенные трансплантации могут быть родственными от полностью HLA-совместимых сиблингов и гаплоидентичными от других родственников с одним общим гаплотипом (50% совпадение и иногда более за счёт общих аллелей), а также от неродственных полностью или частично совместимых доноров. Технология ТГСК в настоящее время подробно описана; метод рутинно применяется и состоит из нескольких этапов:

1. миело- и иммуноабляция с применением химиотерапии различной интенсивности (режим кондиционирования);

- 2) профилактика реакции «трансплантат против хозяина»;
- 3) трансфузия трансплантата;
- 4) профилактика и лечение осложнений в период постци-тостатической аплазии кроветворения и периода при-живления трансплантата [3].

Наиболее важные условия успешности проведения ТГСК:

- 1) статус основного заболевания (ремиссия, прогресси-рование и др.);
- 2) вид ТГСК, который ассоциирован с селекцией донора [4];
- 3) режим кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина»;
- 4) коморбидность (ожирение, значимое нарушение функ-ции сердца, почек, печени, лёгких, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сахарный диабет, наличие других опухолей, аутоиммунные заболевания, значимые заболевания желудочно-кишечного тракта, инфекции и др.).

Индекс коморбидности реципиента ТГСК [5, 6], рекомен-дуемый европейским Обществом трансплантации крови и костного мозга, анализирует 17 параметров, присваивая каждому 1–3 балла. Ноль баллов определяет низкий риск смерти (4%), связанной с осложнениями метода лечения до 100 дней после ТГСК, 1–3 балла — промежуточный (16%), более 3 — высокий (риск летального исхода до 100 дней по-сле ТГСК — 29%). Три балла реципиент получает при тя-жёлом нарушении функции печени или лёгких. Наличие в анамнезе ОНМК может добавить только 1 балл. Данная шкала подразумевает, что отрицательный вклад предше-ствующего ОНМК составляет не более 3% от возможного (1 балл).

Таким образом, мы обсуждаем категорию, которая может оказывать влияние на выживаемость реципиента гемопо-этических стволовых клеток, но только в контексте дру-гих более сильных факторов. В рамках одноцентрового исследования прецизионная оценка ОНМК в анамнезе как фактора риска для исходов ТГСК затруднена, однако рассмотрение этого вопроса представляется авторам ис-ключительно важным для формирования представления о проблеме.

ОНМК является распространённым осложнением в груп-пе онкологических больных [7–9]. Некоторые онкологи-ческие заболевания, особенно с первичным поражением нервной системы, а также лейкозы (с учётом высокого ри-ска поражения опухолевыми (бластными) клетками), могут иметь достаточно сильную связь с развитием ишемических и геморрагических инсультов [10–12]. Данные литературы указывают на более высокий риск геморрагического и ише-мического инсульта в первые 6 мес после постановки онко-логического диагноза, при этом развитие цереброваскуляр-ного события ухудшает прогноз пациента [13–15]. Известно, что в посттрансплантационном периоде инсульт возникает у 3% пациентов (потенциально 1500 в год), у 70% из которых в последующие 1,5 года существует вероятность неблагопри-ятного исхода [9]. Данных же о влиянии ОНМК в анамнезе на исход последующей ТГСК в литературе не представлено.

Цель исследования — оценить влияние перенесённого ОНМК в предтрансплантационном периоде на исход ТГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового ретроспективного когортного исследования проанализировано 899 ТГСК в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Гор-бачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2016–2018 г. Про-токол обследования пациентов одобрен Этическим коми-тетом ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова (№ 207 от 28.05.2018).

Аналізу подлежали параметры трансплантации, характе-ристики донора и реципиента, а также состояние и клини-ческие данные по результатам последнего визита к невро-логу всех пациентов. В протокол обследования реципиента до ТГСК входят осмотр неврологом и визуализирующие методы обследования (в зависимости от возраста и вида ТГСК). Конечной точкой в исследовании была регистра-ция всех случаев неблагоприятного исхода.

Сформированы 2 группы больных, получивших ТГСК: с ОНМК в анамнезе ($n = 16$) и без ОНМК в анамнезе ($n = 883$). Сравнение признаков между группами про-водили с помощью теста Фишера (для категориальных параметров) и теста Манна–Уитни–Вилкоксона (для количественных параметров). Полученные p -значения сравнивали с пороговым уровнем 0,05. Для обеспече-ния баланса клинически значимых признаков между сравниваемыми группами была выполнена псевдорандо-мизация с помощью метода Propensity Score Matching (соотношение групп 1 : 15). Такие параметры, как алло-генная ТГСК, основное заболевание — лейкоз, полная совместимость донора и реципиента кодировались как «1». Аутологичный тип ТГСК, основное заболевание — иное, помимо лейкоза, частичная совместимость донора и реципиента кодировались как «0». Выживаемость ана-лизировали с помощью метода Каплана–Майера и ло-грангового теста.

Результаты

Среди реципиентов ТГСК ОНМК в анамнезе отмечались в 1,8% случаев ($n = 16$), при этом у 4 (0,4%) пациентов был ишемический инсульт, у 12 (1,4%) — геморрагический ин-сульт или внутричерепное кровоизлияние. В группе па-циентов с ОНМК в сравнении с группой пациентов без ОНМК было больше пациентов с лейкозами (68,8 и 40,4%; $p = 0,02$), чаще выполнялась аллогенная трансплантация (93,8 и 64,0%; $p = 0,01$), доноры чаще имели частичную со-вместимость с реципиентом по HLA-системе (60,0 и 35,7%; $p = 0,06$). Пациенты с ОНМК также имели более низкий индекс массы тела ($1,23 \pm 0,5$ против $1,55 \pm 0,5$; $p = 0,02$) и более низкий индекс Карновского/Ланского (в группе пациентов младше 14 лет) ($73,75 \pm 20,9$ против $85,14 \pm 15,0$; $p = 0,01$) (табл. 1).

С учётом выявленной гетерогенности групп по ряду кли-нически значимых параметров, а также малого количества пациентов с ОНМК была проведена псевдорандомизация, сформирована выборка пациентов без ОНМК по соотно-шению 1 : 15 (рис. 1).

После псевдорандомизации наличие ОНМК в анамнезе было значимо ассоциировано со снижением общей выжи-ваемости реципиентов ТГСК (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика групп реципиентов ТГСК за 2016–2018 гг. в зависимости от наличия или отсутствия ОНМК в анамнезе
Table 1. Characteristics of HSCT recipients in 2016–2018, depending on the presence or absence of CVA in the past medical history

Параметр Parameter		Группа с ОНМК, % (n) Group with CVA, % (n)	Группа без ОНМК, % (n) Group without CVA, % (n)	<i>p</i>		
Всего пациентов / Total patients		16	883			
Пол Gender	мужчины / men	62,5 (10)	57,3 (506)	0,67		
	женщины / women	37,5 (6)	42,7 (377)			
Злокачественность заболевания Disease malignancy	злокачественное / malignant	81,3 (13)	92,0 (812)	0,12		
	незлокачественное / benign	18,7 (3)	8,0 (71)			
Нозологические группы Clinical groups	апластическая анемия aplastic anaemia	6,3 (1)	4,1 (36)	0,09		
	аутоиммунные / autoimmune	–	0,6 (5)			
	врождённые/наследственные congenital/hereditary	12,5 (2)	3,4 (30)			
	лимфома / lymphoma	6,3 (1)	14,7 (130)			
	миелопролиферативные заболевания/миелодиспластический синдром myeloproliferative disorders/ myelodysplasia	6,3 (1)	12,6 (111)			
	лейкозы / leukaemias	68,8 (11)	40,4 (357)			
	плазмноклеточные дискразии plasma cell dyscrasias	–	7,8 (88)			
	солидные опухоли (эмбриональные) solid tumours (embryonic)	–	15,4 (136)			
	Диагноз лейкоза Diagnosis of leukaemia	лейкоз / leukaemia	68,8 (11)		40,4 (357)	0,02
		не лейкоз / not leukaemia	31,3 (5)		59,6 (526)	
Режим кондиционирования Conditioning regimen	миелоаблативный / myeloablative	66,7 (10)	70,7 (614)	0,73		
	немиелоаблативный non-myeloablative	33,3 (5)	29,3 (255)			
Тип ТГСК HSCT type	аутологичная / autologous	6,3 (1)	36,0	0,01		
	аллогенная / allogenic	93,8 (15)	64,0			
Совместимость с донором (вне зависимости от родства) Donor matching (irrespective of blood relation)	полная / full	40,0 (6)	64,3 (364)	0,06		
	частичная / partial	60,0(9)	35,7 (202)			
Варианты частичной совместимости Types of partial match	5/10	66,7 (6)	57,9 (117)	0,61		
	6–9/10	33,3 (3)	42,1 (85)			
Вид донора Donor type	родственный донор related donor	60,0 (9)	44,8 (253)	0,24		
	неродственный донор non-related donor	40,0 (6)	55,2 (312)			
ТГСК от родственного донора HSCT from a related donor	гаплоидентичная haploidentical	66,7 (6)	56,2 (141)	0,53		
	родственная / related	33,3 (3)	43,8 (110)			
Сердечно-сосудистая патология на момент ТГСК Cardiovascular disease at the time of HSCT	да / yes	18,8 (3)	7,7 (68)	0,10		
	нет / no	81,2 (13)	92,3 (815)			
Возраст на момент ТГСК (годы), <i>M ± SD</i> Age at the time of HSCT (years), <i>M ± SD</i>		22,38 ± 20,81	27,14 ± 18,89	0,39		
Масса тела (кг), <i>M ± SD</i> Body mass (kg), <i>M ± SD</i>		40,84 ± 24,60	58,36 ± 28,59	0,02		
Рост (см), <i>M ± SD</i> Height (cm), <i>M ± SD</i>		127,34 ± 58,04	144,71 ± 52,27	0,2		
Индекс массы тела (кг/м ²), <i>M ± SD</i> Body mass index (kg/m ²), <i>M ± SD</i>		1,23 ± 0,52	1,55 ± 0,55	0,02		
Сердечный выброс по Simpson (%), <i>M ± SD</i> Cardiac output (Simpson's method) (%), <i>M ± SD</i>		69,14 ± 5,52	66,85 ± 7,67	0,43		
Характеристика трансплантата (количество CD34 ⁺ -клеток × 10 ⁶ /кг реципиента), <i>M ± SD</i> Transplant characteristics (number of recipient CD34 ⁺ cells × 10 ⁶ /kg), <i>M ± SD</i>		5,69 ± 2,82	4,58 ± 2,55	0,07		
Балл по шкале Карновского/Ланского перед ТГСК, <i>M ± SD</i> Karnofsky/Lansky score before HSCT, <i>M ± SD</i>		73,75 ± 20,93	85,14 ± 15,038	0,01		

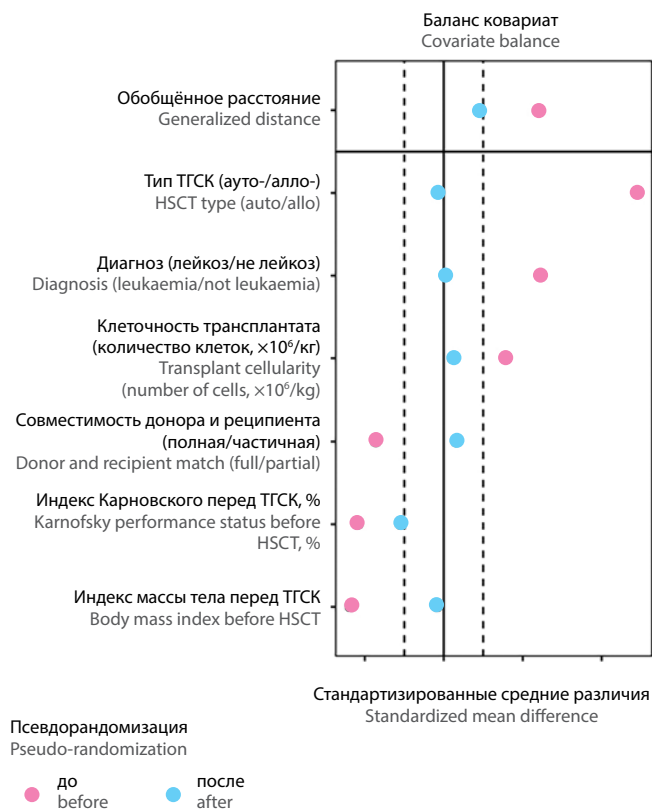


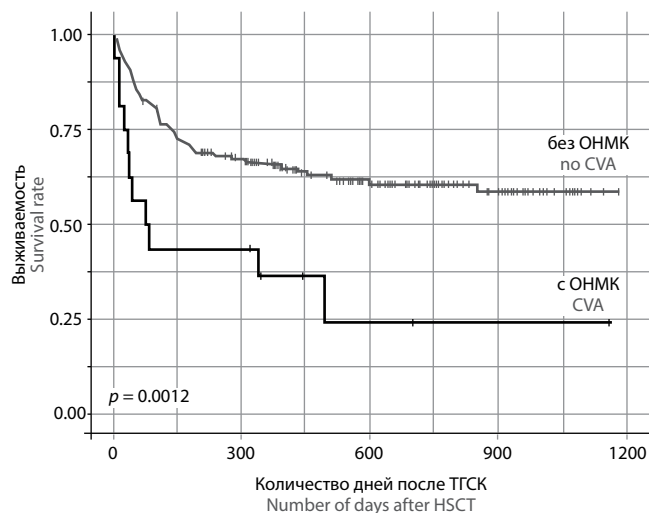
Рис. 1. Баланс ковариат при проведении псевдорандомизации пациентов с ОНМК до ТГСК.

Fig. 1. Covariate balance when performing pseudo-randomization of patients with CVA before HSCT.

В группе пациентов с ОНМК в анамнезе по сравнению с группой пациентов без ОНМК удельный вес острых лейкозов был выше (68,8 и 40,4%; $p = 0,02$). Из 11 пациентов с острыми лейкозами у 3 был острый лимфобластный лейкоз, все они относились к возрастной группе до 13 лет и имели длительный анамнез (1–9 лет) и рецидивирующий характер течения заболевания с экстрамедуллярным поражением (2 случая — ЦНС, 1 случай — яичко), «тяжёлые» виды предшествующей терапии (повторные курсы химиотерапии — 3 пациента, иммунотерапия — 2, ТГСК в анамнезе — 1). Статус основного заболевания на момент начала режима кондиционирования был следующим — третья ремиссия у 2 больных и первый рецидив — у 1 пациента.

В группе пациентов с ОНМК 8 реципиентов ТГСК (2 ребёнка и 6 взрослых) имели основной диагноз острого миелоидного лейкоза. На момент ТГСК 3 пациента находились в ремиссии, в 5 случаях имелась прогрессия заболевания. Предшествующих эпизодов специфического поражения ЦНС не зарегистрировано. В 3 случаях ТГСК была повторной. У 7 пациентов ТГСК была выполнена в первые 6 мес от постановки диагноза, у 1 — в течение 1 года, у 1 — через 6 лет.

У 1 пациента в возрасте 7 лет отмечалась редкая для ребёнка зрелоклеточная Т-лимфома с поражением головного мозга и развитием подострой субдуральной гематомы. Больному была выполнена аутологичная ТГСК и 2 аллогенные ТГСК от гаплоидентичного донора. На момент написания статьи пациент находился в ремиссии.



Группа Group	Средняя выживаемость (дни), $M \pm SD$ Mean survival rate (days) $M \pm SD$	95% ДИ / 95% CI	
		нижняя граница lower threshold	верхняя граница upper threshold
Без ОНМК Without CVA	771,6 ± 34,9	703,1	840,1
С ОНМК With CVA	388,8 ± 125,8	142,1	635,5

Рис. 2. Выживаемость после ТГСК пациентов с ОНМК в анамнезе.

Fig. 2. Survival rate after HSCT for patients with a past history of CVA

У 1 пациента 22 лет с приобретённой апластической анемией за 5 мес до неродственной ТГСК имело место спонтанное субарахноидальное кровоизлияние. Пациент находится в ремиссии со стабильным донорским кроветворением.

Два пациента с врождёнными заболеваниями (анемия Фанкони и остеопетроз, 2 и 6 лет соответственно) имели в анамнезе субдуральную гематому за 3 и 6 мес до аллогенной ТГСК. Пациент с анемией Фанкони погиб от инфекционных осложнений на фоне недостаточной функции трансплантата. Пациент с остеопетрозом жив, трансплантат функционирует удовлетворительно.

Обсуждение

Значительное расширение спектра фармакологических препаратов оказывает влияние на технологии лечения рассматриваемой категории больных, а следовательно, и на спектр осложнений их применения. Поражение ЦНС, связанное с основным заболеванием и инфекционными осложнениями, может развиваться как вследствие прямого токсического воздействия некоторых препаратов, так и опосредованно. Осложнения ТГСК являются следствием большого количества факторов с высокой интенсивностью воздействия и перекрестными механизмами развития. При большинстве ЦНС-событий этиология процесса неочевидна, клинические проявления однотипны или значительно стерты. Диагностические возможности ограничены нейровизуализацией, функциональными, цитологическими,

микробиологическими исследованиями, а прижизненная морфологическая и иммунологическая диагностика крайне затруднены.

Предшествующая ТГСК, таргетная терапия в качестве «мостиков» к ТГСК сопровождаются развитием неврологических осложнений, эпидемиология которых в онкогематологии изучена недостаточно. Частота осложнений аллогенной ТГСК, по данным литературы, сильно варьирует: 3–70% [16–20]. Продолжительные неврологические осложнения вносят негативный вклад в выживаемость после аллогенных ТГСК, увеличивая смертность вдвое ($p = 0,007$) [21]. ОНМК, как осложнение ТГСК, оставаясь простым с точки зрения диагностики диагнозом, является фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов, подвергающихся трансплантации ($p = 0,001$) [22], однако данных о влиянии инсульта до ТГСК на её исход в группе онкогематологических пациентов нет.

Выявленная в нашем исследовании связь ОНМК с лейкозом не противоречит данным С. Del Prete и соавт. о том, что в группе острого миелолейкоза риск возникновения ОНМК возрастает в 50 раз, а также что смертность в 5,5% раз выше, чем в группе пациентов с ОНМК без онкогематологического заболевания [23]. Остальные факторы логично вписываются в ранее предложенные «красные флаги» предтрансплантационной оценки онкогематологических пациентов [4–6]: аллогенная ТГСК, низкий индекс Карновского/Ланского.

Стоит отметить, что в группе пациентов с ОНМК не было ни одного пациента с ожидаемыми факторами риска цереброваскулярных событий, например, сахарным диабетом, заболеваниями венозной системы, лучевой терапией, сниженным сердечным выбросом. Также следует указать, что у 13 из 16 пациентов с ОНМК перед ТГСК отсутствовали признаки сердечно-сосудистой патологии, что может говорить о несоответствии факторов риска пациентов исследуемой группы в отношении пациентов без онкогематологического диагноза. Следовательно, экстраполировать на исследуемую группу пациентов современные рекомендации по вторичной профилактике ОНМК на этапе лечения основного онкологического процесса, вероятно, некорректно [24, 25], тем более что ОНМК в онкогематологической группе пациентов может быть результатом других причин.

ОНМК по геморрагическому типу у пациентов с остеопорозом может развиваться при малейших травмах, что, вероятно, связано с нарушением соответствия размеров черепа (гиперостоз) и развивающегося мозга. В результате этого структуры мозга утрачивают «компенсационные» пространства, может формироваться «натяжение» сосудистых сплетений. У онкологических пациентов развитию ОНМК по геморрагическому типу может способствовать эметический синдром на фоне терапии химиопрепаратами, антибиотиками и т.д. и высокой инфузионной нагрузки. При некоторых видах острого миелолейкоза кровоточивость особенно выражена, что связано со свойствами опухолевого клона и тромбоцитопенией. При лечении острого миелолейкоза после каждого этапа химиотерапии развивается аплазия кроветворения, а также имеет место токсическое воздействие химиопрепаратов, в том числе на сосудистую стенку.

ОНМК по геморрагическому типу у пациентов онкогематологического профиля ассоциировано, как правило,

с тромбоцитопенией, острой почечной недостаточностью, высоким уровнем фибриногена и цитокиновыми реакциями в ответ на бактериальную инфекцию [26]. Цитокиновые реакции также могут быть следствием иммунной реакции «донор/реципиент». Роль перечисленных факторов усиливается после ТГСК.

В свою очередь ишемический инсульт у данной категории больных может быть ассоциирован с гиперлейкоцитозом, гипернатриемией и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свёртывания [27]. Например, ОНМК при острых миелоидных лейкозах в дебюте заболевания связано с нарушением нормального кроветворения и замещением его нефункциональным опухолевым кроветворением. У онкологических пациентов, как правило, не наблюдается атеросклеротических проявлений на интра- и экстрацеребральном сосудистом уровне, поэтому вероятность атеротромботического подтипа ОНМК минимальна.

Инфильтрация ишемизированного мозга иммунными клетками обозначает существенный этап постишемического воспаления. Дефицит CD38⁺-клеток ослабляет активацию лимфоцитов, модулирует выработку цитокинов лимфоцитами [28], влияет на миграцию и активацию иммунных клеток, необходимых для развития постишемической воспалительной реакции, способствующей вторичному повреждению мозга и увеличению зоны фокальной ишемии [29]. Однако на сегодняшний день нет полного понимания поведения клеток (моноциты, макрофаги) как реципиента, так и донора в области сформировавшегося до ТГСК дефекта, в особенности в условиях панцитопении.

Заключение

Инсульт в анамнезе перед ТГСК, вероятно, может негативно влиять на ход посттрансплантационного этапа. Однако высокий риск летального исхода у такой сложной категории больных не может быть объяснен наличием только инсульта в анамнезе, т.к. ОНМК не является самостоятельным абсолютным фатальным фактором. Он связан с важнейшими критериями, доказавшими свое влияние на исход ТГСК: статус заболевания на момент ТГСК, коморбидность пациента, степень совместимости донора с реципиентом и режим кондиционирования, подбираемый исходя из характеристики и стадии процесса [4–6].

На сегодняшний день ОНМК в анамнезе реципиента ТГСК не является противопоказанием для данного метода лечения. Однако по своему состоянию, оцениваемому по шкалам ECOG, Карновского/Ланского, не каждый больной может быть отобран для данного метода лечения. Все индексы оценивают способность к самообслуживанию пациента, соответственно, потенциальные реципиенты, которые после ОНМК не вышли на требуемый уровень, не всегда могут быть отобраны для ТГСК. Таким образом, селекция реципиентов ТГСК является очень важным пунктом подготовительного этапа при планировании столь сложного лечения.

Вероятными причинами, усугубляющими исход в исследуемой группе пациентов, могут быть невозможность соблюдения рекомендаций по вторичной профилактике ОНМК на этапе кондиционирования и в посттрансплантационном периоде, а также ограничение двигательной активности (низкий индекс Карновского), что гипотетически может

быть связано с повышением риска венозных тромбозов, гиподинамической атрофией мышц, усугублением восстановления гемопоэза.

Несмотря на то что пациенты с ОНМК в анамнезе имели более низкую выживаемость после ТГСК, четверть больных смогли перенести лечение. Данный факт указывает на то, что ОНМК в анамнезе не может быть критерием исключения для проведения жизнеопределяющей операции при онкогематологическом диагнозе. Следовательно, необходим междисциплинарный поиск баланса между показаниями и противопоказаниями к аллогенной ТГСК.

Список источников / References

- Niederwieser D., Baldomero H., Bazuaye N. et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2022; 107(5): 1045–1053. DOI: 10.3324/haematol.2021.279189
- Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C. et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(7): 1651–1664. DOI: 10.1038/s41409-021-01227-8
- Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю., и др. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13(1): 65–82. Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu. et al. Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13(1): 65–82. (In Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049
- Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016; 3(3): 30–36. Afanasiev B.V., Zubarovskaya L.S., Alyanskiy A.L. et al. Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation]. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 3(3): 30–36. (In Russ.) DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-30-36
- Sorror M.L., Maris M.B., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; 106(8): 2912–2919. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004
- Sorror M.L., Storb R.F., Sandmaier B.M. et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2014; 32(29): 3249–3256. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.8157
- Cestari D.M., Weine D.M., Panageas K.S. et al. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology*. 2004; 62(11): 2025–2030. DOI: 10.1212/01.wnl.0000129912.56486.2b
- Nguyen T., DeAngelis L.M. Stroke in cancer patients. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006; 6(3): 187–192. DOI: 10.1007/s11910-006-0004-0
- Coplin W.M., Cochran M.S., Levine S.R. et al. Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain*. 2001; 124(Pt 5): 1043–1051. DOI: 10.1093/brain/124.5.1043
- Horowitz N., Brenner B. Thrombophilia and cancer. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2008; 36(3–4): 131–136. DOI: 10.1159/000175151
- Piatkowska-Jakubas B., Krawczyk-Kuliś M., Giebel S. et al. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118(11): 664–669.
- Шугарева Л.М., Иова А.С., Иванова О.В., и др. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 8(4): 60–68. DOI: 10.17816/psaic161
- Shchugareva L.M., Iova A.S., Ivanova O.V. et al. Neurological complications in acute leukemia in children. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014; 8(4): 60–68. (In Russ.) DOI: 10.17816/psaic161
- Morris B., Partap S., Yeom K. et al. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: a Children's Oncology Group Report. *Neurology*. 2009; 73(22): 1906–1913. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318c17ea8
- Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53(24): 2231–2247. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050
- Zoller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur. J. Cancer*. 2012; 48(12): 1875–1883. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.005
- Nishiguchi T., Mochizuki K., Shakudo M. et al. CNS complications of hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 192(4): 1003–1011. DOI: 10.2214/AJR.08.1787
- Delios A.M., Rosenblum M., Jakubowski A.A. et al. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic disease. *J. Neurooncol.* 2012; 110(2): 251–256. DOI: 10.1007/s11060-012-0962-9
- Syed F.I., Couriel D.R., Frame D. et al. Central nervous system complications of hematopoietic stem cell transplant. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2016; 30(4): 887–898. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.03.009
- Dhar R. Neurologic complications of transplantation. *Neurocrit. Care*. 2018; 28(1): 4–11. DOI: 10.1007/s12028-017-0387-6
- Weber C., Schaper J., Tibussek D. et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(3): 253–259. DOI: 10.1038/sj.bmt.2015.02.007
- Kang J.M., Kim Y.J., Kim J.Y. et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(6): 1091–1098. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.02.007
- Cai X., Fu H.X., Mo X.D. et al. Comparison of hemorrhagic and ischemic stroke after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55(11): 2087–2097. DOI: 10.1038/s41409-020-0903-8
- Del Prete C., Kim T., Lansigan F. et al. The epidemiology and clinical associations of stroke in patients with acute myeloid leukemia: a review of 10,972 admissions from the 2012 National Inpatient Sample. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18(1): 74–77.e1. DOI: 10.1016/j.clml.2017.09.008
- Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Чечулов П.В. и др. Ишемический инсульт: клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике: методическое пособие для врачей. СПб.; 2018. 32 с. Voznyuk I.A., Yanishevskiy S.N., Chechulov P.V. et al. Ischemic stroke: clinical recommendations for primary and secondary prevention: a methodological guide for doctors. St. Petersburg; 2018. (In Russ.)
- Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S. et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2021; 52(7): e483–e484]. *Stroke*. 2021; 52(7): e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375
- Zoller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur. J. Cancer*. 2012; 48(12): 1875–1883. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.005
- Bova L., Bornstein N., Korczyn A. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 1996; 27(12): 2204–2206. DOI: 10.1161/01.str.27.12.2204

28. Sandoval-Montes C., Santos-Argumedo L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 77(4): 513–521. DOI: 10.1189/jlb.0404262

29. Choe C.U., Lardong K., Gelderblom M. et al. CD38 exacerbates focal cytokine production, postischemic inflammation and brain injury after focal cerebral

ischemia. *PLoS One.* 2011; 6(5): e19046. DOI: 10.1371/journal.pone.0019046. Erratum in: *PLoS One.* 2011; 6(7). DOI: 10.1371/annotation/295c388d-013d-4bb9-b4e4-da8e88317594

30. Austin P.C., Xin Yu A.Y., Vyas M.V. et al. Applying propensity score methods in clinical research in neurology. *Neurology.* 2021; 97(18): 856–863. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001277

Информация об авторах

Полушин Алексей Юрьевич — к.м.н., врач-невролог, рук. отд. химиотерапии и ТКМ при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, зав. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Скиба Ярослав Богданович — к.м.н., врач-невролог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

Бакин Евгений Александрович — к.т.н., с.н.с. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

Владовская Мария Давидовна — к.м.н., зав. отд. госпитальных регистров клиники, с.н.с. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0215-2423>

Моисеев Иван Сергеевич — д.м.н., зам. директора по научной работе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

Вознюк Игорь Алексеевич — д.м.н., проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; зам. директора по научной работе Санкт-Петербургского НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Кулагин Александр Дмитриевич — д.м.н., директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

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 Yu. Polushin — Cand. Sci. (Med.), Chief of the chemotherapy and SCT unit for cancer and AID, Head, Laboratory of neurooncology and AID, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Iaroslav B. Skiba — Cand. Sci. (Med.), Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

Evgeny A. Bakin — Cand. Sci. (Tech.), senior researcher, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

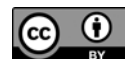
Maria D. Vladovskaya — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of hospital registers, senior researcher, Laboratory of neurooncology and AID, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0215-2423>

Ivan S. Moiseev — D. Sci. (Med.), Deputy Director for science, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Professor, Professor B.V. Afanasyev Department of hematology, transfusion medicine and transplantation with the course of pediatric oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

Igor A. Voznyuk — D. Sci. (Med.), Deputy Director, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia; professor, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Alexander D. Kulagin — D. Sci. (Med.), Director, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head, Professor B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusion Medicine and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

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.



Клиническая оценка пациентов с хроническим нарушением сознания врачами разных специальностей

П.И. Соловьева¹, М.В. Синкин^{1,2}, А.Э. Талыпов¹, Д.И. Абзалова¹, Г.Р. Рамазанов¹, Э.Д. Мехия-Мехия²,
Е.Ю. Бахарев¹, К.А. Попугаев^{1,3}, А.А. Гринь^{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;

³Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медико-биологический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Клиническая оценка сознания у пациентов, выходящих из комы, остаётся предметом научной дискуссии. Трудности при динамическом наблюдении таких больных обусловлены не только медленными флюктуирующими изменениями в неврологическом статусе, но и недостаточной осведомлённостью врачей о классификации хронических нарушений сознания (ХНС) и методологии использования специфичной для данной группы пациентов шкалы восстановления после комы (Coma recovery scale-revised, CRS-R). На практике для оценки сознания большинство врачей применяют стандартный неврологический осмотр, не используя шкальную оценку восстановления сознания. Мы предположили, что такой подход приводит к противоречивым и плохо стандартизированным результатам.

Материалы и методы. Исследовали уровень межэкспертного согласия (МЭС) клинической оценки сознания у пациентов с ХНС в парах врачей трёх специальностей: невролога, нейрохирурга и анестезиолога-реаниматолога отделения нейрореанимации (нейрореаниматолога), сравнив результаты их осмотра с оценкой по CRS-R.

Результаты. При использовании клинического осмотра для определения градаций нарушения сознания у больных с ХНС уровень МЭС во всех парах врачей трёх специальностей был плохим. Средний уровень МЭС (каппа Козна равна 0,46) был отмечен только в паре нейрохирург—CRS-R.

Заключение. Шкальная оценка с детализацией определённых критериев отличается от стандартного клинического осмотра и имеет более высокий уровень МЭС. Переход от практики субъективной оценки к стандартизированному заполнению CRS-R позволит точнее определять реабилитационный потенциал и прогнозировать течение заболевания. Необходимо развивать образовательные программы, в том числе на виртуальных платформах, для максимально широкого охвата медицинской аудитории.

Ключевые слова: межэкспертное согласие; хронические нарушения сознания; Coma Recovery Scale-revised; шкальная оценка

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: psolovyeva@yandex.ru Соловьева П.И.

Для цитирования: Соловьева П.И., Синкин М.В., Талыпов А.Э., Абзалова Д.И., Рамазанов Г.Р., Мехия-Мехия Э.Д., Бахарев Е.Ю., Попугаев К.А., Гринь А.А. Клиническая оценка пациентов с хроническим нарушением сознания врачами разных специальностей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(2): 44–49.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.5>

Поступила 16.01.2022 / Одобрена после рецензирования 05.04.2022 / Принята в печать 20.04.2022

Clinical assessment of patients with chronic disorders of consciousness by different medical specialists

Polina I. Solovyeva¹, Mikhail V. Sinkin^{1,2}, Alexander E. Talypov¹, Dilara I. Abzalova¹, Ganipa R. Ramazanov¹, Ester D. Mehia-Mehia²,
Evgeniy Yu. Bakharev¹, Konstantin A. Popugaev^{1,3}, Andrey A. Grin^{1,2}

¹Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia;

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

³A.I. Burnazyan Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Clinical assessment of consciousness in patients coming out of a coma remains a topic of discussion. Monitoring these patients over time is challenging not only because of the slow fluctuations in their neurological status, but also because doctors are not fully aware of the classification of chronic disorders of consciousness (CDC), and how to use the Coma Recovery Scale-revised (CRS-R), which was specifically developed for this group of patients. In practice, most doctors use standard neurological examination to assess consciousness rather than the CRS-R. We have hypothesized that this approach leads to contradictory and poorly standardized results.

Materials and methods. We investigated the level of inter-expert reliability in pairs of three medical specialists: neurologists, neurosurgeons and neurocritical care specialists (working in neurocritical care units) in the clinical assessment of consciousness. Their examination findings were compared to the CRS-R scores.

Results. The inter-expert reliability was poor in all three specializations when using clinical examination to determine the degree of impaired consciousness in patients with CDC. An average level of IER (Cohen's kappa = 0.46) was found only in the neurosurgeon–CRS-R pair.

Conclusion. A scale with detailed criteria is different to a standard clinical examination and has a higher level of IER. Moving from subjective evaluation to a standardized CRS-R will enable medical specialists to determine a patient's rehabilitation potential and predict disease progression more accurately. Educational programmes, including virtual platforms, should be developed to encompass most of the medical community.

Keywords: inter-expert reliability; chronic disorders of consciousness; Coma Recovery Scale-revised; scale rating

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: psolovyeva@yandex.ru Solovyeva P.I.

For citation: Solovyeva P.I., Sinkin M.V., Talypov A.E., Abzalova D.I., Ramazanov G.R., Mehia-Mehia E.D., Bakharev E.Y., Popugaev K.A., Grin A.A. [Clinical assessment of patients with chronic disorders of consciousness by different medical specialists]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 44–49. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.5>

Received 16.01.2022 / Approved after peer review 05.04.2022 / Accepted 20.04.2022

Введение

Объективная клиническая оценка состояния пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС) остаётся сложным и дискуссионным вопросом среди врачей во всём мире [1, 2]. Например, в Великобритании и США состояние ареактивного бодрствования (САБ) ошибочно определяют у 41% пациентов [3, 4].

Основопологающим критерием оценки больных с ХНС является подробный неврологический осмотр с элементами нейроповеденческого анализа [5–7]. Функциональные исследования центральной нервной системы (функциональная магнитно-резонансная томография), вызванные потенциалы, электроэнцефалография) таким пациентам проводят рутинно, однако эти методы недостаточно информативны для определения наличия осознанности и в качественной оценке сознания [8–10].

Длительное время для клинической оценки пациентов с ХНС использовали классификацию В. Jennet и F. Plum, включающую 7 градаций: деменция, гиперсомния, вегетативное состояние, акинетический мутизм, апаллический синдром, синдром изоляции и необратимая кома [11, 12]. Со временем были выявлены несовершенства данной классификации, комбинирующей качественное и количественное нарушения сознания. Кроме того, она была рассчитана на оценку пациентов с острыми или подострыми нарушениями сознания, никак не затрагивая особенности ХНС.

Большим шагом в оценке пациентов с ХНС стала унификация терминологии и диагностических критериев вегетативного состояния мультидисциплинарной рабочей группой по изучению персистирующего вегетативного состояния

(The Multi-Society Task Force) в 1994 г. [13]. Тогда же были сформулированы сроки формирования вегетативного состояния и причины его возникновения [13].

В 2020 г. терминология ХНС была пересмотрена и адаптирована для русскоязычного использования российской Рабочей группой по проблемам нарушений сознания [14]. В обновленную классификацию вошли качественные уровни ХНС: состояние минимального сознания (СМС+/-) и состояние выхода из СМС. Основной целью данного пересмотра было повышение уровня преемственности между лечебными учреждениями как при постановке диагноза и неотложном лечении, так и при определении реабилитационного потенциала [14].

Одним из инструментов для оценки пациентов с ХНС является Шкала восстановления после комы (пересмотренная) (Coma recovery scale — revised CRS-R, 2004 г.). CRS-R широко распространена в мировой практике, однако лишь треть врачей различных клинических специальностей в Европе владеют достаточными знаниями и навыками её практического использования [15, 16].

Начало активного внедрения CRS-R в России было положено в 2020 г. Центром валидации международных шкал и опросников на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» [17]. Несмотря на наличие русской версии CRS-R, большинство врачей в клинической практике по-прежнему оценивают сознание пациентов с ХНС с помощью клинического осмотра, не используя специальные приёмы.

Мы предположили, что такой подход может быть не точным и даже различаться в зависимости от специализации врача, проводящего осмотр. Для тестирования этого предположения мы провели пилотное исследование оценки со-

Таблица 1. Оценка ХНС врачами различных специальностей и по CRS-R в исследованной популяции

Table 1. Assessment of CDC in the study population by various medical specialists and using the CRS-R

Пациент Patient	CRS-R, баллы CRS-R, points	Нейрохирург Neurosurgeon	Невролог Neurologist	Нейрореаниматолог Neurocritical care specialist
1	САБ / Vegetative state (1)	СМС- / MCS-	СМС- / MCS-	СМС- / MCS-
2	САБ / Vegetative state (3)	САБ / Vegetative state	СМС- / MCS-	САБ / Vegetative state
3	СМС+ / MCS+ (18)	СМС+ / MCS+	СМС- / MCS-	СМС+ / MCS+
4	САБ / Vegetative state (3)	САБ / Vegetative state	Кома / Coma	СМС- / MCS-
5	СМС- / MCS- (7)	СМС- / MCS-	СМС- / MCS-	СМС- / MCS-
6	САБ / Vegetative state (2)	САБ / Vegetative state	САБ / Vegetative state	СМС- / MCS-
7	САБ / Vegetative state (4)	САБ / Vegetative state	СМС- / MCS-	САБ / Vegetative state
8	СМС- / MCS- (5)	САБ / Vegetative state	СМС- / MCS-	САБ / Vegetative state
9	СМС+ / MCS+ (13)	СМС- / MCS-	СМС+ / MCS+	САБ / Vegetative state
10	САБ / Vegetative state (4)	САБ / Vegetative state	СМС- / MCS-	САБ / Vegetative state

Note. MCS — minimally conscious state.

знания, выполненной с помощью валидированной шкалы CRS-R в сравнении с результатом клинического осмотра врачами трех специальностей: неврологом, нейрохирургом и нейрореаниматологом. Уровень межэкспертного согласия (МЭС) был рассчитан между парами врачей и между каждым врачом и показателем CRS-R, заполненной одним экспертом.

Материалы и методы

В исследование были включены 10 пациентов, перенёсших тяжёлую черепно-мозговую травму, повлёкшую угнетение сознания до комы, у которых затем наблюдалось развитие ХНС. На момент оценки у всех пациентов прошло более 28 дней с момента получения травмы, и все они вышли из комы. Критерием включения в обследуемую когорту являлось устойчивое спонтанное открывание глаз при отсутствии вербального контакта с пациентом и чёткой фиксации взора.

С помощью материалов, представленных на сайте Центра валидации международных шкал и опросников ФГБНУ НЦН¹, было проведено обучение одного врача-невролога использованию и интерпретации валидированной шкалы CRS-R. После теоретической и практической подготовки эксперт проводил оценку пациентов с помощью CRS-R. Общий балл шкалы, который складывается из 6 отдельных категорий (слуховая функция, зрительная функция, движение, ороторная функция, коммуникация, бодрствование), был принят за стандарт определения уровня сознания. При наличии критериев с пометкой «*» в любой из категорий говорили о СМС(-). При наличии критериев с пометкой «!» говорили о СМС(+) и последующем выходе из СМС.

Сразу после тестирования по CRS-R пациентов неоднократно осматривали врачи трех разных специальностей: нейрохирург, анестезиолог-реаниматолог отделения нейрореанимации (нейрореаниматолог) и невролог. Им было предложено на основании клинического осмотра оце-

нить уровень сознания, выбрав один из вариантов: САБ / СМС(-) / СМС(+) / кома.

Заполнение шкалы и осмотр врачами-специалистами были организованы таким образом, что они не знали другие результаты осмотра и количество баллов по шкале CRS-R, определённых экспертом; интервал между осмотрами всеми специалистами составлял не более 60 мин.

Состав врачебной группы при осмотре всех больных был одинаков, при этом нейрохирург, нейрореаниматолог и невролог не принимали участие в оценке по CRS-R и лечении осматриваемых пациентов.

Расчёт МЭС проводили попарно: в парах врачей разных специальностей и в парах врач-СМС-R. МЭС рассчитывали в виде каппы Коэна (κ) с помощью свободной программной среды вычислений R v.3.5.1.

Оценку проводили согласно следующим критериям [18]:

- $\kappa < 0,2$ — плохой уровень согласия;
- $\kappa = 0,21-0,40$ — удовлетворительный уровень согласия;
- $\kappa = 0,41-0,60$ — средний уровень согласия;
- $\kappa = 0,61-0,80$ — хороший уровень согласия;
- $\kappa > 0,81$ — очень хороший уровень согласия.

Результаты

Оценка состояния пациентов, данная нейрохирургом, анестезиологом-реаниматологом отделения нейрореанимации (нейрореаниматологом) и неврологом, приведена в табл. 1.

Значение κ по результатам работы врачей разных специальностей составило 0,19 ($Z = 0,52$; $p = 0,61$), что соответствует критериям плохого уровня согласия. Внутрикласовый коэффициент корреляции составил 0,24 (95% ДИ от -0,03 до 0,64).

В парах врачей получен следующий результат МЭС (табл. 2):

- нейрохирург-невролог — $\kappa = 0,03$ ($Z = 0,20$; $p = 0,85$), что соответствует критериям плохого уровня согласия;
- нейрохирург-нейрореаниматолог — $\kappa = 0,47$ ($Z = 1,91$; $p = 0,06$), что соответствует критериям среднего уровня согласия;

¹ Центр валидации международных шкал и опросников. Официальный сайт Научного центра неврологии. URL: <https://www.neurology.ru/reabilitaciya/centr-validacii-mezhdunarodnyh-shkal-i-oprosnikov> (дата обращения: 22.12.2021).

Таблица 2. Матрица оценки уровня МЭС в парах врачей разной специальности (к Коэна)
Table 2. Assessment matrix of the IER level between pairs of various medical specialists (Cohen's kappa)

	Нейрохирург Neurosurgeon	Невролог Neurologist	Нейрореаниматолог Neurocritical care specialist
CRS-R	0,46	0,23	0,17
Нейрохирург Neurosurgeon	–	0,03	0,47
Невролог Neurologist	0,03	–	–0,21

- невролог–нейрореаниматолог — $\kappa = -0,21$ ($Z = -1,3$; $p = 0,19$), что соответствует критериям плохого уровня согласия.

Отрицательное значение κ возможно как при полном отсутствии согласия, так и в случае, когда наблюдаемое согласие хуже, чем случайное.

В парах специалист–CRS-R получен следующий результат МЭС (табл. 2):

- нейрохирург–CRS-R — $\kappa = 0,46$ ($Z = 2,02$; $p = 0,04$), что соответствует критериям среднего уровня согласия;
- невролог–CRS-R — $\kappa = 0,23$ ($Z = 1,85$; $p = 0,06$), что соответствует критериям удовлетворительного уровня согласия;
- нейрореаниматолог–CRS-R — $\kappa = 0,17$ ($Z = 0,754$; $p = 0,45$), что соответствует критериям плохого уровня согласия.

Обсуждение

Клиническая диагностика пациентов с ХНС является важным компонентом лечебного процесса, от её правильности зависит оценка реабилитационного потенциала [19]. Недостатками клинического осмотра являются сложность его стандартизации и возможный субъективизм при проведении. Так, J.T. Giacino и соавт. вычислили МЭС клинического осмотра пациентов с ХНС между парами неврологов без использования специализированной шкалы и получили средний уровень согласия ($\kappa = 0,60$) [20].

В последние годы в практику неврологических осмотров стало входить использование стандартизированных шкальных методов оценки, которые учитывают даже незначительные признаки сознательного поведения у таких пациентов. Основным инструментом для оценки пациентов с ХНС является CRS-R, переведённая на несколько языков (русский, французский, испанский, итальянский, португальский, польский) и валидированная для практического использования [21].

В европейских странах проведены исследования МЭС CRS-R для разных языковых версий. Так, МЭС между неврологами по общему баллу CRS-R в польском, итальянском и французском исследованиях было хорошим и составило $\kappa = 0,72$, $\kappa = 0,84$, $\kappa = 0,74$ соответственно [20, 22, 23].

В России исследование МЭС при использовании CRS-R врачами-неврологами было проведено на первом этапе валидации шкалы на базе ФГБНУ НЦН. Был выявлен хороший уровень МЭС между врачами-неврологами, имею-

щими стаж работы более 3 лет. МЭС, выраженное с помощью к Коэна, достаточно высокое ($\kappa = 0,99$, интервал 0,876–1,000) и для отдельных категорий шкалы [17]. Самый низкий уровень согласия наблюдали при оценке зрительных функций ($\kappa = 0,873$, интервал 0,763–0,957) [17].

Мы впервые провели сравнение уровня МЭС в оценке пациентов экспертом с помощью CRS-R и практикующими врачами разных специальностей с использованием стандартного клинического осмотра. Таким образом, только эксперт был обучен методологии оценки по CRS-R. При подсчёте МЭС среди врачей разных специальностей (нейрохирург, невролог, нейрореаниматолог) уровень согласия был плохим, несмотря на применение стандартного клинического осмотра и возможности выбора 1 из предложенных 4 уровней нарушений сознания. Этот факт указывает на необходимость стандартизированного подхода при оценке пациентов с ХНС.

При сравнительном анализе оценок эксперта по CRS-R и врачей только в паре нейрохирург–CRS-R был средний уровень согласия (МЭС: $\kappa = 0,46$). Это подтверждает, что шкальная оценка пациента с ХНС информативнее стандартного клинического осмотра.

При проведении сравнительного анализа зарубежных и отечественных исследований МЭС при оценке пациентов с ХНС необходимо упомянуть различия в обучении клинических специалистов. Согласно перечню специальностей Европейского союза медицинских специалистов, действующему на территории 40 стран, выделяют специальности: невролог, нейрохирург и врач неотложной медицинской помощи². На основании утверждённого паспорта специальности «невролог» включает в себя обязательные практические навыки работы в реанимационном отделении³. Среди групп заболеваний и синдромов, лечением которых занимается врач неотложной помощи, есть блок патологий нервной системы — как центральной, так и периферической⁴. Сроки обучения для разных специальностей различаются: 4 года — для неврологов и 6 лет — для врачей неотложной медицины.

Российская система образования включает в себя двухлетнюю программу ординатуры для всех специальностей.

² European Union of Medical Specialists. URL: <https://www.uems.eu/about-us/medical-specialties> (дата обращения: 01.12.2021).

³ European union of medical specialists. European Training Requirements for Neurology Updated Version. October 2016. URL: <https://www.uems-neuroboard.org/web/images/docs/exam/European-Training-Requirements-Neurology-accepted-version-21Oct16.pdf> (дата обращения: 10.03.2022).

⁴ European core curriculum for emergency medicine. (Version 2.0. March 2019) https://eusem.org/images/Curriculum_2.0_WEB.pdf (дата обращения: 10.03.2022).

Паспорт специальности «неврология» включает в себя нейрореаниматологические навыки, в то время как специальность «анестезиология и реаниматология» подразумевает управление жизненно важными функциями организма для пациентов с полиэтиологичными заболеваниями, без чёткого акцента на первопричине данного состояния⁵. Данные отличия оказывают прямое влияние на дальнейшую практическую деятельность, что отражено и в нашем исследовании в виде неоднородности результатов.

Для улучшения качества оценки J. Chaturvedi и соавт. предложили двойную стратегию: детальный разбор методологии шкалы для врачей, оценивающих данных пациентов, и внедрение шкалы в рутинную клиническую практику [15]. Мы предлагаем следовать данной тактике при дополнительном обучении врачей всех специальностей, работающих с такой категорией больных.

Ограничения исследования

В нашем исследовании присутствовал ряд ограничений:

- 1) небольшая выборка пациентов, обусловленная скорпомощным профилем клиники и преобладающим числом пациентов с острыми или подострыми нарушениями сознания;

Список источников / References

1. Owen A.M., Coleman M.R. Detecting awareness in the vegetative state. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1129: 130–138. DOI: 10.1196/annals.1417.018
2. Xie Q., Ni X., Yu R., et al. Chronic disorders of consciousness. *Exp. Ther. Med.* 2017; 14(2): 1277–1283. DOI: 10.3892/etm.2017.4639
3. Cruse D., Chennu S., Chatelle C. et al. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet.* 2011; 378(9809): 2088–2094. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61224-5
4. Schnakers C., Vanhauwenhuyse A., Giacino J. et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol.* 2009; 9: 35. DOI: 10.1186/1471-2377-9-35
5. Giacino J.T., Schnakers C., Rodriguez-Moreno D. et al. Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness: gold standard or fool's gold? *Prog. Brain Res.* 2009; 177: 33–48. DOI: 10.1016/S0079-6123(09)17704-X
6. Schnakers C., Giacino J., Kalmar K. et al. Does the FOUR score correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states? *Ann. Neurol.* 2006; 60(6): 744–745; author reply 745. DOI: 10.1002/ana.20919
7. Schnakers C., Monti M.M. Towards improving care for disorders of consciousness. *Nat. Rev. Neurol.* 2020; 16(8): 405–406. DOI: 10.1038/s41582-020-0358-y
8. Wade D. Back to the bedside? Making clinical decisions in patients with prolonged unconsciousness. *J. Med. Ethics.* 2017; 43(7): 457–458. DOI: 10.1136/medethics-2015-103140
9. Nachev P., Hacker P.M. Covert cognition in the persistent vegetative state. *Prog. Neurobiol.* 2010; 91(1): 68–76. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.01.009
10. Mashour G.A., Avidan M.S. Capturing covert consciousness. *Lancet.* 2013; 381(9863): 271–272. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60094-X
11. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet.* 1972; 1(7753): 734–737. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)90242-5
12. Plum F., Posner J.B. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp. Neurol.* 1972; 10: 1–286.

⁵ Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 24.02.2021 № 118 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются учёные степени, и внесении изменения в Положение о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, утверждённое приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 10 ноября 2017 г. № 1093».

- 2) учитывая динамические флюктуирующие изменения в неврологическом статусе у данной категории пациентов, присутствовал ряд сложностей с осмотром пациента всеми врачами в краткий период времени без пересечения друг с другом;
- 3) при расчёте к Коэна, учитывающей возможность предположений и частично исключающей ошибочные оценки, может быть чрезмерное снижение уровня МЭС [24].

Заключение

Плохой уровень согласия ($\kappa = 0,19$) при оценке уровня сознания на основании клинического осмотра врачами разных специальностей свидетельствует о высоком субъективизме при оценке пациентов с ХНС и подчёркивает необходимость применения шкальной оценки ХНС.

Переход от практики субъективной оценки к стандартизированному заполнению CRS-R позволит точнее определять реабилитационный потенциал и прогнозировать течение заболевания.

Необходимо развивать образовательные программы для максимально широкого обучения врачей, принимающих участие в лечении и реабилитации этой категории пациентов.

13. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N. Engl. J. Med.* 1994; 330(21): 1499–1508. DOI: 10.1056/NEJM199405263302107
14. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А. и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020; 14(1): 5–16.
15. Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznyuk I.A. et al. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. Results of the first meeting of the Russian working group on problems of chronic disorders of consciousness. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2020; 14(1): 5–16. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1
16. Wade D.T. How often is the diagnosis of the permanent vegetative state incorrect? A review of the evidence. *Eur. J. Neurol.* 2018; 25(4): 619–625. DOI: 10.1111/ene.13572
17. Chaturvedi J., Mudgal S.K., Venkataram T. et al. Coma recovery scale: key clinical tool ignored enough in disorders of consciousness. *Surg. Neurol. Int.* 2021; 12: 93. doi:10.25259/SNI_935_2020
18. Iazeva E.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A. et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj.* 2019; 33(2): 218–225. DOI: 10.1080/02699052.2018.1539248
19. McHugh M.L. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem. Med. (Zagreb).* 2012; 22(3): 276–282.
20. Союз реабилитологов России. Нейропсихологическая диагностика и реабилитация пациентов с нарушениями сознания после повреждения головного мозга: методические рекомендации. М., 2019. 81 с. Union of Rehabilitologists of Russia. Neuropsychological diagnostics and rehabilitation of patients with impaired consciousness after brain damage: methodological recommendations. Moscow, 2019. 81 p. (In Russ.)
21. Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 85(12): 2020–2029. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.02.033
22. American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force et al. Assess-

ment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2010; 91(12): 1795–1813. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.07.218

22. Binder M., Górska U., Wójcik-Krzemień A., Gociewicz K. A validation of the Polish version of the Coma Recovery Scale-Revised (CRSR). *Brain Inj.* 2018; 32(2): 242–246. DOI: 10.1080/02699052.2017.1406991

Информация об авторах

Соловьева Полина Игоревна — м.н.с., невролог отд. неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6858-6210>

Синкин Михаил Владимирович — к.м.н., невролог, с.н.с., руководитель группы клинической нейрофизиологии отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

Тальпов Александр Эрнестович — д.м.н., в.н.с. клиники нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6789-8164>

Абзалова Дилара Ирековна — м.н.с., невролог отд. неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7217-6940>

Рамазанов Ганипа Рамазанович — к.м.н., зав. научным отделом неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>

Мехия-Мехия Эстер Дариевна — анестезиолог-реаниматолог, зав. отд. анестезиологии-реанимации Клинического медицинского центра «Кусково» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Бахарева Евгения Юрьевна — к.м.н., нейрохирург отд. неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1525-1585>

Попугаев Константин Александрович — д.м.н., зам. директора, рук. регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия; зав. каф. анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

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 ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

Вклад авторов. *Соловьева П.И.* — создание концепции исследования, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, написание текста статьи; *Синкин М.В.* — руководство научно-исследовательской работой, ответственность за все аспекты работы, создание концепции исследования, интерпретация полученных результатов, утверждение конечного варианта рукописи; *Абзалова Д.И., Мехия-Мехия Э.Д., Бахарева Е.Ю., Рамазанов Г.Р.* — проведение исследования, разработка методологии; *Тальпов А.Э., Попугаев К.А., Гринь А.А.* — ответственность за все аспекты работы, обеспечение корректности и целостности всех её частей, утверждение конечного варианта рукописи.

23. Schnakers C., Majerus S., Giacino J. et al. A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj.* 2008; 22(10): 786–792. DOI: 10.1080/02699050802403557

24. Mayer H., Nonn C., Osterbrink J., Evers G.C. Quality criteria of assessment scales--Cohen's kappa as measure of interrater reliability (1). *Pflege.* 2004; 17(1): 36–46. (In German) DOI: 10.1024/1012-5302.17.1.36

Information about the authors

Polina I. Solovyeva — junior researcher, neurologist, Neurosurgical department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6858-6210>

Mikhail V. Sinkin — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, neurophysiology team leader, Neurosurgical department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

Alexander E. Talypov — D. Sci. (Med.), chief researcher, Neurosurgical department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6789-8164>

Dilara I. Abzalova — junior researcher, neurologist, Neurosurgical department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7217-6940>

Ganipa R. Ramazanov — Cand. Sci. (Med.), Head, Science division, Neurological department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>

Ester D. Mehia-Mehia — Head, Intensive care department, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry University, Moscow, Russia

Evgeniy Yu. Bakharev — Cand. Sci. (Med.), neurosurgeon, Neurosurgical department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1525-1585>

Konstantin A. Popugayev — D. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Head, Regional Vascular Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia; Head, Department of anesthesiology, resuscitation intensive care, A.I. Burnazyan Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

Andrey A. Grin — D. Sci. (Med.), Professor, Chief neurosurgeon, 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, <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

Author contribution. *Solovyeva P.I.* — research concept, analysis of results, research methodology, writing the text of the article; *Sinkin M.V.* — head research team, responsibility for all aspects of the work, research concept, ensuring the correctness and integrity of all its parts, approval of the final version of the manuscript; *Abzalova D.I., Mehia-Mehia E.D., Bakharev E.U., Ramazanov G.R.* — research implementation, research methodology; *Talypov A.E., Popugayev K.A., Grin A.A.* — responsibility for all aspects of the work, ensuring the correctness and integrity of all its parts, approval of the final version of the manuscript.



Моделирование моторных и немоторных проявлений ранней стадии болезни Паркинсона

М.В. Иванов, К.А. Кутукова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. При развитии болезни Паркинсона (БП) появлению моторной симптоматики предшествуют немоторные проявления, включая нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Моделирование ранней стадии БП с целью комплексной оценки закономерностей морфофункциональных изменений в ЖКТ имеет большое значение для разработки методов ранней диагностики заболевания, более эффективного лечения характерных для БП вегетативных расстройств и повышения качества жизни пациентов.

Цель работы — предложить модель ранней стадии БП с длительным пероральным введением крысам нейротоксина ротенона в малых дозах и исследовать на этой модели функциональные и иммуногистохимические изменения ЖКТ экспериментальных животных и изменения нигральных стволовых структур.

Материалы и методы. Опыты проведены на самцах крыс Вистар в возрасте 3,0–3,5 мес. Крысам опытной группы ($n = 10$) перорально вводили ротенон в виде суспензии в 4% растворе карбоксиметилцеллюлозы в дозе 5 мг/кг через день в течение 7 мес; крысы контрольной группы ($n = 10$) получали только 4% карбоксиметилцеллюлозу. В начале и в конце эксперимента оценивали двигательную активность животных с помощью тестов «открытое поле» и «сужающаяся дорожка», исследовали моторику ЖКТ путём измерения пути прохождения красителя от привратника желудка в каудальном направлении по тонкой кишке. После декапитации крыс иммуногистохимическими методами оценивали плотность расположения дофаминовых нейронов в чёрном веществе головного мозга, нервных волокон и глии в межмышечном сплетении тонкой кишки, локализацию общего и фосфорилированного α -синуклеина в структурах нервной системы кишечника.

Результаты. У крыс опытной группы выявлено статистически значимое снижение количества дофаминовых нейронов в чёрном веществе. В межмышечном сплетении тонкой кишки было значимо меньше нервных волокон и глии и повышена интенсивность флуоресцентного окрашивания на α -синуклеин. Фосфорилированный α -синуклеин выявлен в холинергических и адренергических волокнах межмышечного сплетения. У экспериментальных животных по сравнению с контролем были статистически значимо снижены скорость эвакуации содержимого желудка и моторика тонкой кишки.

Заключение. Предложенная модель ранней стадии БП позволяет воспроизводить физиологические и иммуногистохимические симптомы поражения ЖКТ, сходные с таковыми у пациентов с БП. В их основе лежат денервационные изменения кишечника и накопление в структурах энтеральной нервной системы патологической формы α -синуклеина.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; ротенон; α -синуклеин; энтеральная нервная система; желудочно-кишечный тракт

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00320).

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: ivanov@neurology.ru. Иванов М.В.

Для цитирования: Иванов М.В., Кутукова К.А. Моделирование моторных и немоторных проявлений ранней стадии болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 50–57.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.6>

Поступила 04.04.2022 / Одобрена после рецензирования 15.04.2022 / Принята в печать 25.04.2022

Modelling motor and non-motor signs of early-stage Parkinson's disease

Mikhail V. Ivanov, Kristina A. Kutukova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. As Parkinson's disease (PD) develops, a number of non-motor signs precede motor symptoms, including gastrointestinal tract dysfunction. Modelling early-stage PD to comprehensively assess the pattern of morphofunctional changes in the gastrointestinal tract is important in order to develop methods of early disease diagnosis and more effective treatment of autonomic disturbances that are typical in PD, and to increase the patients' quality of life.

Study aim — to offer a model of early-stage PD through long-term oral administration of small doses of the neurotoxin rotenone to rats, and to study the functional and immunohistochemical changes in the gastrointestinal tract of the experimental animals, as well as changes in the substantia nigra.

Materials and methods. The experiment was conducted in male Wistar rats aged 3.0–3.5 months. The study group rats ($n = 10$) were given rotenone orally at a dose of 5 mg/kg, as a suspension in a 4% carboxymethyl cellulose solution, every second day for 7 months. The control group rats ($n = 10$) received only the 4% carboxymethyl cellulose solution.

The animals' mobility was assessed at the start and end of the experiment using the open field and narrowing beam-walking test. Gastrointestinal motility was assessed by measuring the passage of dye from the pylorus in a caudal direction along the small intestine. The rats were decapitated and immunohistochemistry was used to assess the density of dopamine neurons in the substantia nigra, nerve fibres, and glia in the Auerbach's plexus of the small intestine, and the location of the total and phosphorylated alpha-synuclein in the enteric nervous system.

Results. Rats in the study group had a statistically significant reduction in the number of dopamine neurons in the substantia nigra. Auerbach's plexus of the small intestine contained significantly less nerve fibres and glia, while fluorescence intensity for alpha-synuclein was increased. Phosphorylated alpha-synuclein was identified in the cholinergic and adrenergic fibres of Auerbach's plexus. Experimental animals had a statistically significant reduction in the gastric emptying rate and small intestine motility compared to the control group.

Conclusion. The presented model of early-stage PD enables the physiological and immunohistochemical symptoms of gastrointestinal dysfunction, similar to that of patients with PD, to be replicated. They are based on intestinal denervation changes and accumulation of abnormal forms of alpha-synuclein in the enteric nervous system.

Keywords: Parkinson's disease; rotenone; alpha-synuclein; enteric nervous system; gastrointestinal tract

Source of funding. The work was supported by the Russian Science Foundation (grant no. 19-15-00320).

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

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

For citation: Ivanov M.V., Kutukova K.A. Modelling motor and non-motor signs of early-stage Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 50–57. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.6>

Received 04.04.2022 / Approved after peer review 15.04.2022 / Accepted 25.04.2022

Введение

На ранних стадиях развития болезни Паркинсона (БП) до проявления моторных нарушений наблюдаются признаки дисфункции вегетативной нервной системы, включающие разнообразные нарушения со стороны пищеварительной системы: гиперсаливацию, замедление скорости эвакуации содержимого желудка и моторики кишки, запоры и затруднённую дефекацию [1, 2]. Патоморфологически БП характеризуется патологической агрегацией и распространением белка α -синуклеина в структурах ЦНС и периферической нервной системы. Накопление патологического белка и нарастание симптомов болезни вовлекает на ранних стадиях заболевания желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и ядра продолговатого мозга, а затем чёрное вещество и высшие отделы головного мозга [3]. Согласно гипотезе Н. Braak [4], распространение патологических форм α -синуклеина из структур периферической нервной системы происходит по эфферентным холинергическим вагальным волокнам в дорсальные моторные ядра блуждающего нерва. Эта гипотеза подтверждается данными патоморфологических исследований больных БП [5, 6] и экспериментальными исследованиями на животных [7].

В моделировании БП *in vivo* применяют два основных подхода: создание генетических моделей на основе известных мутаций, ассоциированных с паркинсонизмом, и введение лабораторным животным различных нейротоксинов, оказывающих селективное воздействие на дофаминовую nigrostriatalную систему головного мозга. Особый интерес представляют модели с использованием гербицида параквата и пестицида ротенона.

Ротенон является специфическим ингибитором комплекса I митохондриальной электронно-транспортной цепи [8]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышении риска развития БП при длительном контакте с ротеноном [9]. При системном введении ротенона грызунам удаётся воспроизвести основные симптомы БП: моторные

нарушения, нейродегенерацию в nigrostriatalной системе и накопление в нейронах патологической формы α -синуклеина [10, 11]. Длительное интрагастральное введение ротенона мышам позволяет моделировать периферическое начало развития БП (поражение структур нервной системы кишечника) с последующим распространением патологического процесса в ЦНС [12, 13]. Однако в литературе не описана аналогичная модель на крысах, позволяющая воспроизводить раннюю стадию БП с длительным развитием заболевания. Использование крыс в качестве модельных животных имеет ряд преимуществ, в том числе удобство манипуляций, более крупные размеры животного и, соответственно, исследуемых анатомических структур, потенциальную возможность исследования более сложных паттернов поведения.

БП прогрессирует годами и десятилетиями, но уже на самых ранних этапах этого заболевания более чем у половины пациентов наблюдаются вегетативные расстройства, в том числе различные нарушения функций ЖКТ. Воспроизведение на животных длительного прогрессирования БП позволяет провести комплексную оценку закономерностей морфофункциональных изменений в ЖКТ на начальных этапах патологического процесса, что имеет большое значение для разработки методов ранней диагностики БП, лечения вегетативных расстройств, ассоциированных с паркинсонизмом, а также повышения качества жизни пациентов.

Цель работы: на модели ранней стадии БП с длительным пероральным введением крысам нейротоксина ротенона в малых дозах исследовать функциональные и иммуногистохимические изменения ЖКТ экспериментальных животных и изменения нигральных стволовых структур.

Материалы и методы

Ротеноновая модель

Самцам крыс Вистар в возрасте 3,0–3,5 мес ($n = 10$) вводили перорально ротенон («Sigma») в виде суспензии в 4%

растворе карбоксиметилцеллюлозы в дозе 5 мг/кг через день в течение 7 мес (опытная группа). Крысы контрольной группы ($n = 10$) получали только 4% карбоксиметилцеллюлозу. Была выбрана доза 5 мг/кг, поскольку такая дозировка использовалась в аналогичной модели на мышах [12, 13].

Физиологические исследования

В начале и в конце эксперимента (перед выведением животных из эксперимента) проводили оценку двигательной активности животных с помощью тестов «открытое поле» и «сужающаяся дорожка». В тесте «открытое поле» с помощью установки «Opto-Varimex» («Columbus Instruments») измеряли общую длину дистанции пробега за 5 мин. В тесте «сужающаяся дорожка» оценивали количество нарушений прохождения сужающейся дорожки (груминг, изменение направления движения, остановка на дорожке, свешивание, фризинг, срыв с дорожки), выраженное в баллах, и процент оступаний правыми и левыми конечностями животных от общего количества шагов.

Скорость эвакуации содержимого желудка и моторики тонкой кишки исследовали путём введения животным за 20 мин до декапитации 5% раствора красителя Evans blue на 4% растворе карбоксиметилцеллюлозы с последующим замером дистанции распространения красителя от привратника в каудальном направлении.

Иммуногистохимическое исследование

Контрольных и экспериментальных крыс наркотизировали эфиром и декапитировали. Для оценки плотности расположения дофаминовых нейронов в чёрном веществе, плотности расположения нервных волокон в мышечной оболочке, содержания общего α -синуклеина и GFAP-позитивной глии в миэнтеральных ганглиях использовали криостатные срезы головного мозга, содержащие чёрное вещество, и срезы тонкой кишки толщиной 10 мкм, приготовленные на криостате «Tissue-Tek Cryo3 Flex» («Sakura») с последующей иммунофлюоресцентной реакцией. Для выявления фосфорилированного α -синуклеина в структурах энтеральной нервной системы использовали тотальные препараты тонкой кишки, состоящие из серозной оболочки, внутреннего и наружного слоёв мышечной оболочки и межмышечного нервного сплетения, расположенного между ними.

Тотальные препараты готовили следующим образом: фрагмент кишки длиной 4–5 см разрезали в продольном направлении, закрепляли его в растянутом состоянии при помощи энтомологических игл на дне чашки Петри с фосфатным буфером (рН 7,3–7,4), покрытом парафином, слизистой оболочкой вверх, затем под лупой удаляли слизистую оболочку при помощи глазного пинцета. Иммунофлюоресцентные реакции проводили на кусочках полученных тотальных препаратов размером приблизительно $1 \times 1,5$ см методом «плавающих срезов» в микропробирках.

Для иммунофлюоресцентных реакций использовали первичные антитела к β -III-тубулину (мышинные антитела, «Biolegend»), тирозингидроксилазе (ТН) (кроличьи антитела, Sigma), ацетилхолинтрансферазе (Chat) (козы антитела, «Chemicon»), вазинтестинальному пептиду (VIP) (кроличьи антитела, «Abscam»), глияльному кислому фи-

брилярному белку (GFAP) (мышинные антитела, «Sigma»), общему α -синуклеину (кроличьи антитела, «Sigma») и α -синуклеину, фосфорилированному по серину-129 (мышинные антитела клона Psyn/81A, «Abscam») в разведении 1 : 250, а также вторичные антитела («Sigma»), меченные флюорохромами CF448 и Cy3 в разведении 1 : 100. Препараты исследовали и фотографировали под микроскопом «NikonEclipse NiU» с цифровой камерой «Nikon DS-Qi». Морфометрию выполняли на фотографиях в программах «NIS Elements» и «ImageJ», производя не менее 30–40 измерений на животное для каждого из количественно определяемых параметров.

Оценивали количество β -III-тубулин-позитивных нервных волокон в мышечной оболочке на площади среза 100 мкм². Количество ТН-позитивных нервных волокон на 100 мкм² в межмышечном сплетении определяли на тотальных препаратах. Содержание общего α -синуклеина и GFAP-позитивной глии в миэнтеральных ганглиях оценивали косвенно, выделяя на фотографии область ганглия вручную, путём измерения средней интенсивности флюоресцентного окрашивания при помощи параметра «mean gray value» в программе «ImageJ» (с коррекцией на фоновое окрашивание). В чёрном веществе головного мозга животных на срезах оценивали плотность распределения тел ТН-позитивных нейронов, подсчитывая количество нейронов на 0,01 мм² площади чёрного вещества. На тотальных препаратах при помощи двойного иммуномечения выявляли наличие колокализации фосфо- α -синуклеина в основных популяциях миэнтеральных нейронов (возбуждающих и тормозных), выявляемых с помощью антител к Chat и VIP соответственно, а также в адренергических симпатических волокнах, выявляемых с помощью антител к ТН.

Статистический анализ проводили в программе «Statistica 6.0». Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение исследуемых параметров между контрольной и экспериментальной группами проводили при помощи критерия Манна–Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Физиологические тесты

У крыс опытной группы в тесте «открытое поле» не выявлено статистически значимого снижения двигательной активности, однако в тесте «сужающаяся дорожка» процент оступаний (соскальзываний на нижнюю планку установки) левыми конечностями у них был достоверно выше, чем у крыс контрольной группы ($46 \pm 9,1$ и $26 \pm 5,1\%$; $p < 0,05$; рис. 1, А); также в этой группе было увеличено по сравнению с контролем количество нарушений прохождения сужающейся дорожки ($10 \pm 1,2$ и $2 \pm 0,8$ балла; $p < 0,05$; рис. 1, В).

Оценка скорости эвакуации содержимого желудка и моторики тонкой кишки путём измерения дистанции прохождения красителя Evans Blue от привратника желудка в каудальном направлении по тонкой кишке через 20 мин после перорального введения красителя показала достоверное снижение этого показателя у крыс опытной группы по сравнению с контролем ($61,5 \pm 2,7$ и $87,8 \pm 8,7$ см; $p < 0,05$; рис. 1, С).

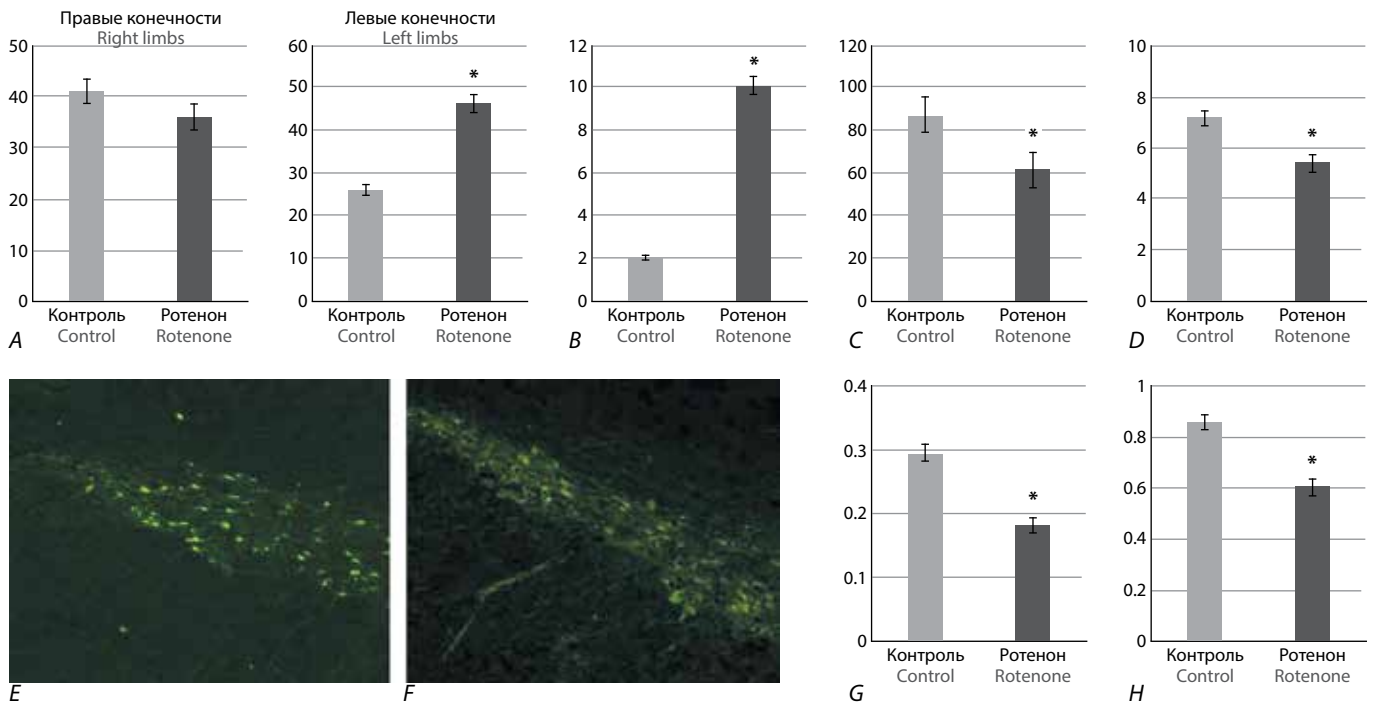


Рис. 1. Моторные и нейродегенеративные изменения у крыс при длительном введении ротенона.

A — количество оступаний правыми и левыми конечностями (% от общего количества шагов) животных контрольной и опытной групп в тесте «сужающаяся дорожка»;
B — количество нарушений прохождения сужающейся дорожки, баллы;
C — дистанция распространения красителя Evans Blue от привратника желудка в каудальном направлении по тонкой кишке через 20 мин после перорального введения красителя, см;
D — количество TH-положительных нейронов в компактной части чёрного вещества на поле зрения;
E — TH-положительные нейроны в компактной части чёрного вещества крысы контрольной группы, $\times 10$;
F — TH-положительные нейроны в компактной части чёрного вещества крысы опытной группы, $\times 10$;
G — количество β -III-тубулин-положительных нервных волокон в межмышечном сплетении тонкой кишки на поле зрения;
H — количество TH-положительных нервных волокон в межмышечном сплетении тонкой кишки на $100 \mu\text{m}^2$.
 * — $p < 0,05$.

Fig. 1. Motor and neurodegenerative changes in rats after long-term administration of rotenone.

A — number of paw slips with right and left limbs (% of total number of steps) in the control group and the rotenone group in the narrowing beam-walking test;
B — number of errors in the narrowing beam-walking test, points;
C — spread of Evans Blue dye from the pylorus caudally along the small intestine, 20 minutes after oral dye administration, cm;
D — number of TH-positive neurons in pars compacta of the substantia nigra per field of view;
E — TH-positive neurons in pars compacta of the substantia nigra of control animals, $\times 10$;
F — TH-positive neurons in pars compacta of the substantia nigra of experimental animals, $\times 10$;
G — number of β -III-tubulin positive nerve fibres in the Auerbach's plexus of the small intestine per field of view;
H — number of TH-positive nerve fibres in the Auerbach's plexus of the small intestine per $100 \mu\text{m}^2$.

Имуногистохимическое исследование

В чёрном веществе количество TH-положительных нейронов на $0,01 \text{ мм}^2$ площади среза компактной части чёрного вещества у крыс опытной группы было достоверно ниже, чем в контроле ($5,42 \pm 0,3$ и $7,21 \pm 0,3$; $p < 0,05$, рис. 1, *D–F*).

При общем гистологическом исследовании образцов тонкой кишки крыс опытной группы не обнаружено атрофических, некротических изменений, явных признаков воспаления слизистой оболочки. В межмышечном сплетении тонкого кишечника у крыс опытной группы по сравнению с контролем было достоверно снижено количество и β -III-тубулин-положительных ($0,18 \pm 0,01$ и $0,29 \pm 0,01$; $p < 0,05$; рис. 1, *G*), и TH-положительных ($0,61 \pm 0,03$ и $0,86 \pm 0,03$; $p < 0,05$; рис. 1, *H*) нервных волокон на $100 \mu\text{m}^2$.

Общий α -синуклеин обнаружен в элементах межмышечного и подслизистого сплетений, нервных волокнах в слизи-

стой оболочке, волокнах, оплетающих сосуды артериального русла, у крыс как контрольной, так и опытной группы (рис. 2, *A–D*). В ганглиях он локализовался преимущественно претерминально, в варикозностях, окружающих тела ганглионарных нейронов, а также в телах небольшого количества нейронов. В опытной группе выявлено значительное повышение интенсивности иммунофлуоресцентного окрашивания на общий α -синуклеин в ганглиях межмышечного сплетения тонкой кишки по сравнению с контролем ($11,05 \pm 0,5$ и $4,22 \pm 0,5$ усл. ед.; $p < 0,05$; рис. 2, *E*), что позволяет предположить увеличение экспрессии этого белка в нервных элементах кишечника на этой модели.

Имунофлуоресцентное окрашивание с помощью антител к фосфорилированному α -синуклеину клона Psyn/81A локализовалось с Chat-положительными (рис. 3, *A–C*) и TH-положительными (рис. 3, *F*), но не с VIP-положительными элементами энтеральной нервной системы (рис. 3, *D, E*).

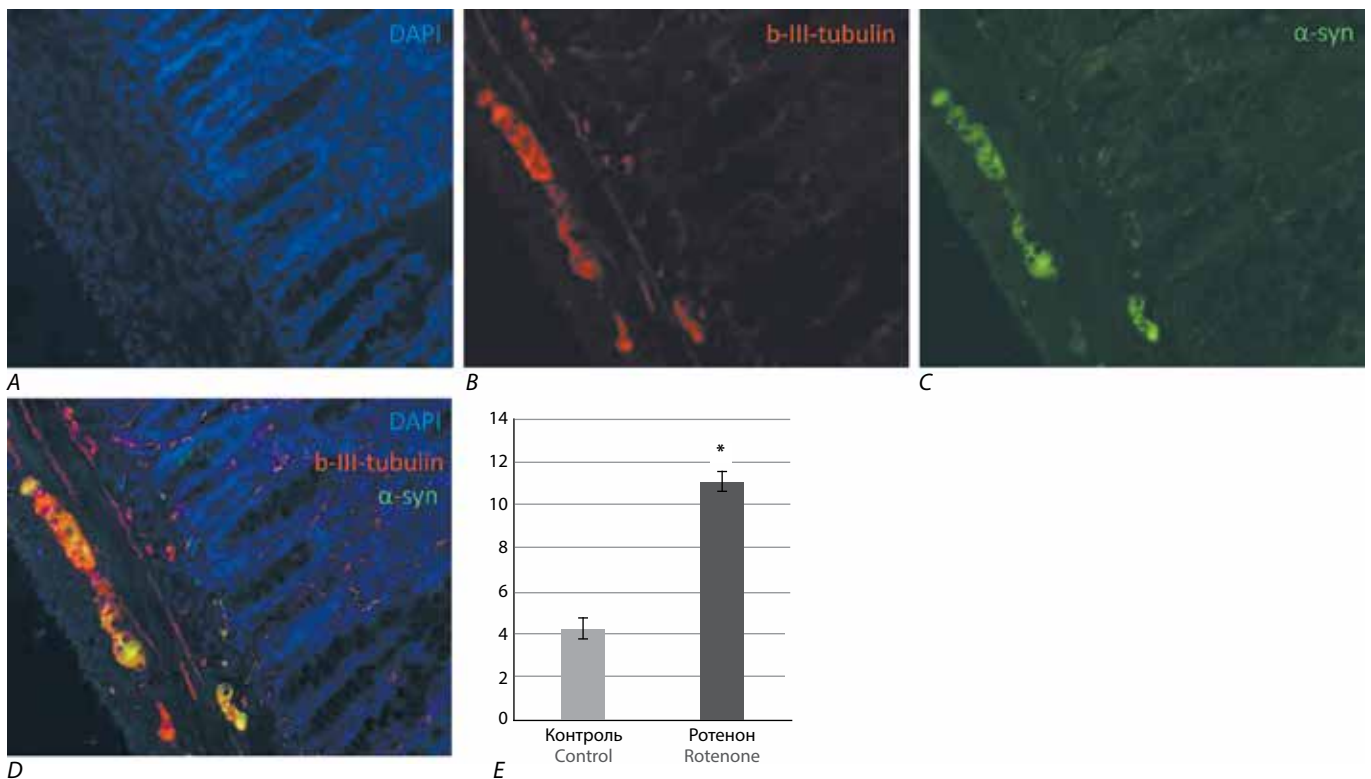


Рис. 2. Общий α -синуклеин (α -syn) в нервной системе кишечника крыс при длительном введении ротенона.
A–D — локализация общего α -синуклеина в β -III-тубулин-позитивных структурах нервной системы кишечника крысы опытной группы, $\times 20$;
A — иммунофлюоресцентное окрашивание на ядра клеток (DAPI, синий);
B — иммунофлюоресцентное окрашивание на β -III-тубулин (красный);
C — иммунофлюоресцентное окрашивание на общий α -синуклеин (красный);
D — результат наложения изображений *A–C*. Области колокализации маркеров β -III-тубулина и общего α -синуклеина — жёлтый, оранжевый;
E — интенсивность иммунофлюоресцентного окрашивания на общий α -синуклеин в ганглиях межмышечного сплетения, усл. ед.
 * $p < 0,05$.

Fig. 2. Total alpha-synuclein (α -syn) in the enteric nervous system of rats after long-term administration of rotenone.
A–D — the location of total alpha-synuclein in the β -III-tubulin positive structures of the enteric nervous system in an experimental animal, $\times 20$;
A — immunofluorescence staining of cell nuclei (DAPI, blue);
B — immunofluorescence staining of β -III-tubulin (red);
C — immunofluorescence staining of total alpha-synuclein (red);
D — the result of overlaying images *A–C*. Areas of β -III-tubulin and total alpha-synuclein colocalization are yellow and orange.
E — intensity of immunofluorescence staining of total alpha-synuclein in the Auerbach's plexus ganglion cells, C.U.
 * $p < 0.05$.

GFAP-позитивная глия выявлялась в межмышечном сплетении крыс и контрольной, и опытной группы. Она располагалась между нейронами, и её отростки, окружая тела нейронов, образовывали слой по периферии ганглия. Плотность расположения GFAP-позитивной глии в мезентеральных ганглиях тонкой кишки, вычисленная путём измерения интенсивности флюоресценции, была ниже у крыс опытной группы по сравнению с контролем ($27 \pm 1,2$ и $36 \pm 1,2$ усл. ед.; $p < 0,05$; рис. 3, *Г*). Двойное мечение на общий α -синуклеин и GFAP не выявило колокализации этих маркеров ни в контроле, ни в эксперименте (рис. 3, *Н*).

Обсуждение

Описанная в настоящей работе модель паркинсонизма с длительным введением крысам ротенона в малых дозах позволяет воспроизвести основные нарушения, характерные для БП: моторный дефицит и дегенерацию нейронов в чёрном веществе головного мозга. У экспериментальных животных выявлено нарушение координации движений,

выражающееся в более частом, по сравнению с контролем, оступании левыми конечностями. Латерализация моторных симптомов характерна для пациентов на ранних стадиях БП, при этом по мере прогрессирования заболевания она может становиться менее выраженной [14]. Двигательная асимметрия имеет большую клиническую значимость для дифференциальной диагностики БП и других сходных паркинсонических синдромов. Вместе с тем общая двигательная активность, определяемая путём измерения средней дистанции пробега в тесте «открытое поле», не была снижена. Не выявлено и других симптомов, характерных для развернутой стадии БП (ригидность, характерная сгорбленная поза, снижение массы тела) и наблюдаемых обычно на «острых» моделях с введением больших доз нейротоксинов [15]. Таким образом, описанная в нашей работе модель воспроизводит начальную стадию БП.

Важно подчеркнуть, что данная модель воспроизводит функциональные и патоморфологические нарушения в ЖКТ, характерные для больных БП (в том числе в ранней

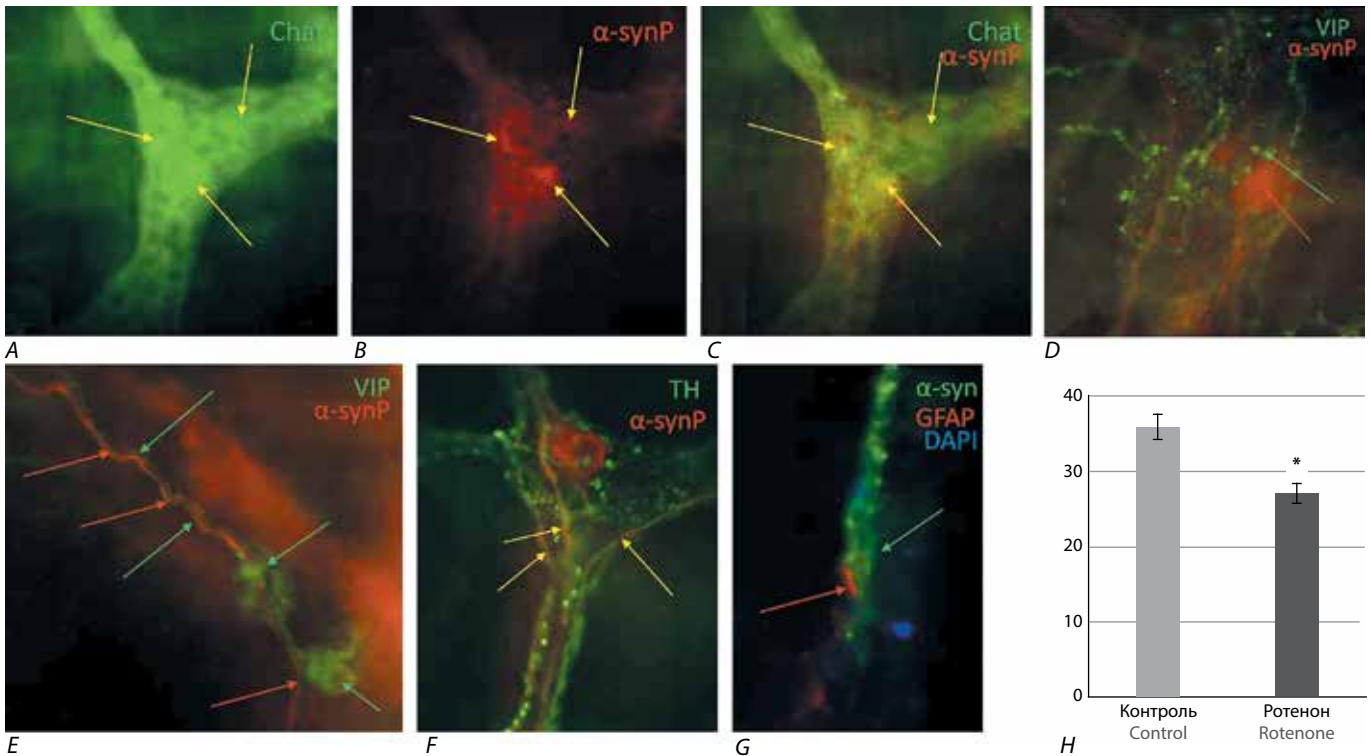


Рис. 3. Локализация фосфорилированного α -синуклеина (α -synP) в структурах межмышечного сплетения тонкой кишки.
A–C — колокализация фосфорилированного α -синуклеина в холинергических нейронах межмышечного сплетения (жёлтые стрелки указывают на тела нейронов, в которых наблюдается колокализация), $\times 20$;
D, E — иммунофлюоресцентное окрашивание на VIP (зелёный цвет, зелёные стрелки) и фосфорилированный α -синуклеин (красный цвет, красные стрелки) в межмышечном сплетении: отсутствие колокализации, $\times 40$;
F — иммунофлюоресцентное окрашивание на TH (зелёный) и фосфорилированный α -синуклеин (красный) в межмышечном сплетении: колокализация в отдельных волокнах (жёлтые стрелки), $\times 40$;
G — иммунофлюоресцентное окрашивание на GFAP (красный, красная стрелка) и общий α -синуклеин (зелёный, зелёная стрелка) в ганглии межмышечного сплетения: отсутствие колокализации, $\times 40$;
H — интенсивность иммунофлюоресцентного окрашивания на GFAP в ганглиях межмышечного сплетения, усл. ед.
 * — $p < 0,05$.

Fig. 3. Location of phosphorylated α -synuclein (α -synP) in the Auerbach's plexus of the small intestine.
A–C — colocalization of phosphorylated α -synuclein in cholinergic neurons of the Auerbach's plexus (yellow arrows indicate cell bodies with colocalization), $\times 20$;
D, E — immunofluorescence staining for VIP (green colour, green arrows) and phosphorylated α -synuclein (red colour, red arrows) in the Auerbach's plexus: no colocalization, $\times 40$;
F — immunofluorescence staining for TH (green) and phosphorylated α -synuclein (red) in the Auerbach's plexus: colocalization in individual fibres (yellow arrows), $\times 40$;
G — immunofluorescence staining for GFAP (red, red arrow) and total α -synuclein (green, green arrow) in the Auerbach's plexus ganglion cells: no colocalization, $\times 40$;
H — intensity of immunofluorescence staining for GFAP in the Auerbach's plexus ganglion cells, C.U.
 * — $p < 0.05$.

моторной и премоторной её стадиях). Так, симптомы замедления опорожнения желудка и снижения моторики тонкой кишки, выявленные у животных после длительного введения ротенона, описаны у пациентов с БП [16, 17]; это же относится и к повышению интенсивности окрашивания на α -синуклеин в межмышечном сплетении [18].

Длительное введение ротенона вызывало снижение плотности расположения и общего количества нервных волокон, выявляемых с помощью β -III-тубулина, и TH-позитивных нервных волокон в стенке тонкого кишечника. Ранее в пилотном исследовании мы выявили у крыс после 1 мес введения ротенона в той же дозировке снижение количества TH-позитивных волокон в миэнтеральном сплетении, но не общего количества волокон [19]. TH-позитивные волокна в тонкой кишке крыс представляют собой симпатические эфферентные волокна [20].

Таким образом, выявленная симпатическая денервация тонкой кишки предшествует дегенерации нервных волокон собственных энтеральных сплетений тонкой кишки, образующих основную массу β -III-тубулин-позитивных волокон.

При моделировании периферического развития паркинсонизма особый интерес представляет выявление уязвимых популяций нейронов и нервных волокон, которые могут являться первоначальным звеном в цепи патологических изменений и распространения в структуры ЦНС α -синуклеина. В нашем исследовании общий α -синуклеин был выявлен и у экспериментальных, и у контрольных животных, преимущественно в секреторных окончаниях аксонов, что согласуется с данными литературы [21], однако его содержание в ганглиях экспериментальных животных было значительно выше.

Для уточнения накопления и локализации фосфорилированной формы белка, ассоциированного с развитием БП, дополнительно на тотальных препаратах проведено двойное иммуномечение на фосфо- α -синуклеин и маркеры основных популяций миэнтеральных нейронов — возбуждающих и тормозных. Фосфорилированный α -синуклеин был выявлен в возбуждающих (Chat-позитивных), но не в тормозных (VIP-позитивных) элементах энтеральной нервной системы. Это указывает на уязвимость холинергических структур при развитии патологического процесса, связанного с повышением экспрессии, модификацией, агрегацией и распространением α -синуклеина, и, возможно, их поражение приводит к нарушению моторики тонкой кишки и замедлению кишечного транзита, наблюдаемого на данной ротеноновой модели.

Несмотря на то, что в нервных сплетениях кишечника имеются собственные холинергические нейроны, согласно данным литературы, лишь небольшое количество (13–22%) миэнтеральных нейронов позитивны к общему α -синуклеину, в то время как все преганглионарные волокна блуждающего нерва и их аксональные терминалы содержат α -синуклеин [21]. Кроме того, было продемонстрировано, что после ваготомии количество α -синуклеин-позитивных аксонов и аксональных варикозностей в межмышечном сплетении снижалось вдвое [22]. Взятые вместе, эти данные позволяют полагать, что часть выявленных в нашем исследовании фосфо- α -синуклеин-позитивных холинергических волокон энтеральных сплетений тонкой кишки, вероятно, являются эфферентными волокнами блуждающего нерва. Это косвенно указывает на возможную роль блуждающего нерва в патологическом процессе, связанном с накоплением и распространением патологических форм α -синуклеина в структуры ЦНС. Кроме того, фосфорилированный α -синуклеин был выявлен и в некоторых TH-позитивных волокнах, что, возможно, свидетельствует о вовлечении на ранней стадии в патологический процесс симпатической нервной системы, что требует дальнейшего изучения, в том числе исследования симпатических ядер спинного мозга. Необходимо также на данной модели провести количественную оценку содержания фосфо- α -синуклеина в нервных структурах различной эргичности,

которая в настоящем исследовании была затруднена в связи с использованием тотальных препаратов кишки, имеющих слишком большую толщину и содержащих, помимо нервных элементов, серозную и мышечную оболочки, создающие значительное фоновое окрашивание.

Длительное оральное введение крысам ротенона в низкой дозе не вызвало реактивного глиоза в миэнтеральных ганглиях. Более того, интенсивность иммунофлюоресцентного окрашивания на GFAP у экспериментальных животных была снижена по сравнению с контролем, что согласуется с результатами, полученными на мышах при длительном подкожном введении им ротенона в малых дозах [23]. Вероятно, это снижение является следствием токсического воздействия ротенона на клетки ганглионарной глии. Однако одного снижения интенсивности иммунофлюоресцентного окрашивания на GFAP не достаточно для того, чтобы предполагать снижение количества глиальных клеток. Отсутствие реактивного глиоза также не позволяет утверждать об отсутствии нейродегенерации в миэнтеральных ганглиях, поскольку в рамках настоящего исследования специально не проводились количественные исследования нейронов. На предложенной модели клетки глии в ганглиях, по-видимому, не играют роли в процессах поглощения, накопления, распространения патологических форм α -синуклеина в структурах межмышечного сплетения, поскольку двойное иммуномечение на общий α -синуклеин (включающий нативную форму и посттрансляционно изменённые формы этого белка) и GFAP не выявило колокализации этих маркеров ни в контроле, ни в эксперименте. Эти результаты согласуются с данными работы [24], в которой авторы на модели с оральным введением мышам другого широко используемого токсина — параквата — не выявили в GFAP-позитивной глии включений фосфорилированной формы α -синуклеина.

Таким образом, в настоящей работе на предложенной модели ранней стадии паркинсонизма воспроизведены нарушения со стороны ЖКТ, сходные с таковыми у пациентов с БП. Их морфологическим субстратом является денервация кишечника с накоплением в структурах энтеральной нервной системы α -синуклеина.

Список источников / References

1. Klingelhofer L., Reichmann H. The gut and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 2017; 134: 787–809. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.05.027
2. Pfeiffer R.F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016;22(Suppl 1): S119–S122. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004
3. Jellinger K.A. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. *J. Neural. Sci.* 2011; 310(1–2): 107–111. DOI: 10.1016/j.jns.2011.04.012
4. Braak H., Rub U., Gai W.P., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J. Neural. Transm.* 2003; 110(5): 517–536. DOI: 10.1007/s00702-002-0808-2
5. Del Tredici K., Rub U., De Vos R.A. et al. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002; 61(5): 413–426. DOI: 10.1093/jnen/61.5.413
6. Del Tredici K., Braak H. A not entirely benign procedure: progression of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008; 115(4): 379–384. DOI: 10.1007/s00401-008-0355-5
7. Rietdijk C.D., Perez-Pardo P., Garssen J. et al. Exploring Braak's hypothesis of Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2017; 8: 37. DOI: 10.3389/fneur.2017.00037
8. Innos J., Hickey M.A. Using rotenone to model Parkinson's Disease in mice: a review of the role of pharmacokinetics. *Chem. Res. Toxicol.* 2021; 34(5): 1223–1239. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.0c00522
9. Tanner C.M., Kamel F., Ross G.W. et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ. Health Perspect.* 2011; 119(6): 866–872. DOI: 10.1289/ehp.1002839
10. Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G. et al. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2000; 3(12): 1301–136. DOI: 10.1038/81834
11. Miyazaki I., Isooka N., Imafuku F. et al. Chronic systemic exposure to low-dose rotenone induced central and peripheral neuropathology and motor deficits in mice: reproducible animal model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(9): 3254. DOI: 10.3390/ijms21093254
12. Pan-Montojo F., Anichtchik O., Dening Y. et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One.* 2010; 5(1): e8762. DOI: 10.1371/journal.pone.0008762
13. Pan-Montojo F., Schwarz M., Winkler C. et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci. Rep.* 2012; 2: 898. DOI: 10.1038/srep00898

14. Riederer P., Jellinger K.A., Kolber P. et al. Lateralisation in Parkinson disease. *Cell Tissue Res.* 2018; 373(1): 297–312.
DOI: 10.1007/s00441-018-2832-z
15. Johnson M.E., Bobrovskaya L. An update on the rotenone models of Parkinson's disease: their ability to reproduce the features of clinical disease and model gene-environment interactions. *Neurotoxicology.* 2015; 46: 101–116.
DOI: 10.1016/j.neuro.2014.12.002
16. Dutkiewicz J., Szlufik S., Nieciecki M. et al. Small intestine dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2015; 122(12): 1659–1661.
DOI: 10.1007/s00702-015-1442-0
17. Marrinan S., Emmanuel A.V., Burn D.J. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2014; 29(1): 23–32.
DOI: 10.1002/mds.25708
18. Yan F., Chen Y., Li M. et al. Gastrointestinal nervous system α -synuclein as a potential biomarker of Parkinson disease. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(28): e11337.
DOI: 10.1097/MD.00000000000011337
19. Иванов М.В., Кутукова К.А., Художерков Р.М. Морфохимические изменения в нервной системе тонкого кишечника крыс при длительном пероральном введении ротенона. *Асимметрия.* 2018; 12(4): 217–222.
Ivanov M.V., Kutukov K.A., Khudoerkov R.M. Morphochemical changes in the nervous system of the small intestine in rats with prolonged oral administration of

- rotenone. *Journal of asymmetry.* 2018; 12(4): 217–222. (In Russ.)
DOI: 10.18454/ASY.2018.12.4.009
20. Phillips R.J., Hudson C.N., Powley T.L. Sympathetic axonopathies and hyperinnervation in the small intestine smooth muscle of aged Fischer 344 rats. *Auton. Neurosci.* 2013; 179(1–2): 108–121.
DOI: 10.1016/j.autneu.2013.09.002
21. Phillips R.J., Walter G.C., Wilder S.L. et al. Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease? *Neuroscience.* 2008; 153: 733–750.
DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.02.074
22. Schmid W., van der Zypen E., Keller H. Die Wirkung einer subtotalen Vagotomie auf den Plexus myentericus (Auerbach) verschiedener Darmabschnitte. *Acta Anat.* 1979; 104: 36–51.
23. Miyazaki I., Isooka N., Wada K. et al. Effects of enteric environmental modification by coffee components on neurodegeneration in rotenone-treated mice. *Cells.* 2019; 8(3): 221.
DOI: 10.3390/cells8030221
24. Naudet N., Antier E., Gaillard D. et al. Oral exposure to paraquat triggers earlier expression of phosphorylated α -synuclein in the enteric nervous system of A53T mutant human α -synuclein transgenic mice. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2017; 76(12): 1046–1057.
DOI: 10.1093/jnen/nlx092

Информация об авторах

Иванов Михаил Викторович — м.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5947-9093>
Кутукова Кристина Александровна — м.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5483-9157>

Вклад авторов. Иванов М.В., Кутукова К.А. внесли равный вклад в написание статьи. Все соавторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Mikhail V. Ivanov — junior researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5947-9093>
Kristina A. Kutukova — junior researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5483-9157>

Author contribution. Ivanov M.V., Kutukova K.A. contributed equally to the writing of the article. 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.



Антагонисты NMDA-рецепторов как потенциальные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний мозжечка

О.С. Белозор¹, А.Н. Шуваев², Я.В. Фрицлер², А.Н. Шуваев¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Россия

Аннотация

Нейродегенерация мозжечка остаётся малоизученным вопросом. Универсальным механизмом развития большинства нейродегенеративных заболеваний считается эксайтотоксичность — повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации глутаматом постсинаптических N-метил-D-аспартат связывающих рецепторов (NMDAR). Одной из многообещающих стратегий лечения нейродегенеративных заболеваний является использование антагонистов, которые преимущественно блокируют NMDAR в эксайтотоксических сценариях.

В данном обзоре обсуждаются представления о строении и функциях NMDAR. Приведены сведения об исследованиях применения блокаторов NMDAR в лечении нейродегенеративных заболеваний. Для создания новых терапевтических стратегий коррекции эксайтотоксичности при различных нейродегенеративных заболеваниях, например, спиноцеребеллярных атаксиях, необходимы дальнейшие исследования субъединичного состава и роли NMDAR в мозжечке. Перспективны комплексные методы лечения, сочетающие применение блокаторов extrasynaptic NMDAR или активаторов synaptic NMDAR с препаратами, влияющими на количество глутамата в синаптической щели.

Ключевые слова: нейродегенерация; мозжечок; спиноцеребеллярная атаксия; NMDA-рецепторы; блокаторы NMDA-рецепторов; эксайтотоксичность; нейрофизиология

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке грантов № 19-315-90044\19 Аспиранты Российского фонда фундаментальных исследований и № 20-415-242905 р_мк_Красноярск Российского фонда фундаментальных исследований и Правительством Красноярского края.

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

Адрес для корреспонденции: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: olsbelor@gmail.com. Белозор О.С.

Для цитирования: Белозор О.С., Шуваев А.Н., Фрицлер Я.В., Шуваев А.Н. Антагонисты NMDA-рецепторов как потенциальные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний мозжечка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(2): 58–69.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.7>

Поступила 15.03.2021 / Одобрена после рецензирования 02.04.2021 / Принята в печать 25.02.2022

NMDA receptor antagonists as potential therapy in cerebellar degenerative disorders

Olga S. Belozor¹, Andrey N. Shuvaev², Yana V. Fritsler², Anton N. Shuvaev¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

²Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Cerebellar degeneration remains a poorly studied topic. Excitotoxicity, i.e. neuronal damage and death due to excess activation of postsynaptic N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR) by glutamate, is considered to be a universal mechanism of most neurodegenerative conditions. The use of antagonists that predominantly block NMDAR in cases of excitotoxicity is a very promising treatment strategy for neurodegenerative disorders.

This review presents the known structure and function of NMDAR. Information on studies investigating the use of NMDAR antagonists in the treatment of neurodegenerative diseases is provided. Creation of new therapies to correct excitotoxicity in various neurodegenerative disorders, for example, spinocerebellar ataxias, requires further study of the subunit composition and the role of NMDAR in the cerebellum. Treatment methods that combine the use of extrasynaptic NMDAR antagonists or synaptic NMDAR agonists with drugs that affect the total amount of glutamate in the synaptic cleft are promising.

Keywords: neurodegeneration; cerebellum; spinocerebellar ataxias; NMDA receptors; NMDA-receptor antagonists; excitotoxicity; neurophysiology

Source of funding. This work was supported by grants No. 19-315-90044\19 PhD students of the Russian Foundation for Basic Research and No. 20-415-242905 r_mk_Krasnoyarsk of the Russian Foundation for Basic Research and the Government of the Krasnoyarsk Kray.

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

For correspondence: 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1. Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky. E-mail: olsbelor@gmail.com. Belozor O.S.

For citation: Belozor O.S., Shuvaev A.N., Fritsler Ya.V., Shuvaev A.N. NMDA receptor antagonists as potential therapy in cerebellar degenerative disorders. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 58–69. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.7>

Received 15.03.2021 / Approved after peer review 02.04.2021 / Accepted 25.02.2022

Введение

Нейродегенеративные заболевания — группа прогрессирующих форм патологии нервной системы с различными клиническими проявлениями, классификация и диагностика которых остаются сложными областями современной неврологии [1]. Изучение основ развития нейродегенеративных заболеваний особенно важно в связи с их высокой распространённостью, тяжёлым течением и, как правило, неуклонным прогрессированием [2]. Своевременная диагностика этих заболеваний на ранних этапах и применение новейших лекарственных средств способны повысить качество жизни пациентов и замедлить развитие патологического процесса [3].

В зависимости от уровня поражения нервной системы условно выделяют заболевания с преимущественным поражением коры головного мозга, базальных ганглиев, мозжечка, ствола или спинного мозга [2, 4].

На фоне остальных заболеваний нейродегенерации мозжечка остаются малоизученными. У мозжечковых нарушений может быть большое количество причин, включая врождённые пороки развития, наследственные атаксии и различные приобретённые состояния. Набор симптомов, как правило, включает атаксию и может варьировать в зависимости от причины. Нейродегенеративные или неврологические расстройства, связанные с патологией мозжечка, такие как спиноцеребеллярная атаксия (СЦА), атрофия мозжечка и эссенциальный тремор, часто сопровождаются когнитивной дисфункцией, деменцией и психоневрологическими симптомами [5].

Вопрос об этиологии нейродегенеративных заболеваний остаётся нерешённым. Большинство исследователей придерживаются глутаматергической теории нейродегенеративного процесса, предложенной в 1990-е гг. Согласно этой теории универсальным механизмом развития нейродегенеративных заболеваний является эксайтотоксичность — повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации постсинаптических NMDA-рецепторов (ионотропных рецепторов глутамата, селективно связывающих N-метил-D-аспартат; NMDAR) [6]. Активация NMDAR сопровождается избыточным поступлением ионов Ca^{2+} внутрь нейронов и последующим каскадом патологических биохимических реакций, которые в итоге запускают апоптоз нейронов и их фагоцитоз макрофагами [7–9]. На процесс нейродегенерации влияют и другие факторы: оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, дефицит нейротрофических факторов, воспалительные процессы [4, 10].

Сведения об экспрессии NMDAR в клетках Пуркинье (КП) мозжечка, о формирующих их типах субъединиц и динамике изменения их состава малочисленны и неоднородны. В связи с этим изучение субъединичного состава NMDAR нейронов мозжечка представляется важным для создания новых терапевтических стратегий коррекции эксайтотоксичности при различных нейродегенеративных заболеваниях мозжечка, например, при СЦА.

Клетки Пуркинье и их трёхкомпонентный синапс

Исторически мозжечок считался двигательной структурой. Он получает копию афферентной информации, передаваемой из спинного мозга в кору полушарий головного мозга (сигналы о текущем состоянии положения тела и конечностей в пространстве, мышечного тонуса), а также эфферентной информации — от двигательных центров коры полушарий к спинному мозгу (представление о требуемом конечном состоянии). Сопоставляя эту информацию, кора мозжечка может рассчитать ошибку, о которой сообщает в двигательные центры для непрерывной коррекции произвольных и автоматических движений. Мозжечок важен для моторного обучения — он играет важную роль в адаптации и настройке моторных программ, позволяющих совершать точные движения методом проб и ошибок при обучении [11, 12]. В последние десятилетия обнаружено, что мозжечок участвует и в процессах высшей нервной деятельности: накопления опыта, памяти, мышления [13].

Кора мозжечка состоит из трех слоев: поверхностного (молекулярный слой), среднего (слой КП) и внутреннего (зернистый слой, граничащий с белым веществом извилин мозжечка).

Молекулярный слой содержит два типа нейронов: мелкие звёздчатые нейроны, которые расположены в верхней части слоя, и корзинчатые нейроны в нижней трети слоя на уровне нижних ветвлений дендритов КП. Аксоны звёздчатых нейронов образуют тормозные ГАМКергические синапсы на дендритах КП, а аксоны корзинчатых нейронов — на телах КП [14].

Средний слой КП образован грушевидными телами очень крупных нейронов, лежащих строго в один ряд. От вершины каждой КП в молекулярный слой отходят 2–3 крупных дендрита, которые разветвляются на многочисленные ветви, образуя мощное дендритное дерево. Отходящие от основания тел аксоны КП уходят в белое вещество и идут к подкорковым ядрам мозжечка, образуя эфферентные нервные волокна — единственный выход из коры мозжечка.

Гранулярные клетки мозжечка составляют толстый зернистый слой коры мозжечка и являются одними из самых маленьких нейронов в мозге. Тонкие немиелинизированные аксоны гранулярных клеток поднимаются вертикально в молекулярный слой коры, где Т-образно делятся на две ветви, идущие параллельно поверхности извилин, образуя параллельные волокна [15, 16].

Эти параллельные волокна создают относительно более слабые возбуждающие глутаматергические синапсы к шипикам в дендритах КП, образуя синапс гранулярные клетки–параллельные волокна причём до 200 тыс. параллельных волокон могут образовать синапс с одной КП [17]. Лазящие волокна, исходящие из нижнего оливкового ядра, передают сильный возбуждающий импульс на дендриты КП. Каждая КП получает приблизительно 500 синапсов с лазящих волокон [18]. Каждое лазящее волокно образует синапсы с 1–10 КП. На ранних этапах развития КП иннервируются множеством лазящих волокон, но по мере созревания мозжечка эти входы постепенно устраняются, что приводит к единственному вводу волокон на КП.

В ранних фундаментальных работах, описывающих базовые пассивные и активные свойства КП, было показано отсутствие NMDAR на их мембране [19]. В последующих работах выявлено, что NMDAR присутствуют, но экспрессия их субъединиц в КП крайне мала [20, 21]. Поэтому, в силу морфологических особенностей КП, классический апоптотический каскад при перераздражении внесинаптических NMDAR на постсинаптической мембране нейрона [22] может быть не доминирующим.

Астроциты, в том числе клетки глии Бергмана, плотно охватывающие синапсы КП в молекулярном слое мозжечка, экспрессируют большое количество NMDAR [23, 24].

Субъединичный состав NMDAR в мозжечке

Структурно NMDAR представляет собой гетеротетрамер, взаимодействующий с несколькими внутриклеточными белками. Известны три субъединицы NMDAR: глицин-связывающие GluN1 (NR1) и GluN3 (NR3), глутамат-связывающая GluN2 (NR2), которые могут образовывать как дигетеромерные, так и тригетеромерные рецепторы [25]. GluN1 имеет 8 изоформ из-за альтернативного сплайсинга гена *GRIN1*, существуют 4 субъединицы с дифференциальной экспрессией *GluN2* (A–D) и 2 субъединицы *GluN3* (A и B), что обуславливает различную структуру рецепторов в разных областях нервной системы [26, 27].

В период эмбрионального и постнатального развития мозга отмечается изменение субъединичного состава NMDAR [28]. На всех этапах ген *GluN1* экспрессируется практически во всех нейронах, в частности, в КП эта субъединица экспрессируется уже в самом начале жизни у мышей и в течение всей взрослой жизни [20, 29, 30]. Присутствие субъединиц GluN1 в молекулярном комплексе принципиально важно, т.к. именно на них находится место связывания агониста, и они образуют трансмембранный домен, формирующий ионный канал [31].

Субъединицы GluN2 по-разному экспрессируются во время развития [32], и различные комбинации субъединиц GluN1/GluN2, экспрессируемые в неонатальных и взрослых КП, создают функциональные NMDAR с различными

и даже противоположными свойствами, т.к. они отвечают за сродство к агонисту, чувствительность к магнию и цинку, кинетику дезактивации, модуляцию полиаминами и проводимость канала [26, 33, 34].

Субъединицы GluN2 КП новорождённых относятся к подтипу GluN2D. Рецепторы GluN1-GluN2D обладают уникальными свойствами: низкая чувствительность к блоку Mg^{2+} и высокое сродство к глутамату, что приводит к медленной дезактивации в ответ на кратковременное применение глутамата [34, 35].

Между 2-й и 3-й постнатальными неделями снижается экспрессия субъединиц GluN2, а также происходит замена GluN2B на GluN2A [36]. GluN1-гомомеры не достигают внешних мембран, соответственно, токи NMDA, обнаруженные у молодых крыс или мышей, заметно снижаются с возрастом, и между 12-й и 21-й постнатальными неделями в большинстве исследований не было обнаружено функциональных NMDAR [19, 32, 37, 38]. На основании этих результатов взрослые КП с тех пор рассматривались как нейроны, лишённые NMDAR. Позднее было показано, что в возрасте более 8 нед зрелые КП эффективно экспрессируют функциональные NMDAR и участвуют в синаптической передаче лазящих волокон [21].

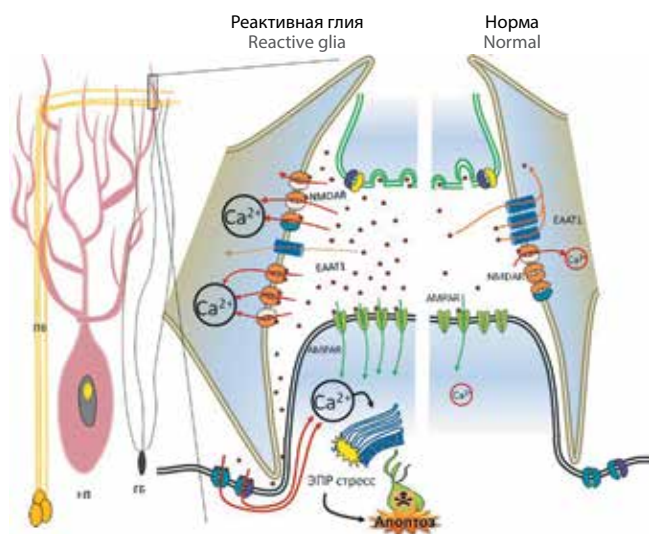
Имеются противоречивые данные об экспрессии субъединиц GluN2 во взрослых КП: в одних исследованиях мРНК GluN2A была обнаружена как у крыс, так и у людей [28, 39, 40], тогда как в других работах мРНК GluN2 в КП взрослых грызунов не выявлена [35, 41].

У взрослых животных GluN3A экспрессируется в коре мозжечка, в основном в гранулярных клетках, меньше в КП [42]. В мозге мРНК GluN3A уменьшается после 2-й постнатальной недели, а мРНК GluN3B остаётся на постоянном уровне по мере развития и у взрослых. Поскольку субъединицы GluN3 снижают кальциевую проницаемость NMDAR, их присутствие в зрелых КП может иметь важное значение в долгосрочной синаптической пластичности, нейропротекции от опосредованной глутаматом эксайтотоксичности или других механизмах [43, 44].

Расхождения в разных исследованиях могут объясняться различиями между экспериментальными процедурами или различными временными пределами зрелости, указанными разными авторами. Таким образом, вопрос экспрессии функциональных NMDAR в зрелых КП требует дальнейших исследований.

В нейронах NMDAR были обнаружены и в пре-, и в постсинаптических участках [45, 46]. По результатам иммуногистохимии мозжечка мышей и крыс выявлено наличие GluN1 и GluN2B в телах и дендритных ветвлениях КП, умеренное содержание GluN2A в КП и глии Бергмана в мозжечке мыши [47], но GluN2A в мозжечке взрослых крыс отсутствовала [20, 48]. Отмечено малое содержание в КП GluN2C/D. Гранулярные клетки совместно экспрессируют GluN2A и GluN2C и/или GluN2D с GluN1, но не GluN2B [20]. Эти исследования показывают, что субъединицы NMDAR демонстрируют частично совпадающие паттерны экспрессии в мозжечке взрослого млекопитающего.

NMDAR астроцитов гораздо менее чувствительны к Mg^{2+} -блоку и более возбудимы, чем нейрональные, что может



ПВ — параллельные волокна / parallel fibres
КП — клетка Пуркинье / Purkinje cell
ГБ — глия Бергмана / Bergmann glia
ЭПР стресс — стресс эндоплазматического ретикулума / endoplasmic reticulum stress

Субъединицы NMDAR / NMDAR subunits

GluN2A GluN2C GluN3
GluN2B GluN2D ● Глутамат / Glutamate

Изменения в трёхкомпонентном синапсе КП при нейродегенерации и возможные молекулы-мишени для лечения нейродегенеративных заболеваний мозжечка.

Функционирующие NMDAR содержат субъединицу GluN1, поэтому она не указана на рисунке.

Changes in the tricomponent Purkinje cell synapse in neurodegeneration and possible molecular targets for the treatment of cerebellar degeneration.

Functioning NMDAR contain the GluN1 subunit, which is why it is not indicated on the image.

указывать на преобладающую экспрессию GluN3 субъединицы рецептора [49, 50]. GluN3 не может заменить GluN1 для формирования функциональных каналов, несмотря на высокую аффинность связывания глицина [51], т.к. глутамат/глицин-активируемые токи не индуцируются, когда GluN3 спарена только с субъединицей GluN2 без GluN1 [52, 53]. Субъединицы GluN3 при совместной экспрессии с GluN1 и GluN2 снижают чувствительность к Mg^{2+} -токам и проницаемость Ca^{2+} [43, 53] и сильно уменьшают токи NMDAR [52, 54]. Субъединицы GluN3 могут также контролировать мембранный перенос NMDAR [55].

Активация extrasинаптических NMDAR зависит от местоположения и активности нейрональных и глиальных переносчиков нейромедиатора и требует обширной диффузии глутамата из сайтов синаптического высвобождения. Это лучше всего иллюстрируют звездчатые нейроны мозжечка и ганглиозные клетки сетчатки, в которых NMDAR расположены вне синапса [56–58].

За последние несколько лет ряд исследований показали наличие большого количества NMDAR, содержащих GluN2A, в синаптических сайтах, а NMDAR с GluN2B и GluN2D — в extrasинаптических сайтах [59–61] (рисунок). В норме избыточное количество глутамата захватывается астроци-

тами через транспортёры EAAT1, и чрезмерной активации NMDAR не возникает. При избыточном выделении глутамата или нарушении его обратного захвата реактивными астроцитами количество глутамата в синаптической щели увеличивается, что приводит к чрезмерной стимуляции NMDAR и рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA). Глутамат вытекает из синаптической щели и активирует extrasинаптические NMDAR. В результате избыточной активации повышается концентрация ионов Ca^{2+} , что через каскад реакций приводит к апоптозу нейронов. Регулируя работу как NMDAR, так и транспортёров глутамата или изменяя высвобождение Ca^{2+} , можно уменьшить эксайтотоксичность при нейродегенеративных заболеваниях.

Функции NMDAR в норме и при патологии

NMDAR одновременно восприимчив и к эндогенным лигандам — агонистам и антагонистам, и к изменению мембранного потенциала. В неактивированной форме канал рецептора закрыт ионом Mg^{2+} . Канал активируется, когда глутамат и коагонист (глицин или D-серин) связываются с ним, и при одновременной деполяризации постсинаптической мембраны (высвобождённый глутамат вызывает приток Na^+ через AMPA-рецепторы) удаляется ион Mg^{2+} [62, 63]. Активация NMDAR вызывает открытие ионного канала, селективного к катионам, что приводит к притоку в клетку Na^+ и Ca^{2+} , а K^+ покидает клетку. Ca^{2+} инициирует каскады трансдукции сигнала [64].

Синаптическая пластичность позволяет усилить или ослабить специфические связи между нейронами и является основой обучения и памяти. Выявлена зависимость от расположения и субъединичного состава NMDAR различных форм долгосрочного потенцирования и долгосрочной депрессии [65–70]. Extrasинаптические NMDAR могут препятствовать образованию долгосрочного потенцирования [67, 71] и индуцировать долгосрочную депрессию [72], в отличие от синаптических NMDAR. Присутствие субъединиц GluN2A стимулирует долгосрочное потенцирование, а субъединица GluN2B связана с индукцией долгосрочной депрессии [73, 74]. Таким образом, NMDAR играет ключевую роль в синаптической пластичности и процессах обучения и памяти [70, 75–77].

Существует парадокс, что NMDAR могут способствовать и гибели нейронов, и их выживанию: NMDAR опосредуют аспекты нормального развития нейронов [78, 79], но при чрезмерной активации NMDAR могут вызывать гибель клеток при различных острых и хронических неврологических заболеваниях, таких как инсульт, болезнь Гентингтона и т.п. [80–84].

Различия в передаче сигналов NMDAR связывают с расположением рецепторов или с различиями в субъединичном составе NMDAR [64, 85–87]. До сих пор не выявлено чёткое пространственное разграничение, однако недавние исследования показали, что некоторые пути, предшествующие смерти, преимущественно активируются внесинаптическими NMDAR [71, 88]. В результате различий в передаче сигналов extrasинаптическая активность NMDAR индуцирует другую программу экспрессии генов по сравнению с синаптическими NMDAR [89, 90]. Дисбаланс между синаптической и extrasинаптической активностью NMDAR способствует дисфункции нейронов

и может быть общим звеном в этиологии нейродегенеративных заболеваний.

Функциональная дихотомия между этими синаптическими и экстраинаптическими пулами NMDAR также контролируется системами обратного захвата глутамата [91]. Благодаря избыточному синаптическому высвобождению и нарушению механизмов обратного захвата накапливается внеклеточный глутамат [64, 80, 92–94]. Избыточное количество глутамата вытекает из синаптической щели и активирует не только синаптические, но и внесинаптические NMDAR [95]. Значительная часть экстраинаптических NMDAR нейронов *in vivo* расположена рядом с глией [85], что повышает вероятность того, что высвобождение астроцитарного глутамата может привести к активации этих рецепторов [86].

NMDAR-блокаторы для лечения нейродегенеративных заболеваний

Патогенез большого числа расстройств ЦНС объясняется, по крайней мере частично, внесинаптической активностью NMDAR — например, болезнь Альцгеймера [95–97] и болезнь Гентингтона [98–100], а также ишемия, гипоксия, черепно-мозговая травма и эпилепсия, тремор/атаксия, ассоциированные с ломкой X-хромосомой (синдром FXTAS) [101]. Многие из этих нарушений также имеют общие пути передачи сигналов от внесинаптических NMDAR и могут быть экстраполированы на нейродегенеративный процесс мозжечка.

Одной из многообещающих стратегий, влияющих на данный патологический процесс, является использование антагонистов, которые преимущественно блокируют NMDAR в эксайтотоксических сценариях, и терапевтических средств, которые активируются только в патологическом состоянии [102]. Наиболее хорошо исследован мемантин с фармакологическими свойствами, которые подходят для блокады хронической активности NMDAR в патологических ситуациях без нарушения нормальной синаптической функции [88, 103].

Мемантин — это блокатор открытых каналов, его неконкурентный характер приводит к эффективной блокаде хронической экстраинаптической активности NMDAR, которая вызывается повышенным уровнем глутамата. Мемантин предпочтительно взаимодействует с GluN2C- и GluN2D-содержащими NMDAR при физиологических уровнях Mg^{2+} [100, 104]. Мемантин при использовании в низких дозах не накапливается в канале из-за его быстрых скоростных свойств и зависимых от напряжения связывающих свойств и, соответственно, не оказывает существенного влияния на нормальную синаптическую активность NMDAR. Таким образом, низкие дозы мемантина не будут существенно влиять на активацию синаптических NMDAR, в то же время позволяя блокировать хроническую внесинаптическую активацию NMDAR повышенными уровнями глутамата [88, 103]. Эта специфичность действия мемантина была продемонстрирована электрофизиологически [105], а также путём изучения нижестоящих сигналов про-смерти и про-выживания [99, 106, 107]. Использование мемантина *in vivo* для антагонизма нейродегенеративных путей было продемонстрировано в контексте болезни Гентингтона [99, 100] и болезни Альцгеймера [49, 108]. Мемантин уменьшает нейродегенерацию от вируса Зика [109], используется в

лечении других нейродегенеративных заболеваний: лобно-височной деменции, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза и др.

Рилузол — неселективный антагонист глутаматергических рецепторов непрямого действия, спектр его фармакологического действия распространяется на ионотропные (в том числе NMDAR) и метаботропные глутаматергические рецепторы. Рилузол обладает нейропротекторными, противосудорожными и седативными свойствами, одобрен для лечения бокового амиотрофического склероза. Рилузол подавляет высвобождение глутамата [110, 111], защищая от эксайтотоксичности, ингибирует протеинкиназу C, которая регулирует пресинаптические NMDAR [112, 113]. На мышинной модели БА продемонстрировано, что рилузол снижает эксайтотоксичность через изменение экспрессии генов субъединиц NMDAR [114], но он не показал положительного эффекта при болезни Гентингтона [115]. Рилузол был оценен как средство лечения большого депрессивного расстройства из-за его двойного фармакологического воздействия на глутаматергическую систему. В частности, рилузол увеличивает обратный захват глутамата астроцитами, а также ингибирует конечное пресинаптическое высвобождение глутамата. Таким образом, он может снижать активацию NMDAR и за счёт снижения синаптических концентраций глутамата, доступных для связывания с постсинаптическими NMDAR, проявляя фармакологическое действие, аналогичное эффектам антагонистов NMDAR. Системное введение рилузола улучшает память, вероятно, за счёт анксиолитического действия [116].

Амантадин подавляет рецепторы NMDA, ускоряя закрытие канала [117]. Амантадин подавляет L-DOPA-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона [118], связан с увеличением продолжительности жизни таких пациентов, что может свидетельствовать о его нейропротекторном действии [119]. Однако результаты клинических исследований противоречивы [120]. Исследователи пришли к выводу, что антидискинетический эффект амантадина частично зависит от антагонизма NMDA [121]. Амантадин показывал положительный эффект при болезни Гентингтона [122, 123].

Атомоксетин действует как антагонист NMDAR в клинически значимых дозах. В исследовании нейродегенерации при ишемии выявлено, что предварительная обработка атомоксетином значительно ослабляет вызванное ишемией увеличение иммунореактивности NMDAR1 и NMDAR2A и защищает пирамидные нейроны CA1 от ишемии. Кроме того, в группе, получавшей атомоксетин после ишемии, иммунореактивность Vcl-2 и Вах значительно не изменялась. Атомоксетин широко используется для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности, как ингибитор обратного захвата норадреналина [124, 125]. При лечении пациентов с болезнью Паркинсона положительных эффектов атомоксетина не выявлено [120].

Кетамин является неконкурентным и неселективным антагонистом субъединиц GluN2 NMDAR, который связывается с сайтом связывания фенциклидина внутри ионного канала рецептора NMDA, блокируя канал, как ион Mg^{2+} блокирует рецепторы NMDA, и неселективен в отношении субъединиц GluN2A-D канала рецептора NMDA [126, 127]. Кетамин уже много лет используется в клинической практике, но не по неврологическим показаниям. В ряде

клинических испытаний изучаются низкие дозы кетамина при различных болевых состояниях, включая невропатическую боль у онкологических больных, хроническую невропатическую боль, развивающуюся после хирургических процедур, и сложный регионарный болевой синдром [128]. Исследовались также возможности применения кетамина как антидепрессанта [127, 129, 130].

Траспродил (CP-101,606) — мощный селективный антагонист субъединиц GluN2B NMDAR [131], исследовался в качестве нейропротектора при травмах головы и инсульте [97, 132], но позже был оценён как дополнительное лечение для пациентов с резистентной формой биполярного депрессивного расстройства [133]. Считалось, что избирательность траспродила в отношении субъединиц GluN2B рецепторного комплекса NMDA снижает психотомиметические эффекты, но в клинических испытаниях наблюдались диссоциативные побочные эффекты [134].

Декстрометорфан, неконкурентный антагонист NMDAR, является широко используемым средством от кашля. Его метаболит декстрорфан противодействует NMDAR, связываясь с участком внутри поры канала [135]. Действие декстрометорфана также исследовалось при боковом амиотрофическом склерозе, но положительных эффектов не было выявлено [136]. У пациентов с синдромом Ретта был виден положительный эффект на ЭЭГ [137]. Декстрометорфан нормализовал когнитивные функции у крыс, получавших метотрексат [138].

Нерамексан разрабатывается как потенциальное нейропротекторное средство против различных заболеваний ЦНС. Испытания при болезни Альцгеймера дают противоречивые результаты, исследования продолжаются [139].

Ксенон, конкурентный ингибитор глицинового сайта NMDAR, обладает нейропротекторным действием против гипоксии—ишемии при применении сразу после травмы или через 3 ч после неё. Это делает возможным клиническое использование ксенона в качестве анестетика и нейропротектора [140, 141].

Элипродил — GluN2B-селективный антагонист NMDAR, уменьшает размеры зоны инфаркта мозга при экспериментальном ишемическом инсульте, но клинические испытания не подтвердили его эффективности при остром инсульте, в связи с чем испытания были прекращены [142, 143]. Элипродил оказывает нейропротективное действие на сетчатку, подвергшуюся либо эксайтотоксической, либо ишемической нагрузке, и может быть полезен для лечения различных заболеваний сетчатки и головки зрительного нерва [144].

Рисленемдаз (МК-0657, CERC-301) — селективный антагонист NMDAR к субъединице GluN2B, который был протестирован на устойчивых к лечению пациентах с биполярным депрессивным расстройством. Не выявлено значительного антидепрессивного эффекта по сравнению с плацебо, хотя наблюдалось улучшение депрессивных симптомов. В отличие от траспродила, у рисленемдаза не наблюдалось серьёзных или диссоциативных побочных эффектов [129, 145, 146].

Габапентин может оказывать защитное действие против вызванного глутаматом повреждения нейронов, по крайней мере частично, путём ингибирования ионного тока,

активируемого NMDAR [147]. Он действует на $\alpha 2\delta$ -1-белок (известный как субъединица канала Ca^{2+} , активируемого напряжением, является сайтом связывания габапентиноидов), взаимодействующий с NMDAR, который увеличивает синаптическую доставку NMDAR при невропатической боли. Габапентиноиды уменьшают невропатическую боль, подавляя прямую транспортировку комплексов $\alpha 2\delta$ -1-NMDAR [148].

Рапастинель (GLYX-13, BV-102) — селективный, слабый частичный агонист/антагонист аллостерического участка связывания глицина субъединицы GluN1 NMDAR. Препарат является быстродействующим и долговременным антидепрессантом, мощным усилителем когнитивных функций, благодаря своей способности как ингибировать, так и усиливать опосредованную NMDAR передачу сигнала. Обычно частичные агонисты вызывают агонистические эффекты при низких дозах или в отсутствие полного агониста сайта рецептора (глицина), но порождают антагонистические эффекты при высоких дозах или в присутствии полного агониста сайта рецептора (глицина) [146]. Рапастинель разрабатывался как новый антидепрессант, в качестве дополнительной терапии для лечения резистентного к лечению большого депрессивного расстройства [149–151], но в III фазе клинических испытаний не показал различия с плацебо.

Несмотря на данные исследований на животных с патологиями головного мозга с вовлечением NMDAR в патологический процесс [152], клинические испытания некоторых антагонистов NMDAR потерпели неудачу из-за плохой переносимости и низкой эффективности [82, 134, 153, 154]. Поскольку побочные эффекты связаны с блокадой синаптической активности NMDAR, для многих антагонистов максимальная переносимая доза может не быть терапевтически эффективной.

Блок NMDAR также может влиять на нормальную синаптическую пластичность и нарушать формирование памяти обучения [155–157]. NMDA-антагонисты негативно влияют на выработку новых поведенческих навыков [158]. Устранение активности рецептора NMDA *in vivo* вызывает широко распространённый апоптоз и усиливает травмирующее повреждение в развивающихся нейронах [159, 160]. В ЦНС взрослого человека блокада NMDAR усугубляет потерю нейронов при применении после черепно-мозговой травмы и во время продолжающейся нейродегенерации [161]. Таким образом, нужны дальнейшие исследования селективных блокаторов внесинаптических NMDAR, т.к. блокада нормальной синаптической активности NMDAR приводит к многочисленным неприемлемым побочным эффектам.

Опыт применения блокаторов NMDAR в лечении патологии большого мозга подсказывает возможное использование этих веществ в терапии при патологии мозжечка. Однако уникальное строение, функции и малая изученность дегенеративных состояний этой области мозга не позволяют напрямую экстраполировать вышеуказанные результаты без дополнительных исследований.

Применение антагонистов в лечении патологических состояний мозжечка

Данных о влиянии NMDAR-блокаторов на мозжечок мало. А. Iizuka и соавт. в исследованиях роли экстрасинаптических NMDAR в гибели нервных клеток использовали

Сравнение блокаторов NMDAR

NMDAR antagonists comparison

Вещество Substance	Эффективность при нейродегенерации Efficacy in neurodegeneration	Использование в клинике Use in clinics	Исследования на мозжечке Research on the cerebellum	Побочные эффекты Side effects	Селективность Selectivity	Ссылки References
Мемантин Memantine	+	+	+	++	GluN2C, GluN2D	49, 99, 100, 104, 108
Рилузол Riluzole	+	+	+	+	–	110, 111, 113, 114
Амантадин Amantadine	+	+	–	+	–	117, 118, 121
Атомоксетин Atomoxetine	+	+	–	+	–	124, 125
Кетамин Ketamine	+	+	–	+++	GluN2	126, 127
Траксепродил Traxoprodil	+	–	–	++	GluN2B	131, 133, 134
Декстрометорфан Dextromethorphan	+/-	+	–	–	–	135, 137
Нерамексан Neramexane	+/-	–	–	+	–	139
Ксенон Xenon	+/-	–	–	–	GluN1	140, 141
Элипродил Eliprodil	–	–	–	–	GluN2B	142, 144
Рисленемдаз Rislenemdaz	–	–	–	+	GluN2B	129, 145, 146
Габапентин Gabapentin	–	+	–	++	$\alpha 2\delta$ -1-NMDAR	147, 148
Рапастинель Rapastinel	–	–	–	+	GluN1	146, 150, 151

мемантин, который вводили перорально мышам SCA1 KI с возраста 4 нед пожизненно [162]. Лечение значительно уменьшало потерю массы тела и увеличивало продолжительность жизни мышей. Кроме того, мемантин значительно подавлял потерю КП в мозжечке и моторных нейронах в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва, которые являются критическими для моторной и парасимпатической функций.

В исследованиях пациентов с синдромом FXTAS мемантин хорошо переносился, но не продемонстрировал эффективности по сравнению с плацебо в облегчении тремора, проблем с балансом или исполнительных функций [163]. Другие исследования продемонстрировали значительное улучшение показателей внимания/рабочей памяти, которые, как считается, составляют основной когнитивный дефицит при синдроме FXTAS, после лечения мемантином в течение года [164–166].

В исследованиях эффективности мемантина для лечения рецессивной СЦА с саккадическими интрузиями отмечено снижение глазодвигательных нарушений [167–169].

Исследование эффектов *рилузола* в моделях СЦА не показало улучшения моторного поведения, но длительное лечение повлияло на протеинопатию атаксина-3 за счёт сниже-

ния растворимого атаксина-3 и накопления атаксина-3 в телах корковых клеток [170–172]. Проведены клинические исследования рилузола у пациентов с атаксией Фрейдриха и СЦА, в ходе которых был выявлен положительный эффект рилузола без серьёзных побочных эффектов [173, 174].

Таким образом, в литературе описана лишь малая часть блокаторов NMDAR, которые применялись в экспериментальном лечении нейродегенеративных состояний мозжечка. Применение других препаратов (таблица) позволит избежать некоторых нежелательных эффектов, связанных с длительным применением мемантина или рилузола, таких как диспептические явления, нарушение запоминания и др.

Важным аспектом в лечении нейродегенеративных заболеваний мозжечка является комплексный подход — модуляция нескольких патологических механизмов, таких как блокада NMDAR, усиление обратного захвата нейромедиатора, улучшение энергетического обмена посредством восстановления функции митохондрий и др.

Исправить дисбаланс синаптической и экstrasинаптической активности NMDAR и замедлить нейродегенерацию, возможно, получится при модулировании активности синаптических NMDA [175].

В предотвращении эксайтотоксичности важную роль играет захват избытка глутамата глии Бергмана. Расположенные на отростках астроцитов мозжечка EAAT1 при высоких концентрациях глутамата захватывают излишки медиатора на ранней стадии синаптической передачи. EAAT4, расположенные на шипиках дендритов КП, работают при низких концентрациях глутамата в экstrasинаптических областях и защищают от вытекания глутамата в соседние синапсы [176]. Рилузол активирует обратный захват EAAT и ингибирует пресинаптическое высвобождение глутамата, что способствует снижению активации внесинаптических NMDAR.

Кроме восстановления нормальной активности NMDAR, стабилизация передачи сигналов Ca^{2+} может иметь терапевтическое значение для лечения СЦА. Для проверки клинической значимости этого подхода необходима контролируемая клиническая оценка блокаторов и стабилизаторов Ca^{2+} у пациентов с СЦА, например, ингибирование высвобождения Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума дантроленом, блокирование притока Ca^{2+} , опосредованное потенциалзависимыми Ca^{2+} -каналами дигидропиридины, стабилизация функции митохондрий CoQ₁₀ и креатином [177, 178].

Заключение

Дальнейшее исследование активности NMDAR в КП мозжечка необходимо для понимания роли NMDAR в патогенезе нейродегенеративных заболеваний мозжечка

и разработки способов их лечения. В связи с этим изучение субъединичного состава NMDAR нейронов мозжечка, динамики его изменения и того, как различные субъединицы NMDAR влияют на его работу, представляется важным для создания эффективных терапевтических стратегий коррекции эксайтотоксичности, вызванной глутаматом.

Недавние исследования, которые связывают NMDAR с конкретными заболеваниями, ускорение идентификации новых селективных модуляторов усилили давний интерес к NMDAR в качестве терапевтических мишеней. Антагонисты NMDAR подходят для блокады хронической активации глутаматом NMDAR в патологических ситуациях, однако могут влиять и на нормальную синаптическую пластичность NMDAR. Таким образом, нужны дальнейшие исследования селективных блокаторов внесинаптических NMDAR, не влияющих на функционирование синаптических NMDAR. Наиболее перспективным является комплексный подход к лечению нейродегенерации, влияющий на все три компонента синапса: исправление дисбаланса экstrasинаптических и синаптических NMDAR и одновременное подавление избыточной активности NMDAR через уменьшение выработки и выделения глутамата пресинапсом или увеличения его обратного захвата астроцитами и КП из синаптической щели. Для этого необходимы дальнейшие исследования и выбор более эффективных сочетаний, например, использование мемантина и рилузола для блокирования экstrasинаптических NMDAR и усиления обратного захвата глутамата астроцитами, и кофеина для модулирования синаптических NMDAR.

Список источников / References

- Przedborski S., Vila M., Jackson-Lewis V. Neurodegeneration: What is it and where are we? *J. Clin. Invest.* 2003; 111(1): 3–10. DOI: 10.1172/JCI17522
- Пономарёв В.В. Нейродегенеративные заболевания: настоящее и будущее. *Медицинские новости.* 2007; (5): 23–28. Ponomarev V.V. Neurodegenerative diseases: present and future. *Meditsinskiye novosti.* 2007; (5): 23–28. (In Russ.)
- Сычѣва М.А., Сергеева И.Г., Тулупов А.А. Органические поражения головного мозга. Новосибирск; 2015. 32 с. Sycheva M.A., Sergeeva I.G., Tulupov A.A. Organic lesions of the brain. Novosibirsk; 2015. 32 p. (In Russ.)
- Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания. Руководство для врачей. СПб.; 2013. 200 с. Ponomarev V.V. Neurodegenerative diseases. Guide for doctors. St. Petersburg; 2013. 200 p. (In Russ.)
- Liang K.J., Carlson E.S. Resistance, vulnerability and resilience: A review of the cognitive cerebellum in aging and neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2020; 106981. DOI: 10.1172/JCI17522
- Beal M.F. Mechanisms of excitotoxicity in neurologic diseases. *FASEB J.* 1992; 6(15): 3338–3344.
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Брылев П.В. и др. Превентивная нейропротекция при нейродегенеративных заболеваниях: использование антагонистов глутаматных рецепторов (обзор литературы и собственный опыт). *Неврологический журнал.* 2006; (11): 47–54. Illarioshkin S.N., Klushnikov S.A., Brylyev L.V. et al. Preventive neuroprotection in neurodegenerative diseases: glutamate receptor antagonists administration (review of literature and own experience). *Neurologicheskiy zhurnal.* 2006; (11): 47–54. (In Russ.)
- Lewerenz J., Maher P. Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases—what is the evidence? *Front. Neurosci.* 2015; 9: 469. DOI: 10.3389/fnins.2015.00469
- Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium.* 2003; 4(4–5): 325–337. DOI: 10.1016/s0143-4160(03)00141-6
- Chitnis T., Weiner H.L. CNS inflammation and neurodegeneration. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(10): 3577–3587. DOI: 10.1172/JCI90609
- Kawato M., Gomi H. A computational model of four regions of the cerebellum based on feedback-error learning. *Biol. Cybern.* 1992; 68(2): 95–103. DOI: 10.1007/BF00201431
- Khilkevich A., Canton-Josh J., DeLord E., Mauk M.D. A cerebellar adaptation to uncertain inputs. *Sci. Adv.* 2018; 4(5): eaap9660. DOI: 10.1126/sciadv.aap9660
- Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.; 2005. 319 с. Kalinichenko S.G., Motavkin P.A. Cerebellar cortex. Moscow; 2005. 319 p.
- Shepherd G.M. The Synaptic Organization of the Brain. Oxford; 2004. 736 с.
- Huang C.M., Wang L., Huang R.H. Cerebellar granule cell: ascending axon and parallel fiber. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 23(7): 1731–1737. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04690.x
- Manto M., De Zeeuw C. Diversity and complexity of roles of granule cells in the cerebellar cortex. *Cerebellum.* 2012; 11(1): 1–4. DOI: 10.1007/s12311-012-0365-7
- Tyrrell T., Willshaw D. Cerebellar cortex: its simulation and the relevance of Marr's theory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1992; 336(1277): 239–257. DOI: 10.1098/rstb.1992.0059
- Wädiche J.I., Jahr C.E. Multivesicular release at climbing fiber-Purkinje cell synapses. *Neuron.* 2001; 32(2): 301–313. DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00488-3
- Llano I., Marty A., Armstrong C.M., Konnerth A. Synaptic- and agonist-induced excitatory currents of Purkinje cells in rat cerebellar slices. *J. Physiol.* 1991; 434: 183–213. DOI: 10.1113/jphysiol.1991.sp018465
- Thompson C.L., Drewery D.L., Atkins H.D. et al. Immunohistochemical localization of N-methyl-D-aspartate receptor NR1, NR2A, NR2B and NR2C/D subunits in the adult mammalian cerebellum. *Neurosci. Lett.* 2000; 283(2): 85–88. DOI: 10.1016/s0304-3940(00)00930-7
- Piochon C., Levenes C., Ohtsuki G., Hansel C. Purkinje cell NMDA receptors assume a key role in synaptic gain control in the mature cerebellum. *J. Neurosci.* 2010; 30(45): 15330–15335. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4344-10.2010
- Bading H. Therapeutic targeting of the pathological triad of extrasynaptic NMDA receptor signaling in neurodegenerations. *J. Exp. Med.* 2017; 214(3): 569–578. DOI: 10.1084/jem.20161673

23. Lalo U., Pankratov Y., Kirchhoff F. et al. NMDA receptors mediate neuron-to-glia signaling in mouse cortical astrocytes. *J. Neurosci.* 2006; 26(10): 2673–2683.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4689-05.2006
24. López T., López-Colomé A.M., Ortega A. NMDA receptors in cultured radial glia. *FEBS Lett.* 1997; 405(2): 245–248.
DOI: 10.1016/S0014-5793(97)00195-6
25. Stroebel D., Casado M., Paoletti P. Triheteromeric NMDA receptors: from structure to synaptic physiology. *Curr. Opin. Physiol.* 2018; 2: 1–12.
DOI: 10.1016/j.cophys.2017.12.004
26. Frank R.A., Grant S.G. Supramolecular organization of NMDA receptors and the postsynaptic density. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017; 45: 139–147.
DOI: 10.1016/j.conb.2017.05.019
27. Stroebel D., Paoletti P. Architecture and function of NMDA receptors: an evolutionary perspective. *J. Physiol.* 2020; 599(10): 2615–2638.
DOI: 10.1113/JP279028
28. Sibarov D.A., Stepanenko Y.D., Silantiev I.V. et al. Developmental changes of synaptic and extrasynaptic NMDA receptor expression in rat cerebellar neurons in vitro. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 64(2): 300–311.
DOI: 10.1007/s12031-017-1021-y
29. Garyfallou V.T., Kohama S.G., Urbanski H.F. Distribution of NMDA and AMPA receptors in the cerebellar cortex of rhesus macaques. *Brain Res.* 1996; 716(1–2): 22–28.
DOI: 10.1016/0006-8993(95)01545-0
30. Hafidi A., Hillman D.E. Distribution of glutamate receptors GluR 2/3 and NR1 in the developing rat cerebellum. *Neuroscience.* 1997; 81(2): 427–436.
DOI: 10.1016/S0306-4522(97)00140-1
31. Meguro H., Mori H., Araki K. et al. Functional characterization of a heteromeric NMDA receptor channel expressed from cloned cDNAs. *Nature.* 1992; 357(6373): 70–74.
DOI: 10.1038/357070a0
32. Llansola M., Sanchez-Perez A., Cauli O., Felipe V. Modulation of NMDA receptors in the cerebellum. I. Properties of the NMDA receptor that modulate its function. *Cerebellum.* 2005; 4(3): 154–161.
DOI: 10.1080/14734220510007996
33. Zhu S., Stein R.A., Yoshioka C. et al. Mechanism of NMDA receptor inhibition and activation. *Cell.* 2016; 165(3): 704–714.
DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.028
34. Vieira M., Yong X.L.H., Roche K.W., Anggono V. Regulation of NMDA glutamate receptor functions by the GluN2 subunits. *J. Neurochem.* 2020; 154(2): 121–143.
DOI: 10.1111/jnc.14970
35. Monyer H., Burnashev N., Laurie D.J. et al. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron.* 1994; 12(3): 529–540.
DOI: 10.1016/0896-6273(94)90210-0
36. Hansen K.B., Yi F., Perszyk R.E. et al. NMDA receptors in the central nervous system. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1677: 1–80.
DOI: 10.1007/978-1-4939-7321-7_1
37. Krupa M., Crepel F. Transient sensitivity of rat cerebellar Purkinje cells to N-methyl-D-aspartate during development. A voltage clamp study in vitro slices. *Eur. J. Neurosci.* 1990; 2(4): 312–316.
DOI: 10.1111/j.1460-9568.1990.tb00423.x
38. Farrant M., Cull-Candy S.G. Excitatory amino acid receptor-channels in Purkinje cells in thin cerebellar slices. *Proc. Biol. Sci.* 1991; 244(1311): 179–184.
DOI: 10.1098/rspb.1991.0067
39. Akazawa C., Shigemoto R., Bessho Y. et al. Differential expression of five N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNAs in the cerebellum of developing and adult rats. *J. Comp. Neurol.* 1994; 347(1): 150–160.
DOI: 10.1002/cne.903470112
40. Rigby M., Le Bourdellès B., Heavens R.P. et al. The messenger RNAs for the N-methyl-D-aspartate receptor subunits show region-specific expression of different subunit composition in the human brain. *Neuroscience.* 1996; 73(2): 429–447.
DOI: 10.1016/0306-4522(96)00089-9
41. Watanabe M., Mishina M., Inoue Y. Distinct spatiotemporal expressions of five NMDA receptor channel subunit mRNAs in the cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 1994; 343(4): 513–519.
DOI: 10.1002/cne.903430402
42. Wong H.K., Liu X.B., Matos M.F. et al. Temporal and regional expression of NMDA receptor subunit NR3A in the mammalian brain. *J. Comp. Neurol.* 2002; 450(4): 303–317.
DOI: 10.1002/cne.10314
43. Matsuda K., Fletcher M., Kamiya Y., Yuzaki M. Specific assembly with the NMDA receptor 3B subunit controls surface expression and calcium permeability of NMDA receptors. *J. Neurosci.* 2003; 23: 10064–10073.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-31-10064.2003
44. Pérez-Otaño I., Larsen R.S., Wesseling J.F. Emerging roles of GluN3-containing NMDA receptors in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016; 17(10): 623–635.
DOI: 10.1038/nrn.2016.92
45. Bouvier G., Bidoret C., Casado M., Paoletti P. Presynaptic NMDA receptors: roles and rules. *Neuroscience.* 2015; 311: 322–340.
DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.033
46. Tzingounis A.V., Nicoll R.A. Presynaptic NMDA receptors get into the act. *Nat. Neurosci.* 2004; 7(5): 419–420.
DOI: 10.1038/nn0504-419
47. Yamada K., Fukaya M., Shimizu H. et al. NMDA receptor subunits GluRε1, GluRε3 and GluRε2 are enriched at the mossy fibre-granule cell synapse in the adult mouse cerebellum. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13(11): 2025–2036.
DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01580.x
48. Renzi M., Farrant M., Cull-Candy S.G. Climbing-fibre activation of NMDA receptors in Purkinje cells of adult mice. *J. Physiol.* 2007; 585(Pt 1): 91–101.
DOI: 10.1113/jphysiol.2007.141531
49. Lipton S.A. NMDA receptors, glial cells, and clinical medicine. *Neuron.* 2006; 50(1): 9–11.
DOI: 10.1016/j.neuron.2006.03.026
50. Verkhatsky A., Kirchhoff F. NMDA receptors in glia. *Neuroscientist.* 2007; 13(1): 28–37.
DOI: 10.1177/1073858406294270
51. Yao Y., Mayer M.L. Characterization of a soluble ligand binding domain of the NMDA receptor regulatory subunit NR3A. *J. Neurosci.* 2006; 26(17): 4559–4566.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0560-06.2006
52. Chatterton J.E., Awobuluyi M., Premkumar L.S. et al. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature.* 2002; 415(6873): 793–798.
DOI: 10.1038/nature715
53. Smothers C.T., Woodward J.J. Pharmacological characterization of glycine-activated currents in HEK 293 cells expressing N-methyl-D-aspartate NR1 and NR3 subunits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 322(2): 739–748.
DOI: 10.1124/jpet.107.123836
54. Nishi M., Hinds H., Lu H.P. et al. Motoneuron-specific expression of NR3B, a novel NMDA-type glutamate receptor subunit that works in a dominant-negative manner. *J. Neurosci.* 2001; 21(23): RC185.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-23-j0003.2001
55. Skrenkova K., Hemelikova K., Kolcheva M. et al. Structural features in the glycine-binding sites of the GluN1 and GluN3A subunits regulate the surface delivery of NMDA receptors. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 12303.
DOI: 10.1038/s41598-019-48845-3
56. Carter A.G., Regehr W.G. Prolonged synaptic currents and glutamate spill-over at the parallel fiber to stellate cell synapse. *J. Neurosci.* 2000; 20: 4423–4434.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04423.2000
57. Chen S., Diamond J.S. Synaptically released glutamate activates extrasynaptic NMDA receptors on cells in the ganglion cell layer of rat retina. *J. Neurosci.* 2002; 22: 2165–2173.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-06-02165.2002
58. Clark B.A., Cull-Candy S.G. Activity-dependent recruitment of extrasynaptic NMDA receptor activation at an AMPA receptor-only synapse. *J. Neurosci.* 2002; 22(11): 4428–4436.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-11-04428.2002
59. Franchini L., Carrano N., Di Luca M., Gardoni F. Synaptic GluN2A-containing NMDA receptors: from physiology to pathological synaptic plasticity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1538.
DOI: 10.3390/ijms21041538
60. Steigerwald F., Schulz T.W., Schenker L.T. et al. C-Terminal truncation of NR2A subunits impairs synaptic but not extrasynaptic localization of NMDA receptors. *J. Neurosci.* 2000; 20(12): 4573–4581.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04573.2000
61. Hayashi Y., Majewska A.K. Dendritic spine geometry: functional implication and regulation. *Neuron.* 2005; 46(4): 529–532.
DOI: 10.1016/j.neuron.2005.05.006
62. Nowak L., Bregestovski P., Ascher P. et al. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature.* 1984; 307(5950): 462–465.
DOI: 10.1038/307462a0
63. Gibb A.J., Ogden K.K., McDaniel M.J. et al. A structurally derived model of subunit-dependent NMDA receptor function. *J. Physiol.* 2018; 596(17): 4057–4089.
DOI: 10.1113/JP276093
64. Hardingham G.E. Coupling of the NMDA receptor to neuroprotective and neurodestructive events. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37(Pt 6): 1147–1160.
DOI: 10.1042/BST0371147
65. Papouin T., Ladépêche L., Ruel J. et al. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell.* 2012; 150(3): 633–646.
DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.029
66. Schmitz D., Mellor J., Frerking M., Nicoll R.A. Presynaptic kainate receptors at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98(20): 11003–11008.
DOI: 10.1073/pnas.191351498

67. Izumi Y, Tokuda K, Zorumski C.F. Long-term potentiation inhibition by low-level N-methyl-D-aspartate receptor activation involves calcineurin, nitric oxide, and p38 mitogen-activated protein kinase. *Hippocampus*. 2008; 18(3): 258–265.
DOI: 10.1002/hipo.20383
68. Katagiri H., Tanaka K., Manabe T. Requirement of appropriate glutamate concentrations in the synaptic cleft for hippocampal LTP induction. *Eur. J. Neurosci*. 2001; 14(3): 547–553.
DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01664.x
69. Lüscher C., Malenka R.C. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4(6): a005710.
DOI: 10.1101/cshperspect.a005710
70. Franchini L., Stanic J., Ponzoni L. et al. Linking NMDA receptor synaptic retention to synaptic plasticity and cognition. *iScience*. 2019; 19: 927–939.
DOI: 10.1016/j.isci.2019.08.036
71. Parsons M.P., Raymond L.A. Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders. *Neuron*. 2014; 82(2): 279–293.
DOI: 10.1016/j.neuron.2014.03.030
72. Liu D.D., Yang Q., Li S.T. Activation of extrasynaptic NMDA receptors induces LTD in rat hippocampal CA1 neurons. *Brain Res. Bull*. 2013; 93: 10–16.
DOI: 10.1016/j.brainresbull.2012.12.003
73. Auberson Y.P., Wang Y.T. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science*. 2004; 304(5673): 1021–1024.
DOI: 10.1126/science.1096615
74. Massey P.V., Johnson B.E., Moulton P.R. et al. Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *J. Neurosci*. 2004; 24(36): 7821–7828.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1697-04.2004
75. Lynch M.A. Long-term potentiation and memory. *Physiol. Rev*. 2004; 84(1): 87–136.
DOI: 10.1152/physrev.00014.2003
76. Ramirez A., Arbuckle M.R. The N-Methyl-D-aspartate receptor: memory, madness, and more. *Biol. Psychiatry*. 2017; 82(1): e1–e3.
DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.05.007
77. Volianskis A., France G., Jensen M.S. et al. Long-term potentiation and the role of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Res*. 2015; 1621: 5–16.
DOI: 10.1016/j.brainres.2015.01.016
78. Aamodt S.M., Constantine-Paton M. The role of neural activity in synaptic development and its implications for adult brain function. *Adv. Neurol*. 1999; 79: 133–144.
79. Bliss T.V., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993; 361(6407): 31–39.
DOI: 10.1038/361031a0
80. Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemic and traumatic brain injury. *Cell Mol. Life. Sci*. 2004; 61(6): 657–668.
DOI: 10.1007/s00018-003-3319-x
81. Lipton S.A., Rosenberg P.A. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N. Engl. J. Med*. 1994; 330(9): 613–622.
DOI: 10.1056/NEJM199403033300907
82. Ikonomidou C., Turski L. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol*. 2002; 1(6): 383–386.
DOI: 10.1016/s1474-4422(02)00164-3
83. Hetman M., Kharebava G. Survival signaling pathways activated by NMDA receptors. *Curr. Top. Med. Chem*. 2006; 6(8): 787–799.
DOI: 10.2174/156802606777057553
84. Hardingham G.E. Pro-survival signalling from the NMDA receptor. *Biochem. Soc. Trans*. 2006; 34(Pt 5): 936–938.
DOI: 10.1042/BST0340936
85. Petralia R.S., Wang Y.X., Hua F. et al. Organization of NMDA receptors at extrasynaptic locations. *Neuroscience*. 2010; 167(1): 68–87.
DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.022
86. Higley M.J., Sabatini B.L. Calcium signaling in dendritic spines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4(4): a005686.
DOI: 10.1101/cshperspect.a005686
87. Collins M.O., Grant S.G. Supramolecular signalling complexes in the nervous system. *Subcell. Biochem*. 2007; 43: 185–207.
DOI: 10.1007/978-1-4020-5943-8_9
88. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci*. 2010; 11(10): 682–696.
DOI: 10.1038/nrn2911
89. Zhang S.J., Steijjaert M.N., Lau D. et al. Decoding NMDA receptor signaling: identification of genomic programs specifying neuronal survival and death. *Neuron*. 2007; 53(4): 549–562.
DOI: 10.1016/j.neuron.2007.01.025
90. Köles L., Kató E., Hanuska A. et al. Modulation of excitatory neurotransmission by neuronal/glia signalling molecules: interplay between purinergic and glutamatergic systems. *Purinergic Signal*. 2016; 12(1): 1–24.
DOI: 10.1007/s11302-015-9480-5
91. Wang R., Reddy P.H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2017; 57(4): 1041–1048.
DOI: 10.3233/JAD-160763
92. Camacho A., Massieu L. Role of glutamate transporters in the clearance and release of glutamate during ischemia and its relation to neuronal death. *Arch. Med. Res*. 2006; 37(1): 11–8.
DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.05.014
93. Gimenez C., Zafra F., Aragon C. Fisiopatología de los transportadores de glutamato y de glicina: nuevas dianas terapéuticas [Pathophysiology of the glutamate and the glycine transporters: new therapeutic targets]. *Rev. Neurol*. 2018; 67(12): 491–504. (In Spanish).
94. Rossi D.J., Oshima T., Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature*. 2000; 403(6767): 316–321.
DOI: 10.1038/35002090
95. Lacor P.N., Buniel M.C., Furlow P.W. et al. Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J. Neurosci*. 2007; 27(4): 796–807.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3501-06.2007
96. Venkataramani D.V., Chin J., Netzer W.J. et al. Beta-amyloid modulation of synaptic transmission and plasticity. *J. Neurosci*. 2007; 27(44): 11832–11837.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3478-07.2007
97. Wang C.X., Shuaib A. NMDA/NR2B selective antagonists in the treatment of ischemic brain injury. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord*. 2005; 4(2): 143–51.
DOI: 10.2174/1568007053544183
98. Zuccato C., Valenza M., Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in Huntington's disease. *Physiol. Rev*. 2010; 90(3): 905–981.
DOI: 10.1152/physrev.00041.2009
99. Milnerwood A.J., Gladding C.M., Pouladi M.A. et al. Early increase in extrasynaptic NMDA receptor signalling and expression contributes to phenotype onset in Huntington's disease mice. *Neuron*. 2010; 65(2): 178–190.
DOI: 10.1016/j.neuron.2010.01.008
100. Okamoto S., Pouladi M.A., Talantova M. et al. Balance between synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor activity influences inclusions and neurotoxicity of mutant huntingtin. *Nat. Med*. 2009; 15(12): 1407–1413.
DOI: 10.1038/nm.2056
101. Cabal-Herrera A.M., Tassanakijpanich N., Salcedo-Arellano M.J., Hagerman R.J. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): pathophysiology and clinical implications. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(12): 4391.
DOI: 10.3390/ijms21124391
102. Vandame D., Ulmann L., Teigell M. et al. Development of NMDAR antagonists with reduced neurotoxic side effects: a study on GK11. *PLoS One*. 2013; 8(11): e81004.
DOI: 10.1371/journal.pone.0081004
103. Lipton S.A. Pathologically activated therapeutics for neuroprotection. *Nat. Rev. Neurosci*. 2007; 8(10): 803–808.
DOI: 10.1038/nrn2229
104. Palygin O., Lalo U., Pankratov Y. Distinct pharmacological and functional properties of NMDA receptors in mouse cortical astrocytes. *Br. J. Pharmacol*. 2011; 163(8): 1755–1766.
DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01374.x
105. Chen H.S., Lipton S.A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J. Neurochem*. 2006; 97(6): 1611–1626.
DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03991.x
106. Léveillé F., Gaamouch F., Gouix E. et al. Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. *FASEB J*. 2008; 22(12): 4258–4271.
DOI: 10.1096/fj.08-107268
107. Papadia S., Soriano F.X., Léveillé F. et al. Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses. *Nat. Neurosci*. 2008; 11(4): 476–487.
DOI: 10.1038/nn2071
108. Kotermanski S.E., Johnson J.W. Mg²⁺ imparts NMDA receptor subtype selectivity to the Alzheimer's drug memantine. *J. Neurosci*. 2009; 29(9): 2774–2779.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3703-08.2009
109. Costa V.V., Del Sarto J.L., Rocha R.F. et al. N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) receptor blockade prevents neuronal death induced by Zika virus infection. *mBio*. 2017; 8(2): e00350–e003517.
DOI: 10.1128/mBio.00350-17
110. Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology*. 1996; 47(6 Suppl 4): S233–S241.
DOI: 10.1212/wnl.47.6_suppl_4.233s
111. Han G.Y., Li C.Y., Shi H.B. et al. Riluzole is a promising pharmacological inhibitor of bilirubin-induced excitotoxicity in the ventral cochlear nucleus. *CNS Neurosci. Ther*. 2015; 21(3): 262–270.
DOI: 10.1111/cns.12355
112. Debono M.W., Le Guern J., Canton T. et al. Inhibition by riluzole of electrophysiological responses mediated by rat kainate and NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Eur. J. Pharmacol*. 1993; 235(2–3): 283–289.
DOI: 10.1016/0014-2999(93)90147-a
113. Lamanuskas N., Nistri A. Riluzole blocks persistent Na⁺ and Ca²⁺ currents and modulates release of glutamate via presynaptic NMDA receptors on neonatal rat hypoglossal motoneurons in vitro. *Eur. J. Neurosci*. 2008; 27(10): 2501–2514.
DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06211.x

114. Okamoto M., Gray J.D., Larson C.S. et al. Riluzole reduces amyloid beta pathology, improves memory, and restores gene expression changes in a transgenic mouse model of early-onset Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry*. 2018; 8(1): 153. DOI: 10.1038/s41398-018-0201-z
115. Landwehrmeyer G.B., Dubois B., de Yébenes J.G. et al. European Huntington's Disease Initiative Study Group. Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study. *Ann. Neurol*. 2007; 62(3): 262–272. DOI: 10.1002/ana.21181
116. Sugiyama A., Saitoh A., Yamada M. et al. Administration of riluzole into the basolateral amygdala has an anxiolytic-like effect and enhances recognition memory in the rat. *Behav. Brain Res*. 2017; 327: 98–102. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.03.035
117. Blanpied T.A., Clarke R.J., Johnson J.W. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J. Neurosci*. 2005; 25(13): 3312–3322. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4262-04.2005
118. Perez-Lloret S., Rascol O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2018; 125(8): 1237–1250. DOI: 10.1007/s00702-018-1869-1
119. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E. et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology*. 1996; 46(6): 1551–1556. DOI: 10.1212/wnl.46.6.1551
120. Gao C., Liu J., Tan Y., Chen S. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Transl. Neurodegener.* 2020; 9: 12. DOI: 10.1186/s40035-020-00191-5
121. Paquette M.A., Martinez A.A., Macheda T. et al. Anti-dyskinetic mechanisms of amantadine and dextromethorphan in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease: role of NMDA vs. 5-HT1A receptors. *Eur. J. Neurosci*. 2012; 36(9): 3224–3234. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08243.x
122. Verhagen Metman L., Morris M.J., Farmer C. et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology*. 2002; 59(5): 694–699. DOI: 10.1212/wnl.59.5.694
123. Lucetti C., Del Dotto P., Gambaccini G. et al. IV amantadine improves chorea in Huntington's disease: an acute randomized, controlled study. *Neurology*. 2003; 60(12): 1995–1997. DOI: 10.1212/01.wnl.0000068165.07883.64
124. Park J.H., Kim Y.H., Ahn J.H. et al. Atomoxetine protects against NMDA receptor-mediated hippocampal neuronal death following transient global cerebral ischemia. *Curr. Neurovasc. Res*. 2017; 14(2): 158–168. DOI: 10.2174/1567202614666170328094042
125. Ikonomidou C., Bittigau P., Koch C. et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 62(4): 401–405. DOI: 10.1016/s0006-2952(01)00696-7
126. Shen G., Han F., Shi W.X. Effects of low doses of ketamine on pyramidal neurons in rat prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2018; 384: 178–187. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.05.037
127. Amat-Foraster M., Jensen A.A., Plath N. et al. Temporally dissociable effects of ketamine on neuronal discharge and gamma oscillations in rat thalamo-cortical networks. *Neuropharmacology*. 2018; 137: 13–23. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.04.022
128. Bell R.F., Dahl J.B., Moore R.A., Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006; 25(1): CD004603. DOI: 10.1002/14651858.CD004603.pub2
129. Kadriu B., Musazzi L., Henter I.D. et al. Glutamatergic neurotransmission: pathway to developing novel rapid-acting antidepressant treatments. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2019; 22(2): 119–135. DOI: 10.1093/ijnp/psy094
130. Kishimoto T., Chawla J.M., Hagi K. et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol. Med.* 2016; 46(7): 1459–1472. DOI: 10.1017/S0033291716000064
131. Chenard B.L., Bordner J., Butler T.W. et al. (1S,2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-1-propanol: a potent new neuroprotectant which blocks N-methyl-D-aspartate responses. *J. Med. Chem.* 1995; 38(16): 3138–3145. DOI: 10.1021/jm00016a017
132. Merchant R.E., Bullock M.R., Carmack C.A. et al. A double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of CP-101,606 in patients with a mild or moderate traumatic brain injury. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999; 890: 42–50. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07979.x
133. Preskorn S.H., Baker B., Kolluri S. et al. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28(6): 631–637. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31818a6cea
134. Machado-Vieira R., Henter I.D., Zarate C.A. New targets for rapid antidepressant action. *Prog. Neurobiol.* 2017; 152: 21–37. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.001
135. LePage K.T., Ishmael J.E., Low C.M. et al. Differential binding properties of [3H]dextromethorphan and [3H]MK-801 in heterologously expressed NMDA receptors. *Neuropharmacology*. 2005; 49(1): 1–16. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2005.01.029
136. Askmark H., Aquilonius S.M., Gillberg P.G. et al. A pilot trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1993; 56(2): 197–200. DOI: 10.1136/jnnp.56.2.197
137. Kalia L.V., Kalia S.K., Salter M.W. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol*. 2008; 7(8): 742–755. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70165-0
138. Vijayanathan V., Gulinello M., Ali N., Cole P.D. Persistent cognitive deficits, induced by intrathecal methotrexate, are associated with elevated CSF concentrations of excitotoxic glutamate analogs and can be reversed by an NMDA antagonist. *Behav. Brain Res*. 2011; 225(2): 491–497. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.08.006
139. Rammes G. Neramexane: a moderate-affinity NMDA receptor channel blocker: new prospects and indications. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2009; 2(3): 231–238. DOI: 10.1586/ecp.09.7
140. Banks P., Franks N.P., Dickinson R. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia. *Anesthesiology*. 2010; 112(3): 614–622. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181cea398
141. Lavour J., Lemaire M., Pype J. et al. Neuroprotective and neurorestorative potential of xenon. *Cell Death Dis.* 2016; 7(4): e2182. DOI: 10.1038/cddis.2016.86
142. Lekieffre D., Benavides J., Scatton B., Nowicki J.P. Neuroprotection afforded by a combination of eliprodil and a thrombolytic agent, rt-PA, in a rat thromboembolic stroke model. *Brain Res*. 1997; 776(1–2): 88–95. DOI: 10.1016/s0006-8993(97)00992-x
143. Fisher M., Cerestat (CNS 1102), a non-competitive NMDA antagonist, in ischemic stroke patients: dose-escalating safety study. *Cerebrovasc. Dis.* 1994; 4: 245.
144. Kapin M.A., Doshi R., Scatton B. et al. Neuroprotective effects of eliprodil in retinal excitotoxicity and ischemia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40(6): 1177–1182.
145. Henter I.D., de Sousa R.T., Zarate C.A. Glutamatergic modulators in depression. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2018; 26(6): 307–319. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000183
146. Fasipe O.J. The emergence of new antidepressants for clinical use: agomelatine paradox versus other novel agents. *IBRO Rep*. 2019; 6: 95–110. DOI: 10.1016/j.ibror.2019.01.001
147. Kim Y.S., Chang H.K., Lee J.W. et al. Protective effect of gabapentin on N-methyl-D-aspartate-induced excitotoxicity in rat hippocampal CA1 neurons. *J. Pharmacol. Sci.* 2009; 109(1): 144–147. DOI: 10.1254/jphs.08067sc
148. Chen J., Li L., Chen S.R. et al. The $\alpha 2\text{-}1$ -NMDA receptor complex is critically involved in neuropathic pain development and gabapentin therapeutic actions. *Cell Rep*. 2018; 22(9): 2307–2321. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.02.021
149. Hashimoto K., Malchow B., Falkai P., Schmitt A. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2013; 263(5): 367–377. DOI: 10.1007/s00406-013-0399-y
150. Moskal J.R., Burgdorf J.S., Stanton P.K. et al. The development of Rapastinel (formerly GLYX-13): a rapid acting and long lasting antidepressant. *Curr. Neuropharmacol.* 2016; 15(1): 47–56. DOI: 10.2174/1570159x14666160321122703
151. Preskorn S., Macaluso M., Mehra D.O. et al. Randomized proof of concept trial of GLYX-13, an N-methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist, in major depressive disorder nonresponsive to a previous antidepressant agent. *J. Psychiatr. Pract.* 2015; 21(2): 140–149. DOI: 10.1097/01.pra.0000462606.17725.93
152. Tóth Z., Mihály A., Mátys A., Krisztin-Péva B. Non-competitive antagonists of NMDA and AMPA receptors decrease seizure-induced c-fos protein expression in the cerebellum and protect against seizure symptoms in adult rats. *Acta. Histochem.* 2018; 120(3): 236–241. DOI: 10.1016/j.acthis.2018.02.004
153. Muir K.W. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6(1): 53–60. DOI: 10.1016/j.coph.2005.12.002
154. Wu Q.J., Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Mol. Brain*. 2018; 11(1): 15. DOI: 10.1186/s13041-018-0357-8
155. Sanchez-Perez A., Llansola M., Cauli O., Felipo V. Modulation of NMDA receptors in the cerebellum. II. Signaling pathways and physiological modulators regulating NMDA receptor function. *Cerebellum*. 2005; 4(3): 162–170. DOI: 10.1080/147342205100080003

156. Кудряшова И.В. Пресинаптическая LTP в условиях блокады NMDA2B-рецепторов. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2020; 70(1): 115–124.
- Kudryashova I.V. Presynaptic LTP after inhibition of NMDA2B receptors. *Journal of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov*. 2020; 70(1): 115–124. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044467720010074
157. Зайченко М.И., Закиров Ф.Х., Маркевич В.А., Григорьян Г.А. МК-801 нарушает реконсолидацию “новой” памяти и влияет на “старую” память при инструментальном пищевом поведении в 8-рукавном радиальном лабиринте у крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2020; 70(6): 770–782.
- Zaichenko M.I., Zakirov Ph.Kh., Markevich V.A., Grigoryan G.A. MK-801 disrupts reconsolidation of new memory and impairs old memory at instrumental alimentary behavior in 8-arm radial maze in rats. *Journal of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov*. 2020; 70(6): 770–782. (In Russ.) DOI: 10.31857/S004446772006012X
158. Муровец В.О., Александров А.А. Особенности влияния мемантина на обучение крыс в водном тесте Морриса. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2020; 70(1): 50–61.
- Murovets V.O., Aleksandrov A.A. Characteristics of memantine influences on learning in the Morris water maze. *Journal of Higher Nervous Activity named after I.P. Pavlov*. 2020; 70(1): 50–61. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044467720010104
159. Monti B., Contestabile A. Blockade of the NMDA receptor increases developmental apoptotic elimination of granule neurons and activates caspases in the rat cerebellum. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12(9): 3117–3123. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00189.x
160. Adams S.M., de Rivero Vaccari J.C., Corriveau R.A. Pronounced cell death in the absence of NMDA receptors in the developing somatosensory thalamus. *J. Neurosci.* 2004; 24(42): 9441–9450. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3290-04.2004
161. Ikonomidou C., Stefovskaja V., Turski L. Neuronal death enhanced by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97(23): 12885–12890. DOI: 10.1073/pnas.220412197
162. Iizuka A., Nakamura K., Hirai H. Long-term oral administration of the NMDA receptor antagonist memantine extends life span in spinocerebellar ataxia type 1 knock-in mice. *Neurosci. Lett.* 2015; 592: 37–41. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.02.055
163. Seritan A.L., Nguyen D.V., Mu Y. et al. Memantine for fragile x-associated tremor/ataxia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*. 2014; 75(3): 264–271. DOI: 10.4088/JCP.13m08546
164. Yang J.C., Niu Y.Q., Simon C. et al. Memantine effects on verbal memory in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): a double-blind brain potential study. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(12): 2760–2768. DOI: 10.1038/npp.2014.122
165. Yang J.C., Rodriguez A., Royston A. et al. Memantine improves attentional processes in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: electrophysiological evidence from a randomized controlled trial. *Sci. Rep.* 2016; 6: 21719. DOI: 10.1038/srep21719
166. Ortigas M.C., Bourgeois J.A., Schneider A. et al. Improving fragile X-associated tremor/ataxia syndrome symptoms with memantine and venlafaxine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30(5): 642–644. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181f1d10a
167. Rosini F., Federighi P., Serra A. et al. Memantine improves fixation stability in recessive cerebellar ataxia with saccadic intrusions (P02.262). *Neurology*. 2012; 78(Suppl 1): P02.262.
168. Rosini F., Federighi P., Pretegianni E. et al. Ocular-motor profile and effects of memantine in a familial form of adult cerebellar ataxia with slow saccades and square wave saccadic intrusions. *PLoS One*. 2013; 8(7): e69522. DOI: 10.1371/journal.pone.0069522
169. Serra A., Liao K., Martinez-Conde S. et al. Suppression of saccadic intrusions in hereditary ataxia by memantine. *Neurology*. 2008; 70(10): 810–812. DOI: 10.1212/01.wnl.0000286952.01476.eb
170. Nag N., Tarlac V., Storey E. Assessing the efficacy of specific cerebellomodulatory drugs for use as therapy for spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum*. 2013; 12: 74–82. DOI: 10.1007/s12311-012-0399-x
171. Schmidt J., Schmidt T., Golla M. et al. In vivo assessment of riluzole as a potential therapeutic drug for spinocerebellar ataxia type 3. *J. Neurochem.* 2016; 138: 150–162. DOI: 10.1111/jnc.13606
172. Robinson K. J., Watchon M., Laird A. S. Aberrant cerebellar circuitry in the spinocerebellar ataxias. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 707. DOI: 10.3389/fnins.2020.00707
173. Romano S., Coarelli G., Marcotulli C. et al. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 985–991. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00201-X
174. Zesiewicz T.A., Wilmot G., Kuo S.H. et al. Comprehensive systematic review summary: treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90(10): 464–471. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005055
175. de Mendonça A., Ribeiro J.A. Adenosine inhibits the NMDA receptor-mediated excitatory postsynaptic potential in the hippocampus. *Brain Res.* 1993; 606(2): 351–356. DOI: 10.1016/0006-8993(93)91007-f
176. Takayasu Y., Iino M., Kakegawa W. et al. Differential roles of glial and neuronal glutamate transporters in Purkinje cell synapses. *J. Neurosci.* 2005; 25(38): 8788–8793. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1020-05.2005
177. Bezprozvanny I., Klockgether T. Therapeutic prospects for spinocerebellar ataxia type 2 and 3. *Drugs Future*. 2009; 34(12): 1443434. DOI: 10.1358/dof.2009.034.12.1443434
178. Lo R.Y., Figueroa K.P., Pulst S.M. et al. Coenzyme Q10 and spinocerebellar ataxias. *Move. Disord.* 2015; 30(2): 214–220. DOI: 10.1002/mds.26088

Информация об авторах

Белозор Ольга Сергеевна — ассистент каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8384-5962>

Шуваев Андрей Николаевич — доцент каф. медико-биологических систем и комплексов Института фундаментальной биологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3887-1413>

Фрицлер Яна Викторовна — аспирант каф. биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3299-1200>

Шуваев Антон Николаевич — рук. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4733>

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

Information about the authors

Olya S. Belozor — assistant, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8384-5962>

Andrey N. Shuvaev — Associate Professor, Department of biomedical systems and complexes, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3887-1413>

Yana V. Fritsler — postgraduate student, Department of biophysics, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3299-1200>

Anton N. Shuvaev — Head, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiology, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4733>

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.



Безопасность патогенетической терапии рассеянного склероза в период пандемии COVID-19

А.М. Петров, М.В. Вотинцева, И.Д. Столяров

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Безопасность патогенетической терапии рассеянного склероза (РС) является важнейшим компонентом, определяющим терапевтическую стратегию в период пандемии COVID-19.

На основании собственных данных, полученных при исследовании патогенеза РС и анализа безопасности применения препаратов, изменяющих его течение (ПИТРС), предложена классификация побочных эффектов ПИТРС по динамике развития, типу и направленности действия. Отмечается необходимость тщательного анализа нежелательных явлений, возникающих при применении патогенетической терапии, сбалансированной оценки прямого и побочного эффекта иммуносупрессорных препаратов.

На основе имеющихся публикаций в статье систематизированы сведения по влиянию ПИТРС с различными механизмами действия на риск развития тяжёлого течения коронавирусной инфекции.

Препараты интерферона-β и глатирамера ацетат являются наиболее безопасными для применения в условиях пандемии COVID-19. С определённой осторожностью рекомендуется применять терифлуноמיד, диметилфумарат, натализумаб, окрелизумаб, финголимод, алектузумаб, кладрибин. Препараты с незначительным системным иммуносупрессорным действием (например, натализумаб) и иммуносупрессоры селективного действия (например, окрелизумаб), являются более безопасными, чем препараты, вызывающие неселективную деплецию Т- и В-лимфоцитов.

Необходимо подчеркнуть, что риск развития обострений и прогрессирования РС от несвоевременного назначения или прекращения патогенетической терапии может значительно превысить потенциальный риск COVID-19.

Требуется долговременный мониторинг безопасности применения ПИТРС в период пандемии COVID-19 и в условиях стабилизации эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: рассеянный склероз; безопасность патогенетической терапии; пандемия COVID-19

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема «Изучение физиологических основ организации и протекания патологических процессов в мозге человека»).

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

Адрес для корреспонденции: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. ФГБНУ ИМЧ РАН. E-mail: sid@ihb.spb.ru. Столяров И.Д.

Для цитирования: Петров А.М., Вотинцева М.В., Столяров И.Д. Безопасность патогенетической терапии рассеянного склероза в период пандемии COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(1): 70–77.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.8>

Поступила 28.06.2021 / Одобрена после рецензирования 13.01.2022 / Принята в печать 25.02.2022

Safety of pathogenetic therapy for multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic

Andrey M. Petrov, Marina V. Votintseva, Igor D. Stolyarov

N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Abstract

The safety of pathogenetic therapy for multiple sclerosis (MS) is a crucial aspect of the therapeutic strategy during the COVID-19 pandemic.

Based on our own data, obtained during the study of MS pathogenesis and safety analysis of MS disease-modifying therapies (DMTs), we hereby suggest a classification of DMTs side effects, based on their type, development, and direction of action. There is a need to thoroughly analyse adverse events caused by pathogenetic therapy, with a balanced assessment of the direct vs. adverse effects of immunosuppressive drugs.

Based on available literature, in the article, data on the effect of DMTs with various mechanisms of action on severe coronavirus infection are systematized.

Interferon-β and glatiramer acetate are the safest drugs to use during the COVID-19 pandemic. Teriflunomide, dimethyl fumarate, natalizumab, ocrelizumab, fingolimod, alemtuzumab, and cladribine should be used with caution. Drugs with a minor systemic immunosuppressant effect (e.g. natalizumab) and selective immunosuppressants (e.g. ocrelizumab) are safer than drugs that cause non-selective depletion of T and B cells.

It must be stressed that the risk of MS exacerbation and progression due to untimely prescription or cessation of pathogenetic therapy can significantly exceed the potential risk of COVID-19.

Long-term safety monitoring is required for DMTs during the COVID-19 pandemic and when the epidemiological situation stabilizes.

Keywords: multiple sclerosis; safety of pathogenetic therapy; COVID-19 pandemic

Source of funding. The research was carried out within the state assignment of the RF Ministry of Science and Higher Education (theme «Study of the physiological basis of the organization and course of pathological processes in the human brain»).

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

For correspondence: 197376, Russia, St. Petersburg, Academician Pavlov str., 9. N.P. Bechtereva Institute of Human Brain.
E-mail: sid@ihb.spb.ru. Stolyarov I.D.

For citation: Petrov A.M., Votintseva M.V., Stolyarov I.D. [Safety of pathogenetic therapy for multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2022; 16(1): 70–77. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.8>

Received 28.06.2021 / Approved after peer review 13.01.2022 / 25.02.2022

Первые препараты для патогенетической терапии, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), имели сравнительно небольшие побочные эффекты, прежде всего связанные с развитием локальных постинъекционных реакций, краткосрочного гриппоподобного синдрома, влиянием на печёночные ферменты. ПИТРС нового поколения (моноклональные и пероральные препараты) значительно превосходят препараты первой линии по эффективности, но их применение в ряде случаев сопровождается выраженными побочными эффектами [1]. Таким образом, анализ параметров безопасности, возможного побочного действия ПИТРС при назначении и переключении препаратов приобретает первостепенное значение.

В 2020 г. началась пандемия новой инфекции COVID-19, вызываемой РНК-вирусом SARS-CoV-2 и характеризующейся высоким риском развития неблагоприятных осложнений, связанных как с острой дыхательной недостаточностью, так и с поражением многих органов и систем, в том числе ЦНС [2]. В настоящее время безопасность ПИТРС в условиях риска инфицирования коронавирусом или одновременного течения рассеянного склероза (РС) и COVID-19 имеет особо важное значение.

Спектр неврологических нарушений при COVID-19 достаточно широк: от краниальных мононевропатий, проявляющихся в виде anosмии и агевзии/дисгевзии, до острой воспалительной полинейропатии Гийена–Барре и тяжёлых поражений головного и спинного мозга в виде миелопатий и острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии [3–5].

Неврологические нарушения при COVID-19 могут быть обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза (энцефалопатия критических состояний), нейротропностью и нейровирулентностью вируса SARS-CoV-2 (изолированное поражение черепных нервов, очаговые и диффузные поражения ЦНС), цитокиновым штормом, а также сочетанным воздействием перечисленных факторов [6, 7]. COVID-19 может оказывать влияние на течение хронических неврологических заболеваний, связанных прежде всего с нейромунными нарушениями, в том числе РС [8–11].

При воздействии SARS-CoV-2 на нейроглию предполагается участие аутоиммунных механизмов в демиелинизации белого вещества головного мозга [12]. Апоптоз, гибель олигодендроцитов, активация ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, -6, -12, γ -интерферона (γ -ИФН), трансформирующего фактора роста- β) могут способство-

вать развитию иммуноопосредованного поражения наиболее подверженных эксайтотоксичности мозговых структур [13, 14]. У пациентов с тяжёлым COVID-19 наблюдаются признаки выраженной иммунной дисрегуляции, о чём могут свидетельствовать гиперцитокинемия из-за потенциально замедленной воспалительной реакции врождённой иммунной системы и снижения общего количества Т-клеток, из которых оставшиеся иммунциты частично гиперактивированы и истощены. Выработка антител, вероятно, может способствовать выздоровлению/восстановлению, и на сегодняшний день нет чётких доказательств того, что антитела играют существенную негативную роль в патогенезе [15].

В Институте мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН оценка повреждений ЦНС и иммунной системы при РС проводится с применением как клинических неврологических, так и радиологических нейровизуализационных и иммунологических методов. Помимо рутинных исследований по изучению иммунного статуса пациентов с РС на фоне патогенетической терапии [16], нами проводятся исследования особенностей вовлечения белого и серого вещества головного мозга в демиелинизирующий патологический процесс при различных типах течения РС [17, 18], анализируются уровни и дифференцировка ключевых иммунцитов, когнитивные и двигательные нарушения в зависимости от степени выраженности неврологического дефицита при РС [19, 20].

Оба заболевания (РС и COVID-19) имеют иммуноопосредованную природу, терапия обоих во многом зависит от применения иммунотропных препаратов.

Для патогенетического лечения РС регуляторными органами Российской Федерации зарегистрированы около 20 оригинальных препаратов и биоаналогов с различными путями введения. К инъекционным ПИТРС относятся различные препараты β -ИФН и глатирамера ацетат (ГА), препараты на основе моноклональных антител — натализумаб, алемтузумаб и окрелизумаб, к пероральным — терифлунамид, диметилфумарат, финголимоид, кладрибин, сипонимод. Некоторые из этих препаратов в той или иной степени можно отнести к иммуносупрессорам: инъекционные ПИТРС на основе моноклональных антител алемтузумаб и окрелизумаб, пероральные препараты диметилфумарат, кладрибин, финголимоид, сипонимод.

Ранее нами проведены исследования и проанализированы данные по безопасности и эффективности патогенетической терапии, используемой при различных типах течения

РС, в том числе пероральных ПИТРС [21–29], предложена классификация побочных эффектов по преимущественно-му воздействию на ту или иную систему, по динамике развития (быстрые — инфузионные реакции, долговременные — аутоиммунные, опухолевые осложнения), по типу действия (прямое действие и действие в результате отмены препарата), по механизмам развития (прямая и опосредованная иммуносупрессия, аутоиммунный, аллергический механизмы, неконтролируемая пролиферация клеток). Отмечено, что побочные эффекты ПИТРС, связанные с иммуносупрессорным действием, можно разделить по направленности действия — клиническим проявлениям иммунодефицитных состояний у пациентов: инфекционные осложнения, в том числе оппортунистические инфекции, гематологические нарушения, расстройства работы желудочно-кишечного тракта, аутоиммунные осложнения, аллергические реакции, в том числе инфузионные, новообразования, пороки развития у потомства [1]. Полагаем, что по мере накопления данных при долгосрочном применении ПИТРС в условиях реальной клинической практики степень иммунотропного/иммуносупрессорного влияния препаратов будет уточняться.

Безопасность применения ПИТРС, наряду с эффективностью и приверженностью, является важнейшим компонентом, определяющим терапевтическую стратегию при РС в период пандемии.

До сих пор нет убедительных доказательств влияния ПИТРС на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и течение COVID-19, вопрос влияния ПИТРС на процесс инфицирования в литературе не обсуждается, т.к. вирулентность SARS-Cov-2 вряд ли будет зависеть от применяемых ПИТРС. Более того, не понятно, характерен ли для пациентов с РС большой риск развития тяжёлого COVID-19 или развития выраженной, а не бессимптомно протекающей инфекции. Кроме того, пока не известно влияние SARS-CoV-2 инфекции на прогрессирование РС.

Прежде всего, следует предпринять усилия для определения, влияет ли применение ПИТРС (как в целом, так и конкретных препаратов) на риск развития тяжёлого COVID-19.

Применение ИФН-ПИТРС не сопровождается дополнительными рисками в период пандемии COVID-19. Известно, что ИФН являются противовирусными агентами [30, 31].

Недавние сообщения о тяжёлых случаях COVID-19 среди пациентов с низкой экспрессией гена рецептора ИФН IFNAR2 [32, 33] и наличием анти-ИФН-нейтрализующих антител [34] предполагают, что ИФН I типа, вероятно, повышают защитный иммунитет против вируса SARS-CoV-2. Результаты исследований в клинике показывают, что использование ИФН-препаратов, применяемых отдельно или в комбинации с противовирусными средствами, может приводить к разнонаправленным результатам у пациентов с SARS-CoV-2 в плане как облегчения симптомов COVID, так и сокращения продолжительности вирусного носительства и сроков госпитализации [35].

Применение ГА в период пандемии также не несёт дополнительных рисков. Более того, в 2020 г. проведено экспериментальное исследование антивирусной активности

комплекса конъюгатов ГА и ситаглиптина, специфического ингибитора дипептидилпептидазы-4, способного уменьшать выраженность цитокинового ответа у пациентов с COVID-19 [36]. Показано, что применение ситаглиптина ассоциируется со снижением смертности при госпитализации пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и COVID-19 [37]. Потенциальный иммуномодулирующий эффект подтверждается снижением концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина [38].

Недавние исследования свидетельствуют о том, что ГА также имеет протективный потенциал против COVID-19 за счёт воздействия на активность натуральных клеток-киллеров [39].

Комплекс конъюгатов ГА–ситаглиптин, по мнению авторов исследования, может обеспечивать оптимальное взаимодействие с клетками-мишенями, ингибировать специфическую протеазу, и тем самым оказывать противовирусное действие [40]. Полагаем, что дальнейшие исследования в этом направлении необходимы для подтверждения клинической эффективности данного комплекса против вируса SARS-CoV-2.

Имеющиеся к настоящему времени данные по применению терифлуномида на фоне подтверждённой коронавирусной инфекции у пациентов с РС позволяют с большой вероятностью сделать вывод об отсутствии взаимосвязи данного препарата с тяжестью течения COVID-19 [41]. Некоторые авторы полагают, что терифлуномид не только не увеличивает связанные с инфицированием SARS-CoV-2 риски, но и способен проявлять специфическую противовирусную активность. Подобные предположения базируются на известном механизме действия препарата, включающем угнетение пролиферации быстро делящихся клеток, в том числе активированных Т- и В-лимфоцитов, и отсутствии изменений иммуноклеточного состава и признаков активации иммунной системы у пациентов, постоянно получающих терифлуномид во время SARS-CoV-2 инфекции [42], что может сопровождаться уменьшением тяжести течения COVID-19 за счёт предотвращения чрезмерного иммунного ответа организма при контакте с коронавирусом [43].

В проведённых в период пандемии исследованиях отмечается потенциальный риск терапии препаратами анти-CD20 антител у пациентов с подтверждённым COVID-19. По данным итальянского и североамериканского регистров, включающих пациентов РС с коронавирусной инфекцией, более тяжёлое течение COVID-19 зарегистрировано на фоне приёма окрелизумаба и ритуксимаба [44, 45]. Аналогичные результаты получены шведскими коллегами, широко применяющими ритуксимаб офф-лейбл [46, 47]. Данные, представленные в испанском регистре пациентов, прямо не указывают на выраженную взаимосвязь тяжести течения COVID-19 и применения препаратов патогенетической терапии, но свидетельствуют о более высокой частоте госпитализаций у пациентов, принимающих ритуксимаб [48]. По данным латиноамериканского регистра [49], в исследовании австрийских [50] и французских коллег взаимосвязи применения анти-CD20 антител с тяжестью коронавирусной инфекции не обнаружено, но отмечено, как и в работе английских специалистов [51], что наибольшему риску течения тяжёлого COVID-19 были подвержены пациенты мужского пола, старшего возраста и с высокими баллами инвалидизации по шкале EDSS [52]. По данным

12 регистров, в которые включены более 2300 пациентов с РС и коронавирусной инфекцией, необходимость в госпитализации и пребывании в палатах интенсивной терапии чаще возникла на фоне применения окрелизумаба и ритуксимаба, но дополнительная искусственная вентиляция лёгких требовалась только пациентам, принимавшим ритуксимаб [53]. Следует подчеркнуть, что представленные в сообщениях результаты пока не имеют чётких обоснований, продолжается накопление данных для дальнейшего анализа [54]. Имеются рекомендации об отсрочке инфузий препаратов анти-CD20-антител для снижения риска инфекционных осложнений в период пандемии [55]. Известно, в частности, что при задержке инфузии окрелизумаба происходит репопуляция В-лимфоцитов независимо от заболевания COVID-19. Отсрочка терапии окрелизумабом не влияет на клинические и лабораторные показатели у пациентов с РС в период протекания коронавирусной инфекции [56].

Анти-CD20-антитела, вызывающие деплецию периферических В-лимфоцитов, снижают продукцию интерлейкина-6, имеющего существенное негативное влияние на развитие пневмовирусной инфекции. У пациентов с тяжёлым респираторным дистресс-синдромом уровень интерлейкина-6 существенно выше, чем у пациентов с тяжёлой формой пневмонии [57, 58]. Результаты, представленные голландскими специалистами, свидетельствуют об отсутствии связи между применяемыми ПИТРС и прогрессированием и исходом COVID-19 у пациентов с РС; взаимосвязь между снижением количества лимфоцитов и тяжёлым течением коронавирусной инфекции не установлена [59].

Однако вышеприведённые публикации не включали результаты пациентов с бессимптомным течением COVID-19, которые составляют до 30% от общего числа инфицированных больных в популяции [60] и преимущественно представлены молодыми пациентами и лицами женского пола [61].

Продолжаются дискуссии о применении вызывающих деплецию лимфоцитов ПИТРС в условиях пандемии. В некоторых исследованиях обсуждается протективная роль иммуносупрессорных препаратов при COVID-19 [62]. В более поздних работах указывается на повышение риска серьёзных инфекций на фоне приёма алемтузумаба и кладрибина по сравнению с инъекционными препаратами 1-й линии независимо от возраста, пола больных и типа течения РС [63]. Однако нет убедительных данных, свидетельствующих об ухудшении течения COVID-19 у таких пациентов [64].

Инфузии алемтузумаба теоретически могут сопровождаться развитием тяжёлых форм COVID-19, особенно если проникновение вируса произошло до иммунной реконституции. Длительная деплеция Т-клеток может вызывать инфекционные осложнения, а деплеция В-лимфоцитов — оказывать влияние на выработку антител и, соответственно, на ответ при вакцинации [65].

С другой стороны, медикаментозная иммуносупрессия при РС позволяет избегать гипернапряжения иммунной системы и вероятного развития цитокинового шторма (одной из основных причин тяжёлого течения COVID-19) [66] и может рассматриваться как обладающая защитной ролью, поскольку острый респираторный дистресс-синдром при COVID-19 связан прежде всего с дисрегуляцией иммунной

системы [55]. Продукция IgG-антител во время иммуносупрессии позволяет предположить эффективность вакцинации против COVID-19 у когорты пациентов на фоне инфузий алемтузумаба и терапии иными иммуносупрессорами, вызывающими деплецию иммунокомпетентных клеток, но должна быть проведена обязательная оценка иммунного ответа в динамике [67, 68].

В настоящее время следует придерживаться обновлённых рекомендаций для минимизации риска терапии алемтузумабом, учитывая возможность развития инфекционных и аутоиммунных осложнений, патологической иммунной активации [69]. Требуется тщательный контроль за безопасностью как при назначении препарата, так и при переключении с других ПИТРС. Во время пандемии, по мнению ряда авторов, необходимо отложить инфузии алемтузумаба до стабилизации эпидемиологической ситуации [55, 70].

Риск тяжёлого течения COVID-19 при использовании натализумаба и финголимода, препятствующих проникновению агрессивных лимфоцитов в центральную нервную систему, расценивается как незначительный [71].

Один из основных вопросов безопасности применения натализумаба в период пандемии COVID-19 связан с нейротропностью вируса SARS-CoV-2 и вероятностью развития в редких случаях COVID-ассоциированного энцефалита [72].

С другой стороны, несмотря на совершенно различные механизмы действия, натализумаб и финголимод могут рассматриваться и как протективные ПИТРС в отношении инфекции SARS-CoV-2. Натализумаб может ограничивать повреждение моноцитов и Т-клеток в лёгких, а финголимод, являясь неселективным модулятором сфингозин-1-фосфатных рецепторов, способен предотвращать чрезмерное вовлечение сфингозин-1-фосфатных рецепторов моноцитов и макрофагов во время аномальной воспалительной реакции при COVID-19 [73].

По данным, полученным Д. Малуччи с соавт. в ходе исследования пациентов с РС и лёгким течением коронавирусной инфекции, натализумаб и финголимод могут рассматриваться как относительно безопасные препараты для пациентов с активным РС, в том числе в период пандемии COVID-19 [74].

В период пандемии возможно сокращение продолжительности введения инфузионных ПИТРС. По данным Л. Рат с соавт., сокращение времени введения натализумаба и окрелизумаба не влияет на безопасность терапии, не ассоциируется с увеличением риска инфузионных реакций, инфузии хорошо переносятся, но одновременно существенно уменьшается время пребывания пациентов в стационаре, что расценивается как положительный аспект терапии в период пандемии COVID-19 [75].

Одна из групп пациентов с РС, требующих особого внимания, — это пациенты с высокоактивной формой заболевания, характеризующейся более высокой частотой обострений и более ранней инвалидизацией, к которой можно отнести до 15% пациентов уже при первоначальной постановке диагноза РС [76].

Применение таблетированного кладрибина у пациентов с высокоактивным РС стало возможным после его регистра-

ции в России в 2020 г., что совпало с развитием пандемии COVID-19. Препарат назначается двумя короткими курсами в год в первые 2 года лечения с последующим периодом без приёма препарата на 3-й и 4-й год, что, несомненно, является удобной и повышающей приверженность схемой терапии. Лечение иммуносупрессором кладрибином селективно снижает количество циркулирующих Т- и В-лимфоцитов. Восстановление количества лимфоцитов происходит вскоре после окончания приёма кладрибина. Абсолютное число лимфоцитов возвращается к нормальным значениям, а количество CD19 (В-клеток) — к нижней границе нормы через 30 нед после приёма последней дозы препарата. Количество CD4⁺-Т-клеток восстанавливается до нижней границы нормы примерно через 43 нед после приёма последней дозы, а уровень CD8⁺-Т-клеток не опускается ниже нормы [77, 78]. Случаев развития прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии на фоне приёма кладрибина не выявлено [79].

Неоднозначные результаты получены при изучении потенциального вклада кладрибина в процесс выработки специфических антител к вирусу SARS-CoV-2. В некоторых случаях наблюдается положительный результат через 2–3 мес после инфицирования [80, 81]. В другом исследовании показано, что антитела к SARS-CoV-2 не обнаруживаются [82]. Подобная картина наблюдалась и при применении моноклональных анти-CD20-антител и алемтузумаба [83]. Требуется дальнейшие исследования, которые позволят прояснить возможную роль кладрибина в продукции антител не только при непосредственном заражении вирусом SARS-CoV-2, но и при вакцинации от COVID-19 [84]. В целом, согласно представленным недавно результатам, пациенты, получавшие кладрибин при РС, как правило, не подвергаются большему риску серьёзного заболевания и/или тяжёлого исхода при COVID-19 по сравнению с общей популяцией населения или популяцией пациентов с РС [85].

Таким образом, применение ИФН-β 1a и 1b не связано с увеличением риска тяжёлого течения COVID-19 [86]. ИФН, проявляющие противовирусную активность, могут рассматриваться как протективные препараты, особенно на ранних стадиях COVID-19 [87]. Следует принимать во внимание, что у вируса SARS-CoV-2 может развиваться резистентность к ИФН, а в гипервоспалительной стадии COVID-19 ИФН могут оказать негативное действие, способствуя инвазии макрофагов в лёгкие и другие органы. ГА не ассоциируется с развитием COVID-19 и может считаться безопасным. Терифлуномид может проявлять противовирусную активность, истощая клеточные нуклеотиды, необходимые для репликации вируса, диметилфумарат — обеспечить защиту от SARS-CoV-2, усиливая клеточную защиту от оксидативного стресса, финголимод потенциально может оказать благоприятное действие в гипервоспалительную стадию COVID-19, усиливая эндотелиальный барьер [88]. С определённой осторожностью рекомендуется применять натализумаб, алемтузумаб, кладрибин. Препараты с незначительным системным иммуносупрессорным действием (например, натализумаб) и иммуносупрессорные препараты селективного действия (например, окрели-

зумаб) являются более безопасными, чем препараты, вызывающие неселективную деплецию Т- и В-лимфоцитов [89]. При развитии ятрогенной гипогаммаглобулинемии в некоторых случаях может потребоваться применение иммуноглобулинов [65].

Вопросы ведения пациентов с РС в период пандемии должны решаться индивидуально в зависимости от риска COVID-19, активности РС [90–92]. Иммунокомпрометированные пациенты с коморбидной патологией (сахарным диабетом, заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем), лица старшего возраста требуют особого внимания.

Согласно недавно опубликованным результатам опроса европейских неврологов, большинство специалистов по РС (62%) придерживаются мнения, что назначение первого ПИТРС при постановке диагноза в период пандемии должно базироваться на обычных показаниях, как и в рутинной практике; 23% неврологов при стартовой терапии предлагают воздерживаться от назначения препаратов, вызывающих деплецию лимфоцитов. Около 50% неврологов полагают, что вопросы, связанные с переключением терапии в период COVID-19, следует решать по клиническим показаниям, независимо от механизма действия препаратов ПИТРС, и только 15% врачей рекомендуют отложить принятие решения до нормализации эпидемиологической обстановки [93].

Таким образом, COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2, может затрагивать центральную и периферическую нервную систему. Имеется связь между тяжестью COVID-19 и выраженностью неврологических нарушений, которые могут осложнять течение COVID-19. Вопрос о влиянии вируса SARS-CoV-2 на течение РС пока остаётся открытым [94].

Препараты патогенетической терапии РС обладают различными механизмами действия, которые потенциально могут объяснить различия рисков течения COVID-19 на фоне их приёма [15, 95]. Использование иммуносупрессорных препаратов в период пандемии создаёт для неврологов и пациентов дополнительные проблемы.

Безопасность терапии является неперенным условием лечения РС, что особенно важно в период пандемии. Считаем необходимым подчеркнуть, что риск развития обострений и прогрессирования РС от несвоевременного назначения или прекращения патогенетической терапии может значительно превысить потенциальный риск COVID-19.

Имеющиеся данные о безопасности применения ПИТРС в период пандемии COVID-19 являются неполными, требуется долговременный мониторинг, в том числе в связи с появлением и распространением новых штаммов коронавируса, активной вакцинации. Анализ безопасности патогенетической терапии должен строиться как на существующих рекомендациях, так и на новых данных, полученных при применении ПИТРС в период пандемии, и индивидуальном подходе к лечению.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / References

1. Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В., Ивашкова Е.В. Безопасность иммуносупрессорных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. *Нервные болезни*. 2018; 3: 16–21.
Stolyarov I.D., Petrov A.M., Votintseva M.V., Ivashkova E.V. Safety of the immunosuppressing disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Nervnye bolezni*. 2018; 3: 16–21.
DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12028
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. 2020. 11 March.
URL: <http://www.int/ru/dg/speech-es/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid19>
3. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020; 11(2): 60–80.
Belopasov V.V., Yashu Ya., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. Damage to the nervous system in COVID-19. *Klinicheskaya praktika*. 2020; 11(2): 60–80. (In Russ.)
DOI: 10.17816/clinpract34851
4. Román G.C., Spencer P.S., Reis J. et al. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the environmental neurology specialty group of the world federation of neurology to implement international neurological registries. *J. Neurol. Sci.* 2020; 414: 116884.
DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884
5. Tsai S.T., Lu M.K., San S., Tsai C.H. The neurologic manifestations of Coronavirus Disease 2019 pandemic: a systemic review. *Front. Neurol.* 2020; 11: 498.
DOI: 10.3389/fneur.2020.00498
6. Sepehrinezhad A., Shahbazi A., Negah S.S. COVID-19 virus may have neuroinvasive potential and cause neurological complications: a perspective review. *J. Neurovirol.* 2020; 26(3): 324–329.
DOI: 10.1007/s13365-020-00851-2
7. Vonck K., Garrez I., De Herdt V. et al. Neurological manifestations and neuroinvasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome Coronavirus Type 2. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27(8): 1578–1587.
DOI: 10.1111/ene.14329
8. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020; 7(5): e781.
DOI: 10.1212/NXI.0000000000000781
9. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 1–9.
DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
10. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506.
DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
11. Sellner J., Taba P., Öztürk S., Helbok R. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27(9):e31–e32.
DOI: 10.1111/ene.14257
12. Yashavantha Rao H.C., Jayabaskaran C. The emergence of a novel Coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7): 786–790.
DOI: 10.1002/jmv.25918.53
13. Robinson C.P., Busl K.M. Neurologic manifestations of severe respiratory viral contagions. *Crit. Care Explor.* 2020; 2(4): e0107.
DOI: 10.1097/CCE.0000000000000107
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–1034.
DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
15. Zrzavy T., Wimmer I., Rommer P.S., Berger T. Immunology of COVID-19 and disease-modifying therapies: The good, the bad and the unknown. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28(10): 3503–3516.
DOI: 10.1111/ene.14578
16. Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В., Ивашкова Е.В. Нейроиммунология: теоретические и клинические аспекты. *Физиология человека*. 2013; 39(1): 51–59.
Stolyarov I.D., Petrov A.M., Votintseva M.V., Ivashkova E.V. Neuroimmunology: theoretical and clinical aspects. *Fiziologiya cheloveka*. 2013; 39(1): 40–47. (In Russ.)
DOI: 10.7868/S0131164613010153
17. Столяров И.Д., Петров А.М., Шкильнюк Г.Г. и др. Возможности позитронно-эмиссионной томографии для изучения механизмов развития рассеянного склероза (литературные и собственные данные). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(2–2): 27–31.
Stolyarov I.D., Petrov A.M., Shkilnyuk G.G. et al. Capabilities of positron emission tomography to study mechanisms of multiple sclerosis: own data and literature. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 116(2–2): 27–31. (In Russ.)
DOI: 10.17116/jnevro20161162227-31
18. Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В. Атрофия головного мозга и эффективность препаратов патогенетической терапии при рассеянном склерозе. *Нервные болезни*. 2017; 4: 10–17.
Stolyarov I.D., Petrov A.M., Votintseva M.V. Atrophy of the brain and the efficiency of pathogenetic therapy in multiple sclerosis. *Nervnye bolezni*. 2017; 4: 10–17. (In Russ.)
19. Кудрявцев И.В., Кробинец И.И., Минеев К.К. и др. Субпопуляционный состав Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови при рассеянном склерозе. *Цитокины и воспаление*. 2016; 15(1): 91–99.
Kudryatsev I.V., Krobintets I.I., Mineev K.K. et al. Helper and cytotoxic T lymphocyte subsets in patients with multiple sclerosis. *Tsytokiny i vospalenie*. 2016; 15(1): 91–99. (In Russ.)
20. Минеев К.К., Петров А.М., Вотинцева М.В., Столяров И.Д. Взаимосвязь двигательных и когнитивных нарушений при рассеянном склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14(4): 23–28.
Mineev K.K., Petrov A.M., Votintseva M.V., Stolyarov I.D. The correlation between motor and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020; 14(4): 23–28. (In Russ.)
DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.3
21. Столяров И.Д., Петров А.М., Горохова Т.В. Терифлуноמיד в терапии ремиттирующего рассеянного склероза: эффективность и безопасность. *Неврологический журнал*. 2013; 18(2): 48–51.
Stolyarov I.D., Petrov A.M., Gorohova T.V. Teriflunomide in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: efficacy and safety. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2013; 18(2): 48–51. (In Russ.)
22. Рекомендации по использованию новых препаратов для патогенетического лечения рассеянного склероза. М., 2011. 141 с.
Recommendations on the use of new drugs for the pathogenetic treatment of multiple sclerosis. Moscow; 2011. 141 p. (In Russ.)
23. Бойко А.Н., Столяров И.Д., Сидоренко Т.В. и др. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 109(7–2): 90–99.
Boyko A.N., Stolyarov I.D., Sidorenko T.V. et al. Pathogenetic treatment of multiple sclerosis: present and future. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009; 109(7–2): 90–99. (In Russ.)
24. Петров А.М., Ивашкова Е.В., Столяров И.Д. Новые возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11(4): 125–129.
Petrov A.M., Ivashkova E.V., Stolyarov I.D. New possibilities for the therapy of secondary progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2019; 11(4): 125–129. (In Russ.)
DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-125-129
25. Столяров И.Д., Петров А.М., Ивашкова Е.В., Вотинцева М.В. Исследования лекарственных средств при рассеянном склерозе: научные, клинические и этические аспекты. *Неврологический журнал*. 2018; 23(1): 16–22.
Stolyarov I.D., Petrov A.M., Ivashkova E.V., Votintseva M.V. Drug research in multiple sclerosis: scientific, clinical, and ethical aspects. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2018; 23(1): 16–22. (In Russ.)
DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-1-16-21
26. Вотинцева М.В., Петров А.М., Столяров И.Д. Препараты на основе моноклональных антител: настоящее и будущее в лечении рассеянного склероза (по материалам 32-го Конгресса Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза —ECTRIMS). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 10(2): 83–88.
Votintseva M.V., Petrov A.M., Stolyarov I.D. Monoclonal antibodies: present and future in the treatment of multiple sclerosis (based on the Proceedings of the 32nd congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis —ECTRIMS). *Annals of clinical and experimental neurology*. 2017; 10(2): 83–88. (In Russ.)
DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.12
27. Рассеянный склероз. Моноклональная терапия / под ред. И.Д. Столярова. М., 2019. 240 с.
Stolyarov I.D. (ed.) Multiple sclerosis. Monoclonal therapy. Moscow; 2019. 240 p. (In Russ.)
28. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 380(9856): 1829–1839.
DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1
29. Berger T., Elovaara I., Stolyarov I. et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS Drugs*. 2017; 31(1): 33–50.
DOI: 10.1007/s40263-016-0394-8
30. Sallard E., Lescure F.X., Yazdanpanah Y. et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020; 178: 104791.
DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104791
31. Reder A., Adamo A., Wicklein E.-M., Bhatti A. Use and safety of interferon beta-1b during the COVID-19 outbreak: current data from a pharmacovigilance safety database. ECTRIMS/ACTRIMS MSVirtual2020; 11–13 Sept 2020.
URL: <https://msvirtual2020.org/>
32. Zhang Q., Bastard P., Liu Z. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370(6515): eabd4570.
DOI: 10.1126/science.abd4570

33. Pairo-Castineira E., Clohisey S., Klaric L. et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021; 591(7848): 92–98.
DOI: 10.1038/s41586-020-03065-y
34. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370(6515): eabd4585.
DOI: 10.1126/science.abd4585
35. Reder A.T., Centonze D., Naylor M.L. et al. COVID-19 in patients with multiple sclerosis: associations with disease-modifying therapies. *CNS Drugs*. 2021; 35: 317–330.
DOI: 10.1007/s40263-021-00804-1
36. Bardaweel S.K., Hajjo R., Sabbah D.A. Sitagliptin: a potential drug for the treatment of COVID-19? *Acta Pharm*. 2021; 71: 175–184.
DOI: 10.2478/acph-2021-0013
37. Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R. et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care*. 2020; 43: 2999–3006.
DOI: 10.2337/dc20-1521
38. Ugwueze C.V., Ezeokpo B.C., Nnolim B.I. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: the link and clinical implications. *Dubai Diabetes Endocrinol. J*. 2020; 26: 69–77.
39. Al-Ani M., Elemam N.M., Hundt J.E., Maghazachi A.A. Drugs for multiple sclerosis activate natural killer cells: do they protect against COVID-19 Infection? *Infect. Drug Resist.* 2020; 13: 3243–3254.
DOI: 10.2147/IDR.S269797
40. Alhakamy N.A., Ahmed O.A.A., Ibrahim T.S. et al. Evaluation of the antiviral activity of sitagliptin-glatiramer acetate nano-conjugates against SARS-CoV-2 virus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(3): 178.
DOI: 10.3390/ph14030178
41. Capone F., Motolese F., Luce T. et al. COVID-19 in teriflunomide-treated patients with multiple sclerosis: A case report and literature review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 48: 102734.
DOI: 10.1016/j.msard.2020.102734
42. Ciardi M.R., Zingaropoli M.A., Pasculli P. et al. The peripheral blood immune cell profile in a teriflunomide-treated multiple sclerosis patient with COVID-19 pneumonia. *J. Neuroimmunol.* 2020; 346: 577323.
DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577323
43. Maghzi A.H., Houtchens M.K., Preziosa P. et al. COVID-19 in teriflunomide-treated patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2020; 267: 2790–2796.
DOI: 10.1007/s00415-020-09944-8
44. Sormani M.P., De Rossi N., Schiavetti I. et al. Disease modifying therapies and COVID-19 severity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2021; 89(4): 780–789.
DOI: 10.1002/ana.26028
45. Salter A., Halper J., Bebo B. et al. COViMS Registry: clinical characterization of SARS-CoV-2 infected multiple sclerosis patients in North America. ECTRIMS/ACTRIMS MSVirtual2020; 11–13 Sept 2020. Abstract 2128.
URL: <https://msvirtual2020.org>
46. Landtblom A.M., Berntsson S.G., Boström I., Jacobaeus E. Multiple sclerosis and COVID-19: The Swedish experience. *Acta Neurol. Scand.* 2021; 144(3): 229–235.
DOI: 10.1111/ane.13453
47. Spelman T., Forsberg L., McKay K. et al. Increased rate of hospitalization for COVID-19 amongst Rituximab treated multiple sclerosis patients: a study of the Swedish MS Registry. *Mult. Scler.* 2021; 13524585211026272.
DOI: 10.1177/13524585211026272
48. Arrambide G., Llana-González M.Á., Costa-Frossard França L., et al. SARS-CoV-2 Infection in Multiple Sclerosis: Results of the Spanish Neurology Society Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021; 8(5): e1024. Published 2021 Jun 24.
DOI: 10.1212/NXI.000000000001024
49. Alonso R., Silva B., Garcea O. et al. COVID-19 in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder patients in Latin America: COVID-19 in MS and NMOSD patients in LATAM. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 51: 102886.
DOI: 10.1016/j.msard.2021.102886
50. Bsteh G., Assar H., Hegen H. et al. COVID-19 severity and mortality in multiple sclerosis are not associated with immunotherapy: Insights from a nation-wide Austrian registry. *PLoS One*. 2021; 16(7): e0255316.
DOI: 10.1371/journal.pone.0255316
51. Middleton R.M., Craig E.M., Rodgers W.J. et al. COVID-19 in multiple sclerosis: clinically reported outcomes from the UK Multiple Sclerosis Register. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 56: 103317.
DOI: 10.1016/j.msard.2021.103317
52. Louapre C., Collongues N., Stankoff B. et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 1079–1088.
DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2581
53. Simpson-Yap S., De Brouwer E., Kalincik T. et al. Associations of disease-modifying therapies with COVID-19 severity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2021; 97(19): e1870–e1885.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000012753
54. Roach C.A., Cross A.H. Anti-CD20 B cell treatment for relapsing multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2021; 11: 595547.
DOI: 10.3389/fneur.2020.595547
55. Giovannoni G., Hawkes C., Lechner-Scott J. et al. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020; 39: 102073.
DOI: 10.1016/j.msard.2020.102073
56. Barun B., Gabelić T., Adamec I. et al. Influence of delaying ocrelizumab dosing in multiple sclerosis due to COVID-19 pandemics on clinical and laboratory effectiveness. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 48: 102704.
DOI: 10.1016/j.msard.2020.102704
57. Chen C., Shi L., Li Y. et al. Disease-specific dynamic biomarkers selected by integrating inflammatory mediators with clinical informatics in ARDS patients with severe pneumonia. *Cell Biol. Toxicol.* 2016; 32(3): 169–184.
DOI: 10.1007/s10565-016-9322-4
58. Percopo C.M., Ma M., Brenner T.A. et al. Critical adverse impact of IL-6 in acute pneumovirus infection. *J. Immunol.* 2019; 202(3): 871–882.
DOI: 10.4049/jimmunol.1800927
59. Loonstra F.C., Hoitsma E., van Kempen Z.L. et al. COVID-19 in multiple sclerosis: the Dutch experience. *Mult. Scler.* 2020; 26(10): 1256–1260.
DOI: 10.1177/1352458520942198
60. Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173(5): 362–367.
DOI: 10.7326/M20-3012
61. Meng Y., Wu Ping, Lu W. et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: a retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog.* 2020; 16: e1008520.
DOI: 10.1371/journal.ppat.1008520
62. Novi G., Mikulska M., Briano F. COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020; 42: 102120.
DOI: 10.1016/j.msard.2020.102120
63. Sormani M.P., De Rossi N., Schiavetti I. et al. Disease-modifying therapies and Coronavirus Disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2021; 89(4): 780–789.
DOI: 10.1002/ana.26028
64. Costa G. D., Leocani L., Montalban X. Real-time assessment of COVID-19 prevalence among multiple sclerosis patients: a multicenter European study. *Neurol. Sci.* 2020; 41(7): 1647–1650.
DOI: 10.1007/s10072-020-04519-x
65. Zheng C., Kar I., Chen C.K. et al. Multiple sclerosis disease-modifying therapy and the COVID-19 pandemic: implications on the risk of infection and future vaccination. *CNS Drugs*. 2020; 34(9): 879–896.
DOI: 10.1007/s40263-020-00756-y
66. Hojyo S., Uchida M., Tanaka K. et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm. Regen.* 2020; 40: 37.
DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3
67. Iovino A., Olivieri N., Aruta F. et al. Alemtuzumab in COVID era. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 51: 102908.
DOI: 10.1016/j.msard.2021.102908
68. Centonze D., Rocca M.A., Gasperini C. et al. Disease-modifying therapies and SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis: an expert consensus. *J. Neurol.* 2021; 268(11): 3961–3968.
DOI: 10.1007/s00415-021-10545-2
69. Хачанова Н.В., Бахтиярова К.З., Бойко А.Н. и др. Обновленные рекомендации совета экспертов по применению и обеспечению безопасности терапии препаратом алемтузумаб (Лемтрада). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(3): 82–91.
Khachanova N.V., Bakhtiyarova K.Z., Boyko A.N. et al. Updated recommendations of the Council of Experts on the use and safety of therapy with alemtuzumab (Lemtrada). *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(3): 82–91. (In Russ.)
DOI: 10.17116/jnevro202102003182
70. Brownlee W., Bourdette D., Broadley S. et al. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020; 94(22): 949–952.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000009507
71. Berger J.R., Brandstadter R., Bar-Or A. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020; 7(4): e761.
DOI: 10.1212/NXI.0000000000000761
72. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767–783.
DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
73. Baker D., Amor S., Kang A.S. et al. The underpinning biology relating to multiple sclerosis disease modifying treatments during the COVID-19 pandemic. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020; 43: 102174.
DOI: 10.1016/j.msard.2020.102174
74. Mallucci G., Zito A., Baldanti F. et al. Safety of disease-modifying treatments in SARS-CoV-2 antibody-positive multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 49: 102754.
DOI: 10.1016/j.msard.2021.102754

75. Rath L., Bui M.V., Ellis J. et al. Fast and safe: optimising multiple sclerosis infusions during COVID-19 pandemic. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 47: 102642. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102642
76. Diaz C., Zarco L.A., Rivera D.M. Highly active multiple sclerosis: an update. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 30: 215–224. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.039
77. Comi G., Cook S., Giovannoni G. et al. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 29: 168–174. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.038
78. Cook S., Leist T., Comi G. et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 29: 157–167. DOI: 10.1016/j.msard.2018.11.021
79. Бахтиярова К.З., Бойко А.Н., Власов Я.В. и др. Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020; 12(3): 93–99.
- Bakhtiyarova K.Z., Boyko A.N., Vlasov Ya.V. et al. Recommendations for the use of cladribine tablets for the pathogenetic treatment of patients with highly active multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsihiatriya, psichosomatika.* 2020; 12(3): 93–99. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99
80. Preziosa P., Rocca M.A., Nozzolillo A. et al. COVID-19 in cladribine-treated relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a monocentric experience. *J. Neurol.* 2020; 20: 1–3. DOI: 10.1007/s00415-020-10309-4
81. Celius E.G. Normal antibody response after COVID-19 during treatment with cladribine. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020; 46: 102476. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102476
82. Gelibter S., Orrico M., Filippi M., Muiola L. COVID-19 with no antibody response in a multiple sclerosis patient treated with cladribine: Implication for vaccination program? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 49: 102775. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102775
83. Zabalza S., Cárdenas-Robledo P., Tagliani G. et al. COVID-19 in MS patients: susceptibility, severity risk factors and serological response. *Eur. J. Neurol.* 2020; 19: ene.1469. DOI: 10.1111/ene.14690
84. Sellner J., Rommer P.S. Multiple sclerosis and SARS-CoV-2 vaccination: considerations for immune-depleting therapies. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(2): 99. DOI: 10.3390/vaccines9020099
85. Jack D., Damian D., Nolting A., Galazka A. COVID-19 in patients with multiple sclerosis treated with cladribine tablets: an update. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 51: 102929. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102929
86. Sormani M.P., Salvetti M., Labauge P. et al. DMTs and COVID-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021; 8(8): 1738–1744. DOI: 10.1002/acn3.51408
87. Wang N., Zhan Y., Zhu L. et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host. Microbe.* 2020; 28(3): 455–464.e2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.005
88. Alborghetti M., Bellucci G., Gentile A. et al. Drugs used in the treatment of multiple sclerosis during COVID-19 pandemic: a critical viewpoint. *Curr. Neuropharmacol.* 2022; 20(1): 107–125. DOI: 10.2174/1570159X19666210330094017
89. Amor S., Baker D., Khoury S.J. et al. SARS-CoV-2 and multiple sclerosis: not all immune depleting DMTs are equal or bad. *Ann. Neurol.* 2020; 87: 794–797. DOI: 10.1002/ana.25770. PMID: 32383812
90. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120(6): 7–16.
- Gusev E.I., Martynov M.Yu., Boyko A.N. et al. New coronavirus infection (COVID19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020; 120(6): 7–16. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20201200617
91. Sastre-Garriga J., Tintore M., Montalban X. Keeping standards of multiple sclerosis care through the COVID-19 pandemic. *Mult. Scler.* 2020; 26(10): 1153–1156. DOI: 10.1177/1352458520931785
92. Moss B.P., Mahajan K.R., Bermel R.A. et al. Multiple sclerosis management during the COVID-19 pandemic. *Mult. Scler. J.* 2020; 26: 1163–1171. DOI: 10.1177/1352458520948231
93. Portaccio E., Fonderico M., Hemmer B. et al. Impact of COVID-19 on multiple sclerosis care and management: results from the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis survey. *Mult. Scler.* 2022; 28(1): 132–138. DOI: 10.1177/13524585211005339
94. Chaudhry F., Jageka C., Levy P.D. et al. Review of the COVID-19 risk in multiple sclerosis. *J. Cell Immunol.* 2021; 3(2): 68–77. DOI: 10.33696/immunology.3.080
95. Shariifan-Dorche M., Sahraian M.A., Fadda G. et al. COVID-19 and disease-modifying therapies in patients with demyelinating diseases of the central nervous system: a systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 50: 102800. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102800

Информация об авторах

Столяров Игорь Дмитриевич — д.м.н., проф., зав. лаб. нейроиммунологии, руководитель Центра РС ФГБНУ ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8154-9107>

Петров Андрей Михайлович — к.м.н., с.н.с. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9648-5492>

Вотинцева Марина Владимировна — м.н.с. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0728-8903>

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

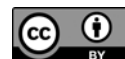
Information about the authors

Igor D. Stolyarov — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Laboratory of neuroimmunology and MS center, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8154-9107>

Andrey M. Petrov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, laboratory of neuroimmunology, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9648-5492>

Marina V. Votintseva — junior researcher, Laboratory of neuroimmunology, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0728-8903>

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.



Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии

Т.С. Гулевская, П.Л. Ануфриев, М.М. Танашян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

В обзоре освещены современные представления о фундаментальных и клинических аспектах патологии белого вещества (БВ) при хронических прогрессирующих цереброваскулярных заболеваниях с когнитивными нарушениями, ведущими факторами риска которых являются артериальная гипертония и церебральный атеросклероз. Отмечается вклад в изучение этой проблемы высокоинформативных методов нейровизуализации, благодаря которым подтверждена важная роль изменений БВ в развитии и прогрессировании когнитивных нарушений. Представлен весь комплекс морфологических изменений БВ, характерных для дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивной дисфункцией. В патогенезе поражения БВ при развивающейся сосудистой деменции ведущая роль отводится хронической гипоперфузии и ишемии БВ, активно разрабатываются альтернативные гипотезы. Дальнейшие фундаментальные морфологические и клинические исследования помогут решить вопрос о ведущих механизмах поражения БВ у больных с сосудистой и другими возрастзависимыми формами деменции, что необходимо для разработки эффективных методов лечения и профилактики.

Ключевые слова: патология белого вещества головного мозга, артериальная гипертония, церебральный атеросклероз, гиперинтенсивность белого вещества, когнитивные нарушения, деменция бинсвангерского типа

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: anufriev@neurology.ru. Ануфриев П.Л.

Для цитирования: Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Танашян М.М. Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(2): 78–88.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.9>

Поступила 02.03.2022 / Одобрена после рецензирования 14.03.2022 / Принята в печать 21.03.2022

Morphology and pathogenesis of white matter changes in chronic cerebrovascular disease

Tatyana S. Gulevskaya, Pavel L. Anufriev, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

This review contains up-to-date information on the fundamentals and clinical aspects of white matter disease in chronic progressive cerebrovascular disease with cognitive impairment, the leading risk factors for which are hypertension and cerebral atherosclerosis. Highly informative methods of neuroimaging have contributed significantly to the study of this problem, confirming the important role of white matter changes in the development and progression of cognitive impairment. The full range of the morphological changes in white matter, typical of vascular encephalopathy and cognitive dysfunction, is presented. Chronic hypoperfusion and white matter ischaemia play a leading role in the pathogenesis of white matter changes in vascular dementia development, but alternative hypotheses are also emerging. Further fundamental morphological and clinical studies will help to determine the leading mechanisms of white matter damage in patients with vascular and other age-related forms of dementia. This is necessary for the development of effective methods of treatment and prevention.

Keywords: white matter disease, hypertension, cerebral atherosclerosis, white matter hyperintensity, cognitive impairment, Binswanger's disease

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

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

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: anufriev@neurology.ru. Anufriev P.L.

For citation: Gulevskaya T.S., Anufriev P.L., Tanashyan M.M. Morphology and pathogenesis of white matter changes in chronic cerebrovascular disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022; 16(2): 78–88. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.9>

Received 02.03.2022 / Approved after peer review 14.03.2022 / Accepted 21.03.2022

Введение

Цереброваскулярные заболевания, ведущими факторами риска которых является артериальная гипертензия (АГ) и церебральный атеросклероз (АС), проявляются не только геморрагическим или ишемическим инсультом, но и прогрессирующим медленно прогрессирующим диффузным или мультифокальным поражением мозга, обусловленным хронической недостаточностью его кровоснабжения. Заболевания, связанные с патологией мелких сосудов мозга, в настоящее время в зарубежной литературе объединяются в рубрике «cerebral small vessel disease» [1, 2], а в отечественной литературе обозначаются термином «дисциркуляторная энцефалопатия» или «церебральная микроангиопатия» (ЦМА) [3–5]. Клиническая картина ЦМА представлена постепенно нарастающей неврологической симптоматикой с развитием псевдобульбарного и экстрапирамидного синдромов, а также прогрессирующим нарушением когнитивных функций вплоть до деменции [6].

Благодаря многочисленным клиническим и морфологическим исследованиям установлено, что в структуре хронической прогрессирующей цереброваскулярной патологии, наряду с мелкоочаговыми поражениями мозга, важное место занимают диффузные изменения белого вещества (БВ), которые часто играют определяющую роль в развитии когнитивных нарушений [7–14]. На протяжении последних 3 десятилетий интерес к углублённому изучению патологии БВ неуклонно возрастает, что в значительной степени связано с внедрением высокоинформативных методов магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих выявлять ранние изменения БВ, оценивать их клиническое и прогностическое значение при проспективных исследованиях [15–17]. Особое внимание уделяется изучению патогенеза диффузных изменений БВ и их вкладу в развитие когнитивных нарушений при разных видах ЦМА [1, 2, 18–25].

Патоморфология поражения БВ полушарий мозга при ЦМА

В результате морфологических исследований, проведённых в Научном центре неврологии, охватывающих более 1700 случаев с нарушениями мозгового кровообращения при АГ и церебральном АС, разработаны концепции гипертонической и атеросклеротической ангиоэнцефалопатии [26–28]. Исследования сосудистой системы мозга от внутренних сонных и позвоночных артерий до сосудов микроциркуляторного русла — прекапиллярных артериол, капилляров и посткапиллярных венул — показали, что при АГ и АС изменения сосудов разворачиваются на всех структурно-функциональных уровнях. При АГ наиболее существенные изменения происходят в интрацеребральных артериях и сосудах микроциркуляторного русла. Поражения сосудистой системы мозга на этих уровнях возникают в условиях практически полного отсутствия компенсаторного коллатерального кровообращения, что способствует развитию очаговых и диффузных ишемических изменений. Установлено, что при АГ страдают перфорирующие артерии, кровоснабжающие базальные ядра, внутреннюю капсулу, таламус; корково-медуллярные артерии, снабжающие кровью БВ; ветви базиллярной артерии, питающие базиллярную часть мозга и мозжечок. Избирательное поражение указанных артерий связано с их особенностями: прямолинейный ход, отсутствие боковых ветвей, демпфи-

рующих повышение артериального давления, отхождение их от сосудов, значительно больших по диаметру, вследствие чего гемодинамическая нагрузка на их стенку оказывается выше, чем в других артериях [26].

К деструктивным изменениям интрацеребральных артерий, характерным для АГ, относятся плазморрагия в стенку и фибриноидный некроз, нередко с разрывом сосудов, кровоизлияниями и тромбозами, а также гиалиноз стенок. Деструктивные процессы приводят к сужению просвета сосудов вплоть до полного закрытия. При организации плазморрагий и фибриноидного некроза развиваются гиалиноз и склероз стенок с их утолщением и облитерацией просвета. Стеноз и облитерация артерий диаметром 70–500 мкм приводят к развитию лакунарных инфарктов (ЛИ). В артериях диаметром менее 70 мкм обнаруживается склероз, который также приводит к значительному сужению просвета сосудов с развитием диффузных ишемических изменений и мелких ЛИ. К деструктивным процессам, возникающим при АГ, относится и изолированный некроз миоцитов средней оболочки артерий, который называют также первичным, т.к. он не связан с плазморрагиями. При гибели миоцитов средняя оболочка истончается вплоть до полного её отсутствия, что приводит к утрате тонуса артерии. Нередко часть стенки такого сосуда внедряется в просвет с формированием так называемого септального стеноза. Истончение средней оболочки является одним из распространённых изменений артерий при длительной АГ с преимущественной локализацией в БВ полушарий мозга [1, 29]. Таким образом, с септальными стенозами может быть связано развитие ЛИ и диффузных изменений БВ.

Изменения интрацеребральных артерий, обусловленные уменьшением кровотока в них при атеростенозах проксимально расположенных артерий, наблюдаются нередко [30]. Характерны пролиферация клеточных элементов внутренней оболочки и своеобразная перекалибровка — формирование ещё одной мышечной оболочки на сторону просвета сосуда. Обычно в таких артериях выражен фиброз их стенок, распространяющийся на вновь сформированную мышечную оболочку. Перекалибровка артерий, сопровождающаяся значительным сужением их просвета, может привести к диффузным и мелкоочаговым ишемическим повреждениям мозга.

Изменения сосудов микроциркуляторного русла при АГ и АС заключаются в развитии капиллярофиброза и редукции капиллярной сети вследствие стеноза проксимально расположенных артерий. Эти изменения приводят как к острой очаговой ишемии с развитием мелких ЛИ и очагов электроинертного (неполного) некроза БВ, так и к диффузным гипоксически-ишемическим изменениям БВ. Диффузные изменения БВ при АГ представлены прогрессирующей деструкцией миелина с поглощением продуктов распада липофагами, набуханием и фрагментацией аксонов с частичной их гибелью, уменьшением количества олигодендроцитов, пролиферацией и гипертрофией астроцитов, расширением периваскулярных пространств (криблы), персистирующим отёком и формированием спонгиозной структуры БВ [26, 31–33]. Наиболее рано спонгиозные изменения обнаруживаются в перивентрикулярных отделах (преимущественно вокруг передних рогов боковых желудочков), по мере прогрессирования они распространяются симметрично на более глубокие отделы БВ

обоих полушарий мозга, сочетаясь, как правило, с мелкоочаговыми изменениями. При АС диффузные изменения БВ отмечаются при лакунарном состоянии мозга, характеризующемся наличием множественных ЛИ в разной стадии организации. В этих случаях частичный или полный распад миелина и аксонов может наблюдаться не только вокруг инфарктов, но и на значительном отдалении от них, и иногда сопровождается формированием спонгиозной структуры БВ [26].

При АГ обнаруживаются изменения стенок субэпендимальных вен: растянутость или складчатость крупных сосудов с утолщением и склерозом стенок или спадением их, утолщение и склероз стенок мелких вен с облитерацией или сужением просвета и наличием выраженного отёка в окружающем БВ. Подобным изменениям вен отводится определённая роль в возникновении спонгиозных изменений перивентрикулярного БВ [34]. Кроме того, выявляются изменения эпендимы и субэпендимальных областей в виде резкой вакуолизации цитоплазмы эпендимцитов с гибелью отдельных клеток и распространённого субэпендимального отёка с наличием спонгиозных изменений БВ и, как правило, крупных кривлюр.

В результате клинко-морфологических исследований установлено, что выраженность и распространённость диффузных и мелкоочаговых изменений БВ полушарий мозга при гипертонической ангиоэнцефалопатии находится в прямой зависимости от тяжести и длительности АГ. Изменения БВ весьма характерны не только для больных с частыми сосудистыми кризами и перенесёнными нарушениями мозгового кровообращения, но и для пациентов с ЦМА и сосудистой деменцией [26, 31–33]. Все очаговые и диффузные изменения БВ приводят к уменьшению его объёма, расширению желудочков и субарахноидальных пространств, что нередко обозначается как атрофия мозга. Следует отметить, что ЛИ разной давности, кривлюры, патологию БВ, микрокровоизлияния, группа международных экспертов (нейрорадиологи, патоморфологи, неврологи) в 2013 г. предложила рассматривать в качестве нейровизуализационных маркеров ЦМА [15].

Совокупность всех изменений БВ, обозначенная нами как «прогрессирующая гипертоническая лейкоэнцефалопатия» [26, 31], характерна для одной из форм хронической прогрессирующей сосудистой патологии мозга с преимущественным поражением БВ и деменцией — болезни Бинсвангера, названной в честь австрийского невропатолога, который первым дал клинко-морфологическое описание заболевания и предположил связь деменции с патологией БВ [7]. В МКБ-10 она включена под названием «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера)», что является признанием нозологической самостоятельности этой формы цереброваскулярной патологии. В отечественной классификации болезнь Бинсвангера относится к группе медленно прогрессирующих хронических нарушений мозгового кровообращения, соответствующих II–III стадиям дисциркуляторной энцефалопатии [4]. Большой вклад в изучение этиологии и патогенеза болезни Бинсвангера внесли работы, в которых проводилось посмертное гистологическое исследование мозга пациентов и клинко-патоморфологические сопоставления [4, 8, 35–39]. Они позволили установить, что в основе деменции лежит патология БВ, обусловленная АГ и характеризующаяся прогресси-

рующей деструкцией миелина, которая распространяется на обширные территории, включая семиовальный центр.

Важное значение в развитии деменции при болезни Бинсвангера имеет тот факт, что очаговые и диффузные изменения БВ локализируются в тех областях полушарий мозга, где находятся волокна, обеспечивающие его интегративную деятельность и сохранность интеллектуально-мнестических функций. Повреждение проходящих в БВ проекционных, комиссуральных и длинных ассоциативных волокон, связывающих разные отделы мозга, нарушает его интегративную деятельность и снижает активацию анатомически сохранной коры, объясняя тем самым подкорковый генез когнитивных нарушений [4]. Так, выраженные нарушения познавательной деятельности и памяти обнаруживаются при локализации изменений преимущественно в глубоких отделах БВ лобных долей, определяющих нарушение связи коры с нижерасположенными активирующими структурами, в первую очередь с таламусом [11]. Значительную роль в прогрессировании когнитивных нарушений может играть и уменьшение объёма мозолистого тела, обусловленное деструкцией миелиновых оболочек и распадом аксонов, что приводит к частичному разобщению полушарий мозга [40, 41].

Диагностические возможности КТ и МРТ, позволяющие прижизненно выявлять мелкоочаговые и диффузные изменения БВ, изменили существовавшее представление о болезни Бинсвангера как о редкой форме патологии. Это привело к гипердиагностике данного заболевания, к своеобразной, по словам канадского невролога V. Nachinski, «диагностической эпидемии болезни Бинсвангера» [42]. Она связана с переоценкой данных нейровизуализации, которая во многих случаях может выявлять изменения в БВ, протекающие асимптомно. В то же время некоторые авторы полагают, что лица с АГ и асимптомным поражением БВ обладают высоким риском развития болезни Бинсвангера [43].

Для обозначения нейровизуализационного феномена, отражающего диффузные изменения БВ при болезни Бинсвангера, V. Nachinski и др. в 1987 г. предложили термин «лейкоареоз» (от греч. leuko — белый, areosis — разрежение) [44]. Этим термином обозначали участки БВ пониженной плотности, обнаруженные при компьютерной томографии, или гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях МРТ. Наиболее чувствительным методом обнаружения лейкоареоза является МРТ (режимы T2 и FLAIR) [4, 9–11, 15, 16, 45]. В настоящее время в соответствии с разработанными международными стандартами при описании сосудистой патологии мозга, выявляемой при нейровизуализации, рекомендуется использовать термин «гиперинтенсивность БВ» [15].

В последние годы для оценки изменений БВ применяется метод диффузионно-взвешенной МРТ, основанный на измерении диффузии воды. С помощью этого метода установлено, что микроструктурные изменения БВ выявляются задолго до появления гиперинтенсивности БВ при проведении структурной МРТ, и коррелируют с нарастанием тяжести когнитивных нарушений у пациентов [24, 46, 47]. Эти данные свидетельствуют о том, что диффузионно-взвешенная МРТ может рассматриваться как чувствительный маркер для мониторинга прогрессирования повреждения БВ при гипертонической ЦМА и атеросклеротической ангиоэнцефалопатии.

Патогенез диффузных изменений БВ: ведущая роль хронической гипоперфузии и ишемии

Патогенез диффузных изменений БВ при хронической цереброваскулярной патологии активно изучается на примере гипертонической ЦМА. Патогенез изменений БВ при АГ, характеризующейся нейровизуализационным феноменом лейкоареоза или гиперинтенсивности БВ и синдромом деменции, является многокомпонентным. Эти изменения являются следствием разнообразного влияния АГ на сосуды, питающие БВ, и приводят к развитию его циркуляторной гипоксии и ишемии. При исследовании мозгового кровотока выявлено значительное снижение его в БВ при длительном течении АГ с развитием деменции, в том числе регионарное снижение кровотока в областях с лейкоареозом по сравнению с соседними участками неизменённого БВ [11, 48, 49]. Снижение кровотока ниже уровня, необходимого для нормального метаболизма структурных элементов БВ, определяет диффузный распад миелиновых оболочек отростков нейронов, в том числе в результате гибели отвечающих за синтез и трофику миелина олигодендроцитов [50, 51].

Вывод о том, что центральными звеньями в патогенезе лейкоареоза являются хроническая гипоперфузия и ишемия БВ, сделан на основании многочисленных клинико-нейровизуализационных сопоставлений и экспериментальных данных [1, 11, 13, 14, 44, 45, 52].

На это указывает, по мнению G. Roman и соавт. [38], следующее:

- 1) клинические данные — тесная связь лейкоареоза с цереброваскулярными заболеваниями и сосудистыми факторами риска, а также повышенный риск развития инсульта при проспективном наблюдении за больными с лейкоареозом;
- 2) патоморфологические данные — сходство изменений БВ при лейкоареозе и лейкоэнцефалопатии гипоксически-ишемического генеза, а также с изменениями в перифарктных областях мозга; тесная связь лейкоареоза с изменениями артериол БВ; локализация изменений преимущественно в глубоких регионах полушарий мозга;
- 3) патофизиологические данные — нарушение циркадных изменений артериального давления, ауторегуляции мозгового кровотока и проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обусловленное ишемией;
- 4) экспериментальные данные, показывающие высокую чувствительность олигодендроцитов и миелиновых волокон к ишемии [53].

Ишемическая природа изменений БВ подтверждена исследованиями с использованием диффузионно-взвешенной МРТ, в которых были выявлены признаки хронической гипоксии в областях лейкоареоза и тесная корреляция когнитивных нарушений с выраженностью лейкоареоза или гиперинтенсивностью БВ [14, 54]. При этом когнитивные нарушения развивались в 4 раза быстрее у больных с резко прогрессирующим лейкоареозом.

Степень выраженности изменений БВ, по мнению некоторых авторов, зависит от выраженности и длительности ишемии, а также от состояния регионарного мозгового кровотока [45]. Согласно этому мнению, выраженность ишемии у пациентов с лейкоареозом достаточна только для избирательной гибели таких элементов БВ, как миелин

и олигодендроциты, что сопровождается формированием его диффузных спонгиозных изменений, обозначаемых зарубежными авторами как «неполный инфаркт БВ» [14, 17, 55–57], в отличие от ЛИ, когда имеется некроз всех структурных элементов БВ с образованием полостей (лакун).

Определённую роль в нарастании ишемических и гипоксических изменений БВ при АГ играют нарушения общей гемодинамики и особенности церебральной ангиоархитектоники. БВ получает кровь из длинных корково-медулярных артерий, отходящих от сосудов поверхности мозга. На своём пути эти артерии отдают ветви, которые питают поверхностные участки БВ. Его дугообразные (ассоциативные) волокна, образующие подкорковый слой толщиной 3–4 мм, получают кровь также из коротких корково-медулярных артерий. Эта особенность ангиоархитектоники лежит в основе сохранности дугообразных волокон при болезни Бинсвангера.

Перивентрикулярная область БВ получает кровь как из корково-медулярных ветвей средней и передней мозговых артерий, так и из артерий сосудистых сплетений, которые идут по направлению к интрацеребральным артериям, проникающим с поверхности полушарий мозга. Анастомозы между этими двумя группами артерий отсутствуют, и они связаны исключительно через капиллярную сеть. Таким образом, перивентрикулярные отделы БВ являются интрацеребральной областью смежного кровоснабжения двух групп артерий [58]. При редукции кровотока в них, обусловленной системным или местным снижением кровотока, указанная область становится «последним лугом», т.е. областью, наиболее удалённой от основных источников её кровоснабжения и, следовательно, наиболее чувствительной к ишемии даже в условиях умеренного дефицита мозгового кровотока [17].

Об ишемической природе лейкоареоза свидетельствует также повышенная концентрация глутамата (маркера ишемии) в ликворе больных с этим нейровизуализационным феноменом [59]. Кроме того, в ликворе пациентов с лейкоареозом выявлены сульфатиды и различные группы ганглиозидов — маркеры деструкции миелина и аксонов. У пациентов с распространённым лейкоареозом и клиническими проявлениями болезни Бинсвангера с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии обнаружено уменьшение ацетиласпартата в ткани мозга, что свидетельствует о гибели нейронов, а также увеличение холина, указывающее на активность процессов демиелинизации и глиоза.

В результате иммуногистохимических исследований установлено, что хроническая ишемия БВ сопровождается гипертрофией и пролиферацией астроцитов, активацией микроглии с продукцией воспалительных цитокинов, уменьшением количества олигодендроцитов и распадом миелина и аксонов [53, 57, 60]. Выявлена важная роль матриксной металлопротеиназы, секретируемой астроцитами и микроглиями, в возникновении изменений БВ при хронической ишемии [61–63]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что в условиях хронической церебральной гипоперфузии, которая отмечается у больных с АГ, активация матриксных металлопротеиназ, продуцируемых глиоцитами, сопровождается разрушением базальной мембраны и плотных контактов

между эндотелиоцитами в сосудах микроциркуляторного русла, а также деструкцией основного белка миелина. При посмертном исследовании мозга в глубоких участках гиперинтенсивности БВ выявлена повышенная иммунореактивность к факторам, индуцируемым гипоксией HIF1 и HIF2 [57].

Таким образом, идентичность морфологических изменений в области лейкоареоза и изменений БВ при экспериментальной ишемии, снижение мозгового кровотока и повышенная концентрация глутамата в ликворе у пациентов с лейкоареозом, а также данные иммуногистохимических исследований позволяют большинству исследователей считать ишемию мозга центральным звеном патогенеза поражения БВ при хронической цереброваскулярной патологии.

Альтернативные гипотезы поражения БВ

Некоторые авторы полагают, что ишемия является не причиной, а следствием снижения метаболизма в области лейкоареоза, обусловленного другими факторами. Существует несколько альтернативных гипотез патогенеза лейкоареоза: нарушение циркуляции ликвора и проницаемости ГЭБ с развитием отёка мозга, патология глубоких интрацеребральных вен и затруднение венозного оттока [14, 17, 52, 64, 65].

Нарушения циркуляции ликвора могут играть важную роль в развитии лейкоареоза на больших перивентрикулярных участках БВ [1], в том числе при нормотензивной гидроцефалии [66]. Так, нейровизуализационно-патофизиологические исследования показывают патогенетическую гетерогенность гиперинтенсивности БВ, обнаруженную при МРТ в режиме T2 [17, 64]: в субкортикальных и глубоких отделах БВ она тесно связана с ишемическими изменениями, тогда как перивентрикулярную гиперинтенсивность связывают с высоким пульсовым артериальным давлением и механическим влиянием на эпендиму перемещений ликвора, обусловленных пульсацией. Некоторые исследователи полагают, что одним из основных механизмов развития лейкоареоза является преходящий отёк мозга, в частности при гипертонических церебральных кризах, которые могут способствовать нарушению проницаемости ГЭБ с поступлением жидкости и белков в ткань мозга [11, 67]. Установлено, что набухание астроцитов и скопление экстрацеллюлярной жидкости отрицательно влияют на капиллярный кровоток со снижением содержания кислорода в ткани мозга. Дополнительным отрицательным фактором является венозная застойная гипоксия. Отёк приводит к разрывам связей между миелиновой оболочкой аксонов и олигодендроцитами, что сопровождается деструкцией миелина. Аксоны также подвергаются изменениям — утолщению и образованию баллонообразных вздутий. БВ становится рарифицированным (сетчатым), а при резко выраженном отёке миелиновые волокна могут подвергаться некрозу и распаду, называемому также «диффузным отёчным некрозом». Описанная картина вазогенного отёка мозга, в основе которого лежит резкое нарушение проницаемости ГЭБ, характерна для гипертонических церебральных кризов и стойкого повышения артериального давления.

Патогенез изменений БВ, особенно в перивентрикулярных отделах, связан также с патологией вен и венул вблизи стенок желудочков мозга, обозначаемой зарубежными автора-

ми термином «перивентрикулярный венозный коллапоз» [34, 52, 68]. В этих сосудах обнаруживается увеличение количества коллагеновых волокон с утолщением их стенки, приводящим к резкому сужению и окклюзии просвета. Подобные изменения вен постоянно обнаруживались при морфологическом исследовании мозга с гипертонической ангиоэнцефалопатией, выполненном в Научном центре неврологии [26]. Следствием отмеченных изменений может быть нарушение проницаемости ГЭБ на уровне венул, а также нарушение венозного оттока из глубоких отделов БВ, приводящее к отёку его, увеличению перфузионного давления в капиллярах и поддержанию хронической гипоперфузии перивентрикулярного БВ. В развитии хронической ишемии и нарушении микроциркуляции в БВ у больных с АГ, наряду с ухудшением венозного оттока из мозга, определённое значение придаётся имеющимся у этих больных нарушениям реологических свойств крови: высокий гематокрит (более 45%), повышение уровня фибриногена и агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов, увеличение ригидности эритроцитов [6].

В качестве альтернативы господствующей ишемической гипотезе патогенеза ЦМА выдвинута гипотеза недостаточности лимфатической системы, которая приводит к нарушению дренажа ликвора и метаболических отходов из мозга, а также к нарушению гомеостаза интерстициальной жидкости [69, 70, 71]. Так, при диффузионно-тензорной МРТ установлена тесная корреляция между расширением периваскулярных пространств (начальным звеном лимфатической системы) и накоплением экстрацеллюлярной жидкости в регионах мозга с гиперинтенсивностью БВ [65]. В последние годы установлено, что кривбюры являются одним из характерных проявлений ЦМА, отражающим дисфункцию ГЭБ с накоплением интерстициальной жидкости [72]. В результате нарушения проницаемости ГЭБ аккумуляция интерстициальной жидкости, содержащей провоспалительные белки плазмы, может оказывать токсическое воздействие на окружающие микроструктуры БВ, включая миелин и аксоны.

В последние десятилетия большое внимание уделяется такому аспекту патогенеза ЦМА, как роль эндотелиальной дисфункции в механизме нарушений проницаемости ГЭБ [4, 16, 67, 73]. Установлено, что нарушение проницаемости ГЭБ является ранним предиктором повреждения БВ, причём ведущее значение отводится структурным и функциональным изменениям эндотелия [46, 73, 74]. Нарушение функции эндотелия мелких сосудов мозга, сопровождающееся дисбалансом выделения эндотелием веществ с прокоагулянтной и антикоагулянтной активностью, может быть первичным звеном патогенеза лакунарного инсульта, сочетающегося с диффузными изменениями БВ и организованными бессимптомными ЛИ. У пациентов с лакунарным инсультом отмечали повышение проницаемости ГЭБ в глубоких отделах БВ, в том числе, что важно подчеркнуть, в областях, удалённых от инфаркта [75]. Предполагается, что и другие клеточные компоненты ГЭБ имеют важное значение для поддержания его целостности: астроциты, олигодендроциты, перициты и микроглиоциты [46]. Диффузные изменения БВ при ЦМА сопровождаются структурными и функциональными изменениями всех перечисленных клеточных компонентов. В БВ наблюдаются утрата миелинизирующих олигодендроцитов и клеток-предшественников олигодендроцитов с появлением дегенеративных форм основного белка миелина, распро-

странённый клазматодендроз астроцитов, уменьшение количества перичитов в микрососудах, активация микроглии [46, 76].

Идёт поиск специфических биомаркеров нарушения ГЭБ в ликворе, включая маркеры воспаления и распада миелина. Так, установлено, что матриксные металлопротеиназы участвуют в нейровоспалительном ответе и нарушении ГЭБ, атакуя белки базальной мембраны сосудов мозга и разрушая белки плотных контактов эндотелия. Вследствие дисфункции эндотелия происходит инвазия содержимого сосуда в его стенку и периваскулярное вещество мозга с развитием воспаления и демиелинизации, последующее образование глиальных рубцов, утолщение стенки сосуда с увеличением её жёсткости, ухудшение ауторегуляции кровотока и, в поздней стадии, сужение просвета сосуда, приводящее к очаговой ишемии мозга [16].

Имеются данные о генетической предрасположенности к изменениям БВ. В исследовании J. Kalman и соавт. показано увеличение частоты встречаемости аллеля аполипопротеина Е4 у больных с сосудистой деменцией и лейкоареозом (аполипопротеин Е — один из белков, основной функцией которого является транспортировка липидов между различными клетками и тканями организма) [77]. Изучено также влияние аполипопротеина Е на прогрессирование тяжести изменений БВ на основании исследования 1779 лиц в возрасте 65–80 лет [78]. С помощью динамического проспективного МРТ-исследования установлен значительно больший объём изменённого БВ у лиц с наличием генотипа «аполипопротеин Е» по сравнению с группой контроля, что указывает на отчётливую связь между аполипопротеином Е и патологией БВ с возникновением деменции. Ещё в одном исследовании обнаружено, что лица, имеющие гомозиготную разновидность гена ангиотензинпревращающего фермента, входят в группу риска развития лейкоареоза [79].

На важную роль генетических факторов в развитии патологии БВ с феноменом лейкоареоза может указывать генетическая природа одной из форм хронической цереброваскулярной патологии — церебральной аутосомнодоминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). Она является редкой формой ЦМА, связанной с мутацией гена *NOTCH3* на хромосоме 19, который кодирует трансмембранный рецептор, участвующий в контроле клеточного цикла и располагающийся на поверхности гладких мышц сосудистой стенки [55, 80, 81]. Артериопатия при ЦАДАСИЛ характеризуется аккумуляцией гранулярного осmioфильного материала в стенках и вне стенок мелких церебральных артерий и артериол с утратой в них миоцитов. Типично концентрическое утолщение сосудов за счёт субэндотелиального фиброза и гиалиноза интимы, интрамурального отёка и фибриноидного некроза. Сосудистые изменения ассоциируются с редукцией церебрального кровотока, небольшими инфарктами и кровоизлияниями в субкортикальном БВ и базальных ядрах, накопление которых со временем и приводит к нарушению когнитивных функций вплоть до деменции [96]. С помощью диффузионно-взвешенной МРТ установлено, что определяющее влияние на изменение микроструктуры БВ при ЦАДАСИЛ оказывает накопление экстрацеллюлярной жидкости, приводящее к дегенерации и утрате миелиновых волокон [65]. Следует отметить определённое сходство нейровизуализационных,

клинических и морфологических проявлений ЦАДАСИЛ и гипертонической ЦМА, однако первая отличается более ранним клиническим дебютом [1, 82].

С целью дальнейшей разработки вопросов патогенеза хронических деструктивных изменений БВ и лежащей в их основе ЦМА проводится активный поиск экспериментальных моделей этой патологии, что необходимо для апробирования новых методов терапии и профилактики. Однако, несмотря на использование ряда моделей (крысы со спонтанной гипертензией или склонные к инсульту, крысы с острой глобальной ишемией или хронической гипоперфузией и др.), ни одна из них не позволяет целиком воспроизводить ЦМА человека, т.е. каждая из моделей может быть использована для изучения лишь отдельных аспектов этой патологии [1]. Одной из наиболее перспективных моделей являются трансгенные мыши с фенотипом, релевантным к ЦАДАСИЛ, что открывает возможности расширения и углубления фундаментальных исследований патогенеза ЦМА и связанного с ней поражения БВ [82].

Патогенез и клиническая значимость мелкоочаговых изменений БВ: лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и криблор

Наряду с гипертензивностью БВ в литературе большое внимание уделяется патогенезу, клинической и прогностической значимости других нейровизуализационных маркеров ЦМА — ЛИ [15, 16, 83, 84], микрокровоизлияниям [85] и криблорам [69, 86, 87]. Результаты морфологических и многочисленных клиничко-нейровизуализационных исследований свидетельствуют о частом сочетании изменений БВ и ЛИ, которые имеют общий патогенез и тесную связь с развитием когнитивных нарушений и риском возникновения инсульта [1, 4, 15, 16, 26, 73]. Количество и локализация ЛИ в различных отделах БВ находятся в прямой зависимости от выраженности гипертонических изменений корково-медуллярных артерий. ЛИ разной величины и степени организации располагаются в субкортикальных областях БВ при облитерации коротких корково-медуллярных артерий, а при облитерации артерий средней длины — в срединных отделах БВ [88]. При резко выраженных изменениях длинных корково-медуллярных артерий ЛИ возникают, как правило, в глубоких областях БВ, в том числе в перивентрикулярных зонах, иногда под эпендимой боковых желудочков.

Особое внимание уделяется проблеме бессимптомных («немых») ЛИ, причём именно в области гипертензивности БВ при МРТ определяют наиболее частую локализацию этих инфарктов [89]. Метаанализ 13 исследований (14 764 субъекта) показал, что «немые» ЛИ, встречающиеся у 1 из 5 пожилых лиц без перенесённого ишемического нарушения мозгового кровообращения, ассоциируются с двукратным увеличением риска последующего инсульта [90]. Наряду с диффузной патологией БВ гипертонические и атеросклеротические ЛИ могут вносить вклад в развитие когнитивных нарушений, особенно при локализации их в области проводящих путей, что вызывает разобщение коры с подкорковыми структурами [4, 6, 83, 84]. При динамической МРТ в течение 5 лет доказано развитие вторичной дегенерации проводящих путей БВ (деструкция Тюрка–Валлера) в проксимальном и дистальном от ЛИ направлениях [91]. Эта дегенерация характеризуется деградацией миелина и аксонов, инфильтрацией волокон БВ макро-

фагами, а также глиозом и атрофией поражённых трактов. На МРТ отмеченные изменения сопровождаются появлением и увеличением областей гиперинтенсивности БВ вокруг организуемых ЛИ. Получены данные, свидетельствующие о молекулярной дезорганизации аксонов в отдалении от центра ЛИ (в области пенумбры) с утратой их контакта с олигодендроцитами [92].

Следует особо подчеркнуть, что важной клинической проблемой является правильная трактовка патогенеза ЛИ в каждом случае, которая усложняется в связи с частым сочетанием у больных АГ и АС. Атеросклеротические ЛИ, как правило, возникают при сочетании гемодинамически значимого АС магистральных артерий головы с атеростенозом интракраниальных артерий и их ветвей, т.е. при tandemном стенозе. Как показали результаты патоморфологического исследования мозга, гипертензивные и атеросклеротические ЛИ имеют сходство по величине (объём 0,1–1,5 см³), форме и локализации [6, 26, 83]. В связи с этим при обследовании больных, включая проведение КТ и МРТ, дифференцировать виды ЛИ без учёта клинических данных практически невозможно.

В Научном центре неврологии разработаны критерии дифференциальной морфологической и клинической диагностики гипертензивного и атеросклеротического ЛИ [6, 30]. Морфологической особенностью, отличающей ЛИ при АС от гипертензивных ЛИ, является наличие в пределах этих инфарктов артерий с признаками перекалибровки. В области гипертензивных ЛИ обнаруживаются ранее описанные деструктивные и репаративные изменения артерий, характерные для ЦМА при АГ. Эти инфаркты связаны с кризовым течением АГ и высоким систолическим и диастолическим артериальным давлением. Следует учитывать и типологические признаки гипертензивных ЛИ: перенесённые нарушения мозгового кровообращения геморрагического характера, патология БВ в виде лейкоареоза (гиперинтенсивности), а также отсутствие выраженного атеростеноза, облитерации и тромбоза магистральной артерии головы, в бассейне которой возник инфаркт. Для атеросклеротических ЛИ характерны такие типологические признаки, как перенесённые корково-подкорковые инфаркты, нередко локализующиеся в зонах смежного кровоснабжения, «мягкая» АГ и наличие факторов снижения системной гемодинамики, предшествующих развитию инфаркта, наличие ишемической болезни сердца и других клинических проявлений АС. Важное значение придаётся tandemному атеростенозу и особенно множественному атеросклеротическому поражению интракраниальных артерий, при котором резко снижаются возможности коллатерального кровотока в мозге посредством анастомозов виллизиева круга и поверхностной артериальной сети.

В связи с появлением методики градиент-эхо T2*-взвешенной МРТ, позволяющей выявлять гематомы небольших размеров, включая церебральные микрокровоизлияния различной давности, появилось значительное число работ, посвящённых этому маркеру ЦМА [69, 93–95]. В них анализируются основные этиологические факторы микрокровоизлияний, среди которых особенно выделяется АГ. Гипертензивные микрокровоизлияния локализуются преимущественно в глубинных отделах мозга, в отличие от амиллоидной ангиопатии, для которой характерны микрокровоизлияния в коре и субкортикальных отделах БВ. На основании данных МРТ выявлена тесная корреляция

между распространённостью микрокровоизлияний и выраженностью изменений БВ у лиц с нарушением когнитивных функций [94, 95]. Доказано также, что увеличение количества микрокровоизлияний ассоциируется с более тяжёлой когнитивной дисфункцией, повышенным риском развития инсульта и смерти [69].

Активно изучаются вопросы патофизиологии и клинической значимости такого нейровизуализационного маркера ЦМА как криблоры, или расширенные периваскулярные пространства. Криблоры являются одной из наиболее ранних и постоянных находок при нейровизуализации в наблюдениях с гипертензивной ЦМА. Они также являются частым морфологическим компонентом лакунарного состояния мозга, развивающегося при церебральном АС [26]. Периваскулярные пространства, имеющие в норме диаметр менее 3 мм и заполненные ликвором, следуют за сосудами, которые проникают в вещество мозга [69, 71, 86, 87, 96]. Посредством этих пространств, окружающих мелкие артерии, артериолы, венулы и мелкие вены, происходит обмен ликвора с интерстициальной жидкостью в веществе мозга. Периваскулярные пространства вовлечены в клиренс от продуктов метаболизма, доставку энергетического субстрата и регуляцию кровотока. Они могут расширяться и становиться видимыми при проведении МРТ. Согласно данным морфологического исследования, проведённого в Научном центре неврологии, криблоры являются существенным компонентом гипертензивной лейкоэнцефалопатии, характерным для персистирующего отёка мозга [26]. Показано, что наличие криблор тесно коррелирует с возрастом, лакунарным подтипом инсульта и такими нейровизуализационными маркерами ЦМА, как объём гиперинтензивного БВ, ЛИ и микрокровоизлияния [69, 96, 97, 98]. Обнаружена также связь между формированием криблор в БВ и базальных ядрах с жёсткостью и повышенной пульсацией крупных артерий мозга при АГ [99]. Однако, в отличие от таких маркеров ЦМА, как гиперинтенсивность БВ, ЛИ и микрокровоизлияния, клиническое значение видимых при МРТ криблор остается спорным. Так, в одном из проспективных исследований продолжительностью 5 лет установлено, что, несмотря на частое выявление криблор, они не являлись предикторами когнитивной дисфункции в отличие от ЛИ, количество которых тесно ассоциировалось с тяжестью когнитивных нарушений [96].

В заключение следует отметить, что в последние годы изучение патологии БВ стало одним из важных направлений фундаментальных исследований механизмов старения мозга и сенильной деменции. Как подчёркивают некоторые исследователи, возраст является ведущим фактором риска развития диффузных изменений БВ, проявляющихся при нейровизуализации в виде гиперинтенсивности [14, 17, 52, 100]. Её распространённость увеличивается с возрастом у лиц без когнитивных расстройств: от 10% до 20% в возрасте до 60 лет и до 100% — в возрасте старше 90 лет [14]. Исследования на клеточно-молекулярном уровне показали сходство структурных изменений в нейроваскулярной единице при АГ и на ранних стадиях старения в виде повреждения эндотелия и других слоёв стенки микрососудов с развитием фиброза, инициируемого хроническим асептическим воспалением, что позволило выдвинуть гипотезу о единстве патогенетических механизмов повреждения сосудистой стенки при старении и АГ [3]. Установлено, что изменения БВ являются независимым предиктором когни-

тивных нарушений разной степени выраженности вплоть до развития деменции — как сосудистой, так и возраст-ассоциированной альцгеймеровской или смешанной [101]. В результате нейровизуализационно-патоморфологических сопоставлений у лиц преимущественно старческого возраста (средний возраст 94,5 года) в областях гиперинтенсивности БВ обнаружено сочетание сосудистых изменений БВ (диффузная демиелинизация, мелкие инфаркты, артериолосклероз) с изменениями нейрофибрилл и амилоидными бляшками, характерными для болезни Альцгеймера. Это, по мнению авторов, свидетельствует о развитии коморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста и вкладе цереброваскулярной патологии в патогенез болезни Альцгеймера [17, 100]. Патологические механизмы этого вклада продолжают изучаться. В качестве одной из гипотез выступает недостаточность лимфатической системы, возникающая при цереброваскулярных заболеваниях, которая сопровождается нарушением элиминации из вещества мозга различных продуктов метаболизма, включая амилоидный белок, что и приводит к развитию нейродегенеративного процесса.

Заключение

Анализ литературы показывает, что в последние десятилетия значительно возросло количество исследований, направленных на изучение фундаментальных и клинических аспектов патологии БВ мозга при хронических прогрессирующих цереброваскулярных заболеваниях, ведущими факторами риска которых, наряду с возрастом, являются АГ и церебральный АС. Интерес к углублённому изучению отмеченных заболеваний потенцируется высокой медико-социальной значимостью их в связи с постоянным ростом доли лиц пожилого возраста и частоты АГ и АС в популяции, а также в связи с внедрением в практику высокоинформативных методов нейровизуализации. Установлено, что по мере прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии тяжесть изменений БВ, выявляемых при МРТ в виде его гиперинтенсивности, нарастает и достигает наибольшей выраженности у больных с сосудистой деменцией, особенно при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии (болезнь Бинсвангера).

Получены убедительные данные, подтверждающие гетерогенный морфо- и патогенез ангиопатии, лежащей в основе развития диффузной патологии БВ и сочетающихся с ней мелкоочаговых ишемических изменений. Морфологические изменения в участках гиперинтенсивности БВ

включают прогрессирующую диффузную деструкцию и утрату миелина, частично вместе с аксонами, гибель олигодендроцитов, очаги неполного некроза, отёк и спонгиозные изменения, множественные кривбрюры, репаративную пролиферацию и гипертрофию астроцитов. Патогенез диффузной патологии БВ окончательно не установлен, однако его центральным звеном большинство исследователей считают циркуляторную гипоксию и ишемию, обусловленную гипертонической ЦМА, а предрасполагающим фактором являются некоторые особенности его кровоснабжения, делающие БВ особенно уязвимым к нарушениям общей гемодинамики и ауторегуляции мозгового кровотока. В качестве альтернативных гипотез развития патологии БВ рассматриваются нарушение циркуляции ликвора и лимфатической системы, изменения проницаемости ГЭБ, «перивентрикулярный венозный коллапоз», генетическая предрасположенность. Всё это актуализирует проблематику диффузной патологии БВ с учётом её гетерогенной природы и частого сочетания с другими морфологическими маркерами ЦМА: ЛИ, микрокровоизлияниями, кривбрюрами и атрофией мозга.

Большие перспективы дальнейшего изучения патологии БВ связаны с такими методами нейровизуализации, как диффузионно-тензорная МРТ и МРТ-трактография, которые являются наиболее ранними и чувствительными маркерами для мониторинга прогрессирования повреждения БВ у больных с цереброваскулярной патологией. В аспекте дальнейшего раскрытия патогенеза диффузных изменений БВ одно из центральных мест занимает изучение молекулярно-клеточных основ нарушения проницаемости ГЭБ и дисфункции эндотелия, а также роли воспаления и нарушений нейроваскулярных взаимодействий в патогенезе ЦМА. В этой связи важной задачей является создание адекватных экспериментальных моделей, необходимых для апробирования новых методов терапии и профилактики гипертонической и атеросклеротической ангиоэнцефалопатии. С установлением роли ЦМА в качестве ведущего фактора поражения БВ и сосудистой деменции предметом фундаментальных исследований является изучение вклада сосудистого фактора в развитие нейродегенеративной патологии мозга, в первую очередь болезни Альцгеймера, а также смешанных форм возрастзависимых деменций. Анализ данных литературы свидетельствует также о необходимости более детального исследования роли атеросклеротической ангиопатии в развитии мелкоочаговых и диффузных изменений БВ, проявляющихся когнитивными нарушениями.

Список источников / References

1. Pantoni L., Gorelick P. Cerebral small vessel disease. Cambridge; 2014. 371 p. DOI: 10.1017/CBO9781139382694
2. Ostergaard L., Engedal T., Moreton F. et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(2): 302–325. DOI: 10.1177/0271678X15606723
3. Добрынина Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; (12): 87–94. Dobrynina L.A. Neurovascular coupling and cerebral perfusion in aging, cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018; (12): 87–94. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.11

4. Калашикова Л.А., Гулевская Т.С., Добрынина Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118(2): 90–99. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Dobrynina L.A. Actual problems of brain pathology in cerebral microangiopathy. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2018; 118(2): 90–99. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20181182190-99
5. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной ангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(1): 61–68. Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotenkova M.V., Sergeeva A.N. MRI in the assessment of cerebral small vessel disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018; 12(1): 61–68. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.9

6. Сулина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения. Диагностика, лечение, профилактика. М.; 2016. 536 с.
- Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Cerebrovascular diseases: diagnosis, treatment, prevention. Moscow; 2016. 536 p. (In Russ.)
7. Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции: к 100-летию первого описания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1995; (1): 98–103.
- Vereshchagin N.V., Kalashnikova L.A., Gulevskaia T.S., Milovidov Yu.K. Binswanger's disease and the problem of vascular dementia: on the centenary of its first description. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 1995; (1): 98–103. (In Russ.)
8. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С. Сосудистая деменция бинсвангерского типа: клинико-морфологическое исследование. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. Приложение «Инсульт», спецвыпуск. 2007: 364.
- Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S. Vascular dementia of the Binswanger type: clinic-morphological study. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. Prilozhenie «Insult» (special issue)*. 2007: 364. (In Russ.)
9. Шмырёв В.И., Мартынов А.И., Гулевская Т.С. и др. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость. *Неврологический журнал*. 2000; 5(3): 47–54.
- Shmyurov V.I., Martynov A.I., Gulevskaya T.S. et al. White matter lesions (leukoaraiosis): incidence, risk factors, pathogenesis, and clinical implication. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2000; 5(3): 47–54. (In Russ.)
10. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001; 6(3): 10–19.
- Yahno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2001; 6(3): 10–19. (In Russ.)
11. Schmidt R., Petrovic K., Ropek S. et al. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke*. 2007; 38(9): 2619–2625. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.489112
12. Black S., Gao F., Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2009; 40(3 suppl): 48–52. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.537704
13. Pantoni L., Gorelick P. Advances in vascular cognitive impairment 2010. *Stroke*. 2011; 42(2): 291–293. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.605097
14. Merino J. White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging: what is a clinician to do? *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(3): 380–382. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.016
15. Wardlaw J., Smith E., Biessels G. 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
16. Wardlaw J., Smith C., Dichgans M. Mechanisms underlying sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; 12(6): 532–559. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
17. Shim Y., Yang D., Roe C. et al. Pathological correlates of white matter hyperintensities on MRI. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2015; 39(1–2): 92–104. DOI: 10.1159/000366411
18. Wardlaw J.M. William M. Feinberg Award for excellence in clinical stroke: small vessel disease; a big problem, but fixable. *Stroke*. 2018; 49(7): 1770–1775. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021184
19. Liu Y., Dong Y., Lyu P. et al. Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Clin. Med. J. (Engl)*. 2018; 131(5): 615–619. DOI: 10.4103/0366-6999.226069
20. Cuadrado-Godia E., Dwivedi P., Sharma S. et al. Cerebral Small vessel disease: a review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *J. Stroke*. 2018; 20(3): 302–320. DOI: 10.5853/jos.2017.02922
21. Li Q., Yang Y., Res C. et al. Cerebral small vessel disease. *Cell Transplant.* 2018; 27(2): 1711–1722. DOI: 10.1177/0963689718795148
22. Hakim A. Small vessel disease. *Front. Neurol.* 2019; 10: 1020. DOI: 10.3389/fneur.2019.01020
23. Gurol M., Biessels G., Polimeni J. Advanced neuroimaging to unravel mechanisms of cerebral small vessel diseases. *Stroke*. 2020; 51(1): 29–37. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024149
24. Pasi M., Cordonnier C. Clinical relevance of cerebral small vessel diseases. *Stroke*. 2020; 51(1): 47–53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024148
25. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc. Dis.* 2016; 42(3–4): 255–262. DOI: 10.1159/000446082
26. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Руководство для врачей. М.; 2009. 295 с.
- Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. Pathological anatomy of cerebral circulation disorders in atherosclerosis and arterial hypertension. A guide for doctors. Moscow; 2009. 295 p. (In Russ.)
27. Колтовер А.Н., Людковская И.Г., Гулевская Т.С. и др. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия в патологоанатомическом аспекте. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1984; 84(7): 1016–1020.
- Koltover A.N., Liudkovskaia I.G., Gulevskaia T.S. et al. Hypertensive angiopathy in its pathomorphological aspect. *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 1984; 84(7): 1016–1020. (In Russ.)
28. Колтовер А.Н., Моргунов В.А., Людковская И.Г. и др. Гипертоническая ангиопатия головного мозга. *Архив патологии*. 1986; 48(11): 34–39.
- Koltover A.N., Morgunov V.A., Liudkovskaia I.G. et al. Hypertensive angiopathy of the brain. *Arkhiv Patologii*. 1986; 48(11): 34–39. (In Russ.)
29. Людковская И.Г., Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Деструктивные изменения средней оболочки интрацеребральных артерий при артериальной гипертензии. *Архив патологии*. 1982; 44(9): 66–72.
- Liudkovskaia I.G., Gulevskaia T.S., Morgunov V.A. Destructive changes in the media of intracerebral arteries in arterial hypertension. *Arkhiv Patologii*. 1982; 44(9): 66–72. (In Russ.)
30. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.; 1997. 288 с.
- Vereshchagin N.V., Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow; 1997. 288 p. (In Russ.)
31. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Артериальная гипертензия и патология белого вещества головного мозга. *Архив патологии*. 1992; (2): 53–59.
- Gulevskaya T.S., Liudkovskaia I.G. Arterial hypertension and pathology of cerebral white matter. *Arkhiv Patologii*. 1992; (2): 53–59. (In Russ.)
32. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Особенности изменений сосудов коры и белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертензии. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1985; (7): 979–985.
- Gulevskaia T.S., Liudkovskaia I.G. Features of changes in vessels of the cortex and white matter of the cerebral hemispheres in arterial hypertension. *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 1985; 85(7): 979–985. (In Russ.)
33. Людковская И.Г., Гулевская Т.С. К морфологии и патогенезу изменений белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертензии. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1988; 88(7): 25–32.
- Liudkovskaia I.G., Gulevskaia T.S. Morphology and pathogenesis of changes in the substantia alba of the cerebral hemispheres in arterial hypertension. *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 1988; 88(7): 25–32. (In Russ.)
34. Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R. et al. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology*. 1995; 194(2): 469–476. DOI: 10.1148/radiology.194.2.7824728
35. Калашникова Л.А. Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (клинико-морфологическое исследование). *Неврологический журнал*. 1998; 3(2): 7–13.
- Kalashnikova L.A. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (clinico-morphological examination). *Neurologicheskii Zhurnal*. 1998; 3(2): 7–13. (In Russ.)
36. Левина Г.Я., Гулевская Т.С. Прогрессирующая субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (болезнь Бинсвангера). *Архив патологии*. 1985; 47(8): 70–73.
- Levina G.Ya., Gulevskaia T.S. Progressive subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). *Arkhiv Patologii*. 1985; 47(8): 70–73. (In Russ.)
37. Babikian V., Ropper A. Binswanger's disease: a review. *Stroke*. 1987; 18(1): 2–12. DOI: 10.1161/01.str.18.1.2
38. Roman G. Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. *JAMA*. 1987; 258(13): 1782–1788. DOI: 10.1001/jama.1987.03400130096040
39. Fisher C. Binswanger's encephalopathy: a review. *J. Neurol.* 1989; 236(2): 65–79. DOI: 10.1007/BF00314400
40. Yamanouchi H., Sugiura S., Shimada H. Loss of nerve fibres in the corpus callosum of progressive subcortical vascular encephalopathy. *J. Neurol.* 1990; 237(1): 39–41. DOI: 10.1007/BF00319666
41. Yamauchi H., Fukuyama H., Shio H. Corpus callosum atrophy in patients with leukoaraiosis may indicate global cognitive impairment. *Stroke*. 2000; 31(7): 1515–1520. DOI: 10.1161/01.str.31.7.1515
42. Hachinski V. Binswanger's disease: neither Binswanger's nor a disease. *J. Neurol. Sci.* 1991; 103(1): 1. DOI: 10.1016/0022-510x(91)90274-b
43. McQuinn B.A., O'Leary D.H. White matter lucencies on computed tomography, subacute arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease), and blood pressure. *Stroke*. 1987; 18(5): 900–905. DOI: 10.1161/01.str.18.5.900

44. Hachinski V., Potter P., Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch. Neurol.* 1987; 44(1): 21–23.
DOI: 10.1001/archneur.1987.00520130013009
45. Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis. *Stroke.* 2008; 39(5): 1401–1403.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505602
46. Hase Y., Horsburgh K., Ihara M., Kalaria R. White matter degeneration in vascular and other ageing — related dementias. *J. Neurochem.* 2018; 144(5): 617–633.
DOI: 10.1111/jnc.14271
47. Bastin M., Clayden J., Pattie A. et al. Diffusion tensor and magnetization transfer MRI measurements of periventricular white matter hyperintensities in old age. *Neurobiol. Aging.* 2009; 30(1): 125–136.
DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.013
48. Dai W., Lopez O., Carmichael O. Abnormal regional cerebral blood flow in cognitively normal elderly subjects with hypertension. *Stroke.* 2008; 39(2): 349–354.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.495457
49. Meguro K., Hatazawa J., Yamaguchi T. et al. Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 1990; 28(3): 378–383.
DOI: 10.1002/ana.410280313
50. Wallin A., Gottfries C., Karlsson I., Svennerholm L. Decreased myelin lipid in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol. Scand.* 1989; 80(4): 319–323.
DOI: 10.1111/j.1600-0404.1989.tb03886.x
51. Lin J., Tomimoto H., Akiguchi I. et al. Vascular cell components of the medullary arteries in Binswanger's disease brains. A morphometric and immunoelectron microscopic study. *Stroke.* 2000; 31(8): 1838–1842.
DOI: 10.1161/01.str.31.8.1838
52. Brown W., Moody D., Thore C. et al. Microvascular changes in the white matter in dementia. *J. Neurol. Sci.* 2009; 283(1–2): 28–31.
DOI: 10.1016/j.jns.2009.02.328
53. Goldberg M., Ransom R. New light on white matter. *Stroke.* 2003; 34(3): 330–332.
DOI: 10.1161/01.str.0000054048.22626.b9
54. Jones D., Lythgoe D., Horsfield M. et al. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke.* 1999; 30(2): 393–397.
DOI: 10.1161/01.str.30.2.393
55. Okeda R., Arima K., Kawai M. Arterial changes in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter. Examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case. *Stroke.* 2002; 33(11): 2565–2569.
DOI: 10.1161/01.str.0000032620.91848.1c
56. Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology.* 1993; 43(9): 1683–1689.
DOI: 10.1212/wnl.43.9.1683
57. Fernando M., Simpson J., Matthews F. et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly. Molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke.* 2006; 37(6): 1391–1398.
DOI: 10.1161/01.STR.0000221308.94473.14
58. De Reuck J., Crevis L., De Coster W. et al. Pathogenesis of Binswanger chronic progressive subcortical encephalopathy. *Neurology.* 1980; 30(9): 920–928.
DOI: 10.1212/wnl.30.9.920
59. Oishi M., Mochizuki Y., Takasu T. Blood flow differences between leukoaraiosis with and without lacunar infarction. *Can. J. Neurol. Sci.* 1998; 25(1): 70–75.
DOI: 10.1017/s0317167100033527
60. Akiguchi I., Tomimoto H., Suenaga T. et al. Alterations in glia and axons in brains of Binswanger's disease patients. *Stroke.* 1997; 28(7): 1423–1429.
DOI: 10.1161/01.str.28.7.1423
61. Rosenberg G., Sullivan N., Esiri M. White matter damage is associated with matrix metalloproteinases in vascular dementia. *Stroke.* 2001; 32(5): 1162–1168.
DOI: 10.1161/01.str.32.5.1162
62. Nakaji K., Ihara M., Takahashi C. et al. Matrix metalloproteinase-2 plays a critical role in the pathogenesis of white matter lesions after chronic cerebral hypoperfusion in rodents. *Stroke.* 2006; 37(11): 2816–2823.
DOI: 10.1161/01.STR.0000244808.17972.55
63. Candelario-Jalil E., Thompson J., Taheri S. et al. Matrix metalloproteinases are associated with increased blood-brain barrier opening in vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2011; 42(5): 1345–1350.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600825
64. Jung K., Stephens K., Yochim K. et al. Heterogeneity of cerebral white matter lesions and clinical correlates in older adults. *Stroke.* 2021; 52(2): 620–630.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031641
65. Yu X., Yin X., Hong H. et al. Increased extracellular fluid is associated with white matter fiber degeneration in CADASIL: in vivo evidence from diffusion magnetic resonance imaging. *Fluids Barriers CNS.* 2021; 18(1): 29.
DOI: 10.1186/s12987-021-00264-1
66. Bradley W.G., Whittemore A.R., Watanabe A.S. et al. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *Am. J. Neuro-radiol.* 1991; 12(1): 31–39.
67. MacLulich A., Ferguson K., Reid L. et al. Higher systolic blood pressure is associated with increased water diffusivity in normal-appearing white matter. *Stroke.* 2009; 40(12): 3869–3871.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547877
68. Zhang R., Huang P., Jiaerken Y. et al. Venous disruption affects white matter integrity through increased interstitial fluid in cerebral small vessel disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2021; 41(1): 157–165.
DOI: 10.1177/0271678X20904840
69. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R., Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin. Sci (Lond).* 2017; 131(17): 2257–2274.
DOI: 10.1042/CS20160381
70. Wardlaw J., Benveniste H., Nedergaard M. et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat. Rev. Neurol.* 2020; 16(3): 137–153.
DOI: 10.1038/s41582-020-0312-z
71. Huang P., Zhang R., Jiaerken Y. et al. Deep white matter hyperintensity is associated with the dilation of perivascular space. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2021; 41(9): 2370–2380.
DOI: 10.1177/0271678X211002279
72. Weller R., Hawkes C., Kalaria R. et al. White matter changes in dementia: role of impaired drainage of interstitial fluid. *Brain Pathol.* 2015; 25(1): 63–78.
DOI: 10.1111/bpa.12218
73. Ihara M., Yamamoto Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2016; 47(2): 554–560.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009627
74. Poggesi A., Pasi M., Pescini F. et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(1): 72–94.
DOI: 10.1038/jcbfm.2015.116
75. Rosenberg G., Wallin A., Wardlaw J. et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(1): 6–25.
DOI: 10.1038/jcbfm.2015.172
76. Dalkara T. Pericytes: a novel target to improve success of recanalization therapies. *Stroke.* 2019; 50(10): 2985–2991.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023590
77. Kalman J., Juhasz A., Csaszar A. et al. Increased apolipoprotein E4 allele frequency is associated with vascular dementia in the Hungarian population. *Acta Neurol. Scand.* 1998; 98(3): 166–168.
DOI: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb07288.x
78. Godin O., Tzourio C., Maillard P. et al. Apolipoprotein E genotype is related to progression of white matter lesion load. *Stroke.* 2009; 40(10): 3186–3190.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.555839
79. Amar K., Macgowan S., Wilcock G. et al. Are genetic factors important in the aetiology of leukoaraiosis? Results from a memory clinic population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1998; 13(9): 585–590.
DOI: 10.1002/(sici)1099-1166(199809)13:9 <585::aid-gps825 >3.0.co;2-0
80. Chabriat H., Vahedi K. et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet.* 1995; 346(8980): 934–939.
DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91557-5
81. Abib-Samii P., Brice G., Martin R., Markus H. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype. Study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke.* 2010; 41(4): 630–634.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.568402
82. Jouvent E., Duering M., Chabriat H. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: lessons from neuroimaging. *Stroke.* 2020; 51(1): 21–28.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024152
83. Максимова М.Ю., Гулевская Т.С. Лакунарный инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(8, вып. 2): 13–27.
Maksimova M.Yu., Gulevskaya T.S. Lacunar stroke. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2019; 119(8, Vyp. 2): 13–27. (In Russ.)
DOI: 10.17116/jnevro201911908213
84. Arboix A., Blanco-Rojas L., Martí-Vilà JL. Advancements in understanding the mechanisms of symptomatic lacunar ischemic stroke: translation of knowledge to prevention strategies. *Expert Rev. Neurother.* 2014; 14(3): 261–276.
DOI: 10.1586/14737175.2014.884926
85. Ungvary Z., Tarantini S., Kirpatrick A. et al. Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 312(6): H1128–H1143.
DOI: 10.1152/ajpheart.00780.2016
86. Duperron M., Tzourio C., Sargurupremraj M. et al. Burden of dilated perivascular spaces, an emerging marker of cerebral small vessel disease, is heritable. *Stroke.* 2018; 49(2): 282–287.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019309
87. Riba-Liena J., Jimenez-Balado J., Castane X. et al. Arterial stiffness is associated with basal ganglia enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease load. *Stroke.* 2018; 49(5): 1279–1281.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020163

88. Ishii N., Nishihara Y., Imamura T. Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunes? *Neurology*. 1986; 36(3): 340–345. DOI: 10.1212/wnl.36.3.340
89. Norrving B. Evolving concept of small vessel disease through brain imaging. *J. Stroke*. 2015; 17(2): 94–100. DOI: 10.5853/jos.2015.17.2.94
90. Gupta A., Giambone A., Gialdini G. et al. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016; 47(3): 719–725. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011889
91. Loos C., Makin S., Staals J. et al. Long-term morphological changes of symptomatic lacunar infarcts and surrounding white matter on structural magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2018; 49(5): 1183–1188. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020495
92. Hinman J., Lee M., Tung S. et al. Molecular disorganization of axons adjacent to human lacunar infarcts. *Brain*. 2015; 138(Pt 3): 736–745. DOI: 10.1093/brain/awu398
93. Gregoire S., Brown M., Kallis C. et al. MRI detection of new microbleeds in patients with ischemic stroke: five-year cohort follow-up study. *Stroke*. 2010; 41(1): 184–186. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.568469
94. Staals J., Oostenbrugge R., Knottnerus I. et al. Brain microbleeds relate to higher ambulatory blood pressure levels in first-ever lacunar stroke patients. *Stroke*. 2009; 40(10): 3264–3268. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.558049
95. Thijs V., Lemmens R., Schoofs C. et al. Microbleeds and the risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2010; 41(9): 2005–2009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.588020
96. Benjamin P., Tippier S., Lawrence A. et al. Lacunar infarcts, but not perivascular spaces, are predictors of cognitive decline in cerebral small-vessel disease. *Stroke*. 2018; 49(3): 586–593. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017526
97. Potter G., Doubal F., Jackson C. et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int. J. Stroke*. 2015; 10(3): 376–381. DOI: 10.1111/ijis.12054
98. Brown R., Benveniste H., Bkack S. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc. Res*. 2018; 114(11): 1462–1473. DOI: 10.1093/cvr/cvy113
99. Geurts L., Zwanenburg J., Klijn C. et al. Higher pulsatility in cerebral perforating arteries in patients with small vessel disease related stroke, a 7T MRI study. *Stroke*. 2019; 50(1): 62–68. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022516
100. Esten-Lyons D., Wöltjer R., Kaye J. et al. Neuropathologic basis of white matter hypertensivity accumulation with advanced age. *Neurology*. 2013; 81(11): 977–983. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a43e45
101. Hasan T., Barrett K., Brott T. et al. Severity of white matter hyperintensities and effects on all-cause mortality in the Mayo Clinic Florida Familial Cerebrovascular Diseases Registry. *Mayo Clin. Proc*. 2019; 94(3): 408–416. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.10.024

Информация об авторах

Татьяна Сергеевна Гулевская — д.м.н., профессор, г.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

Павел Лазаревич Ануфриев — к.м.н., с.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5327-2275>

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

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

Tatyana S. Gulevskaya — D. Sci. (Med.), Prof., chief researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

Pavel L. Anufriev — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5327-2275>

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

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.



Современные представления о механизмах нейростимуляции при болезни Паркинсона

Е.В. Бриль^{1,2}, Е.М. Белова³, А.С. Седов³, А.А. Гамалея⁴, А.А. Поддубская⁴, Н.В. Федорова¹, А.А. Томский⁴

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

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

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова Российской академии наук», Москва, Россия;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Аннотация

Конкретные механизмы, лежащие в основе терапевтических эффектов нейростимуляции при болезни Паркинсона, остаются предметом дискуссий и интенсивного изучения. Понимание этих механизмов может послужить основой для разработки и подбора более эффективных параметров для облегчения симптомов паркинсонизма, способных максимизировать преимущества и уменьшить побочные эффекты хирургического вмешательства. В статье обсуждаются существующие модели двигательного контроля в базальных ганглиях в норме и при БП с точки зрения эффектов нейромодуляции (модель изменения импульсного потока, осцилляторная модель), также современные представления о возможных механизмах действия нейростимуляции подкорковых структур (deep brain stimulation, DBS): гипотеза деполяризационного блока, гипотеза нейронных помех, гипотеза синаптической депрессии, гипотеза синаптической модуляции, гипотеза DBS-астроцитов. Подробно рассмотрены такие факторы, как локализация DBS и параметры нейростимуляции, влияющие на клинический исход. Затронута тема нейропротективного эффекта DBS.

Ключевые слова: механизм нейростимуляции; DBS; болезнь Паркинсона; параметры нейростимуляции

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

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

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

Для цитирования: Бриль Е.В., Белова Е.М., Седов А.С., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Федорова Н.В., Томский А.А. Современные представления о механизмах нейростимуляции при болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 89–99.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.10>

Поступила 10.11.2021 / Одобрена после рецензирования 13.12.2021 / Принята в печать 25.02.2022

Current understanding of neurostimulation for Parkinson's disease

Ekaterina V. Brill^{1,2}, Elena M. Belova³, Aleksey S. Sedov³, Anna A. Gamaley⁴, Anna A. Poddubskaya⁴, Natalia V. Fedorova¹, Aleksey A. Tomskiy⁴

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

²Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

³Semenov Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract

Specific mechanisms underlying the therapeutic effects of neurostimulation in Parkinson's disease remain a topic of discussion and intense study. Understanding these mechanisms can serve as the foundation for developing and selecting more effective parameters to relieve the symptoms of Parkinson's disease, maximize the advantages, and reduce the adverse effects and need for surgical intervention. The article discusses existing models of motor control in the basal ganglia in healthy individuals and in PD from the point of view of neuromodulation (changes in the impulse flow model, oscillatory model), as well as the current understanding of the mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS): the block depolarization hypothesis, neural interference hypothesis, synaptic depression hypothesis, synaptic modulation hypothesis, and the DBS astrocytes hypothesis. Factors such as DBS location and neurostimulation parameters, affecting the clinical outcome, are considered in detail. The neuroprotective effect of DBS is also touched on.

Keywords: neurostimulation mechanisms; DBS; Parkinson's disease; neurostimulation parameters

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

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

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

For citation: Brill E.V., Belova E.M., Sedov A.S., Gamaleya A.A., Poddubskaya A.A., Fedorova N.V., Tomskiy A.A. Current understanding of neurostimulation for Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 89–99. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.10>

Received 10.11.2021 / Approved after peer review 13.12.2021 / Accepted 25.02.2022

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — двигательное расстройство, сопровождающееся дегенерацией дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, дефицитом дофамина, приводящим к нарушению работы базальных ганглиев (БГ) и развитию характерных симптомов. Для облегчения симптомов заболевания применяется лекарственная терапия, в том числе прекурсором дофамина L-DOPA. Длительный приём леводопы практически неизбежно приводит к развитию лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций, значительно снижающих качество жизни пациентов [1]. В этом случае при отсутствии противопоказаний может быть рекомендована нейростимуляция подкорковых структур (deep brain stimulation, DBS), которая позволяет достичь сопоставимого эффекта на основные двигательные симптомы БП.

На эффективность нейростимуляции влияет множество факторов, включая исходный неврологический статус пациента, его индивидуальные особенности и сопутствующие заболевания, а также выбор структуры-мишени для DBS, точность имплантации электрода, параметры подобранной стимуляции [2]. История нейростимуляции насчитывает уже более трех десятилетий, однако конкретные механизмы, лежащие в основе её терапевтических эффектов, остаются предметом дискуссий и интенсивного изучения. Понимание этих механизмов может послужить основой для разработки и подбора более эффективных параметров для облегчения симптомов паркинсонизма, способных максимизировать преимущества и уменьшить побочные эффекты хирургического вмешательства.

Изучение эффектов нейростимуляции проводится с использованием животных моделей и в рамках клинических исследований. Исследования на человеке имеют ряд этических ограничений: например, невозможно получить контрольные данные об особенностях работы БГ и эффектах нейростимуляции у здоровых людей, в то время как на моделях животных такие данные существуют. Использование животных моделей для изучения DBS также имеет ряд важных ограничений: прежде всего, для моделирования дофаминергического дефицита используются нейротоксины, которые не в полной мере воспроизводят патофизиологию БП. Создание стимулятора для животных, который повторял бы ключевые особенности клинических устройств, сталкивается с определёнными трудностями. Паттерны нейронной активности в структурах БГ у пациентов с БП и у животных различаются, что исключает возможность непосредственного переноса результатов, получаемых на животных, в клиническую практику [3].

В данном обзоре рассмотрены существующие представления о возможных механизмах нейростимуляции при БП.

Модели двигательного контроля в БГ в норме и при БП для объяснения эффектов нейромодуляции

Модель изменения импульсного потока

Дофаминергический дефицит в компактной части черной субстанции ведёт к нарушению работы БГ, играющих ключевую роль в двигательном контроле. Классическая теория, предложенная в 1989 г. R.L. Albin и соавт., указывала на существование внутри системы БГ двух основных путей передачи сигнала [4]. «Прямой» путь, соединяющий полосатое тело с внутренним сегментом бледного шара (GPi), обеспечивает выполнение актуальной двигательной программы, тогда как «непрямой» путь, проходящий дополнительно через внешний сегмент бледного шара (GPe) и субталамическое ядро (STN), подавляет конкурирующие двигательные программы (рис. 1). Баланс между этими двумя проекциями регулируется афферентными дофаминергическими сигналами от компактной части черной субстанции, действующими через дифференциально распределённые дофаминергические рецепторы D1 и D2. Потеря дофаминергических нейронов в черной субстанции приводит к ослаблению активности «прямого» пути и гиперактивации «непрямого» пути, что проявляется в виде гипокинетических симптомов (брадикинезия и ригидность в рамках классической триады), а также к нарушению осанки и походки, когнитивным и эмоциональным расстройствам [5].

Основываясь на этой модели, было предложено объяснение для эффектов нейростимуляции на гипокинетические симптомы: подавление избыточной активности звеньев «непрямого» пути, которые затрудняют движение при БП [6]. Тем не менее некоторые данные не укладывались в рамки классической теории: например, стимуляция GPi приводит к облегчению как гипокинетических, так и гиперкинетических симптомов [7]. Таким образом, представления классической теории о функционировании БГ и эффектах нейростимуляции можно считать слишком упрощёнными.

В дальнейшем развитие модели R.L. Albin и соавт. [4] шло несколькими путями. Недавние анатомические исследования выявили более сложную организацию БГ, в которой трудно предсказать преобразования, происходящие с входным сигналом (рис. 1, D) [8]. Во-первых, были обнаружены дополнительные проекции «прямого» пути от полосатого тела, которые заканчиваются в GPe. Во-вторых, STN теперь рассматривается как основная входная структура БГ,

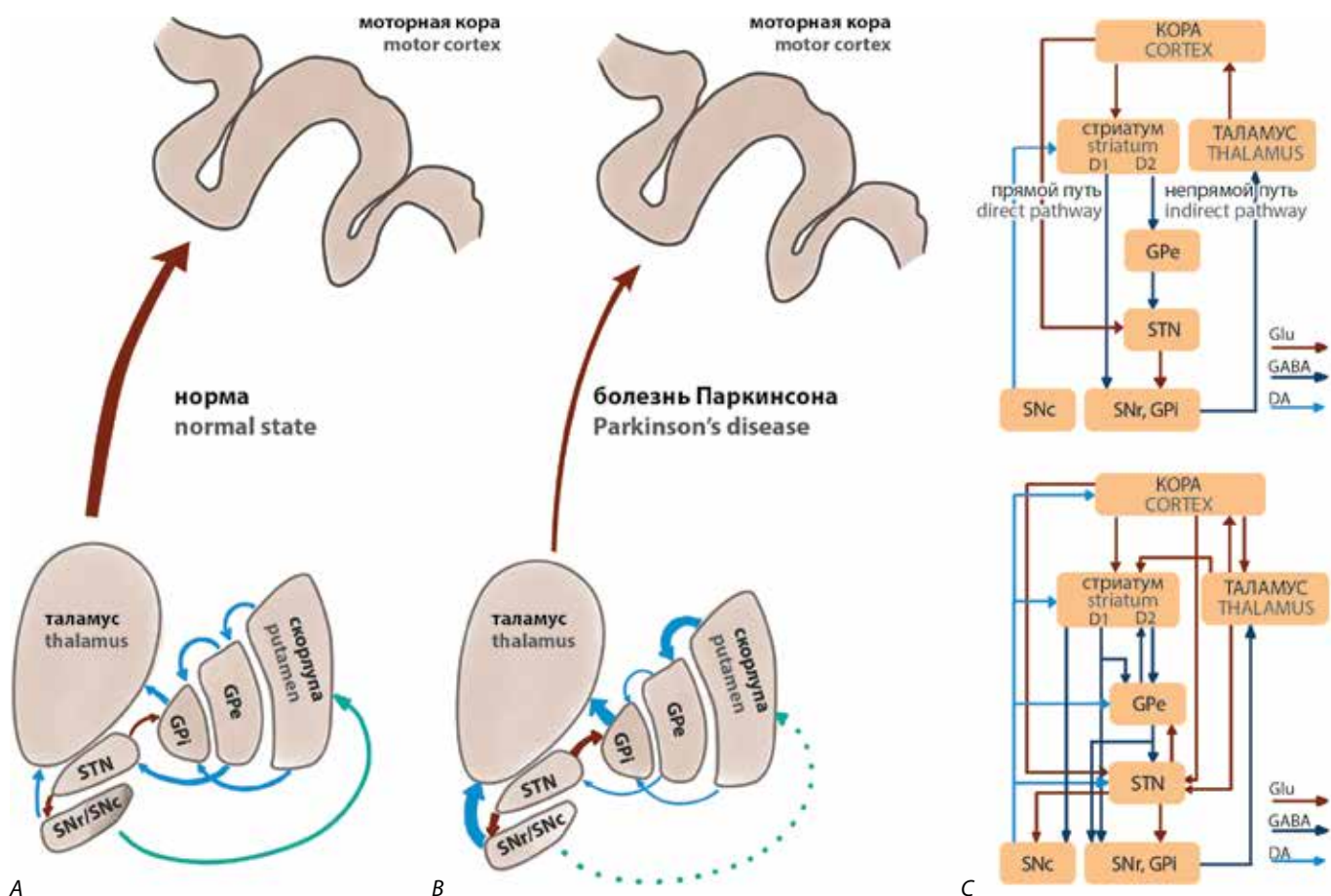


Рис. 1. Схема основных проекций внутри системы двигательного контроля в норме (A) и при БП (B). C — первоначальная схема проекций [4]; D — обновлённая схема проекций внутри системы двигательного контроля, показывающая более сложную организацию и наличие реципрокных связей, которые могут вовлекаться в поддержание патологических осцилляций внутри системы (адаптировано по [8]). SNr — ретикулярная часть чёрной субстанции; SNc — компактная часть чёрной субстанции.

Fig. 1. Diagram of the main projections inside the motor control system in healthy individuals (A) and in PD (B). C — initial diagram of the projections [4]; D — updated diagram of the projections inside the motor control system, showing a more complex organization and the presence of reciprocal connections, which can help to maintain the pathological oscillations inside the system (adapted from [8]). SNr — substantia nigra pars reticulata; SNc — substantia nigra pars compacta.

связанная с внешними афферентами как от корковых, так и от подкорковых структур. GPe посылает проекции не только к STN, но и непосредственно к GPi и ретикулярной части чёрной субстанции, а также к nigростриарным дофаминергическим нейронам. Обнаружены также реципрокные связи между ядрами БГ, например между STN и GPe, а также между GPe и полосатым телом (рис. 1, D). Таким образом, в настоящее время считается, что корковая активность передаётся в подкорковые области тремя потоками: «гиперпрямым», «прямым» и «непрямым» путями, которые действуют вместе. Гиперпрямой путь представляет собой моносинаптическое соединение аксонов, которое, по крайней мере частично, формируется из коллатералей аксонов кортикобульбарных и кортикоспинальных волокон, которые проходят от лобной коры к STN.

Впоследствии появились новые теории, которые опирались на ту же структурную основу сетевых проекций внутри БГ, однако развивали представления о функциональных процессах, происходящих внутри данной системы [7]. В этом случае патофизиология БП рассматривается как нарушение паттернов активности, необходимых для адекватного

выполнения двигательных программ, а системный эффект DBS объясняется с позиций разрушения патологических паттернов, возникающих на фоне дофаминергического дефицита и нарушающих нормальную обработку двигательной информации в БГ [9] (рис. 2).

Осцилляторная модель

Ритмические колебания, или осцилляции, являются обязательным компонентом нормально функционирующих нейронных сетей [10]. Мозг можно представить как сложную комбинацию бесчисленных осцилляторов [11]: первоначально считалось, что более высокочастотные осцилляции используются в основном для локальной передачи информации, тогда как синхронизация на более низких частотах может использоваться для связи между довольно далеко разнесёнными в пространстве структурами [12]. Хотя такое представление о сущности осцилляций в мозге, по-видимому, является упрощением, различные частоты и фазово-амплитудные взаимодействия между ними играют важную роль в координации активности нейронных ансамблей [13].

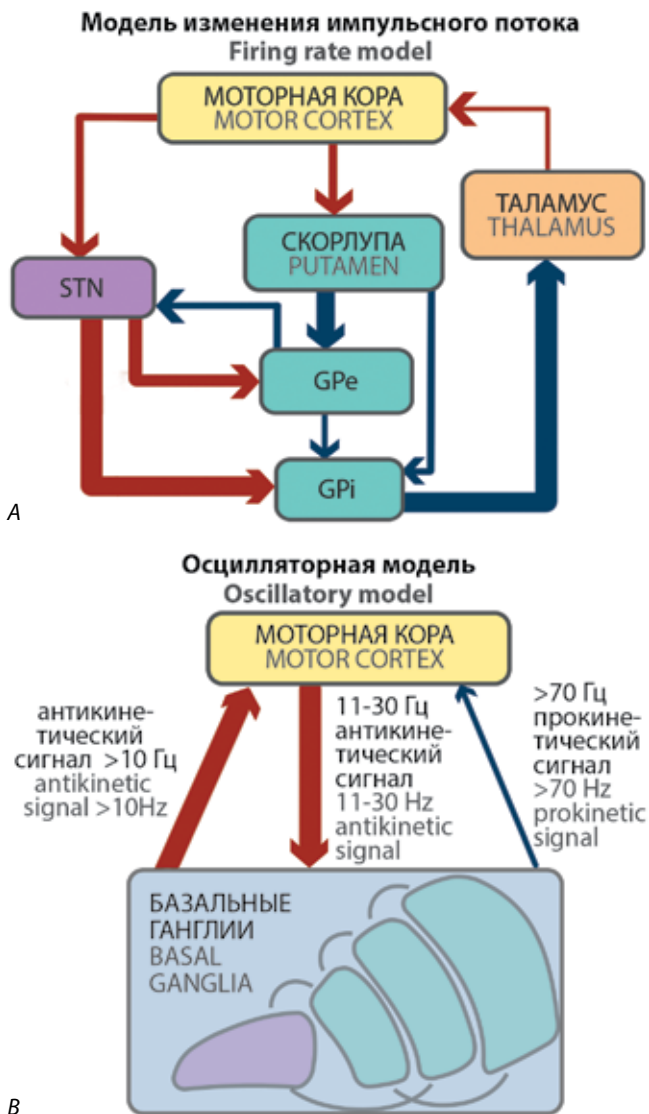


Рис. 2. Схемы взаимодействия внутри систем двигательного контроля для модели изменения импульсного потока (А) и осцилляторной модели (В).

Ширина стрелок отражает мощность передачи сигнала между структурами.

Fig. 2. Diagrams of interactions inside the motor control systems for the changes in impulse flow model (A) and the oscillatory model (B).

Arrow width reflects the strength of the signal transmission between structures.

Ритмические осцилляции, связанные с нейронной активностью, можно отслеживать с помощью электроэнцефалограммы с поверхности мозга или с помощью локальных потенциалов, записываемых в структуре нервной ткани [14]. Электрофизиологические исследования указывают на важную роль осцилляций в патофизиологии БП: в сенсомоторных путях ритмические колебания между корой, БГ, таламусом и мозжечком синхронизируются на определённых частотах, причём уровень синхронизации коррелирует с выраженностью моторных симптомов БП, в частности, тремора, брадикинезии и ригидности [15–18].

Многочисленные электрофизиологические исследования БП связывают гипокинетические симптомы в клинической

картине паркинсонизма прежде всего с патологической синхронизацией осцилляций в β -диапазоне (12–30 Гц) между БГ и моторной корой [19–21]. Об антикинетицеском статусе β -осцилляций свидетельствует уменьшение их мощности в БГ непосредственно перед инициацией движения [22]. У пациентов с БП патологическая синхронизация в β -диапазоне особенно выражена в STN и GPi, однако наблюдается также в сенсомоторных отделах коры [23] и может быть снижена после приёма леводопы [19, 24], но и во время DBS [25]. E.J. Quinn и соавт. показали, что при различных фенотипах БП особенности осцилляторной активности внутри БГ могут различаться [26].

Недавнее исследование с одновременным использованием магнитоэнцефалографии и регистрации локальных потенциалов STN у пациентов через имплантированные DBS-электроды показало существование нескольких различных контуров синхронизации между STN и связанными с ним отделами коры, которые разделены как пространственно, так и по частотам [27]. В исследовании были выявлены осцилляторные связи между STN и моторной корой в β -диапазоне частот и между STN и височными отделами коры в α -диапазоне частот. Возможность одновременного существования нескольких контуров синхронизации в сетях двигательного контроля может играть важную роль в патофизиологии БП и, вероятно, должна учитываться в клинических исследованиях эффектов DBS [27, 28].

Механизмы, лежащие в основе эффектов DBS

Не существует единого мнения о том, какие процессы лежат в основе эффектов DBS на функционирование БГ. Исходно высокочастотная электрическая стимуляция использовалась, чтобы оценить клинический эффект при воздействии на ту или иную структуру мозга перед абляцией, и воспроизводила те же клинические эффекты, что и деструктивные операции [29]. На этом основании был сделан вывод, что высокочастотная стимуляция подкорковых структур может подавлять нейронную активность, вызывая деполаризацию мембран нейронов в области стимуляции, таким образом имитируя функциональное повреждение ядра-мишени, что приводит к уменьшению двигательных симптомов. Эта теория получила название «теории деполаризационного блока», представляющего собой индуцированные стимуляцией изменения активации управляемых напряжением ионных токов, которые блокируют нейронную активность около стимулирующего электрода [30, 31].

Следует отметить, что блок деполаризации — не единственный механизм DBS, поскольку в исследовании *in vivo* было показано, что полное ингибирование нейронов STN охватывает только небольшую популяцию клеток. Однако в большинстве случаев DBS вызвала частичное ингибирование, характеризующееся снижением частоты разрядов нейронов STN у грызунов [32], приматов [30] и людей [33, 34].

M. Muthuraman с соавт. разделили гипотезы на три основные категории [35]:

- гипотезы подавления или ингибирования, согласно которым DBS должна подавлять активность в локальных нейрональных клетках и модулировать пути, соединяющие субкортикальные и корковые структуры, оказывая таким образом эффект, аналогичный повреждению;

- гипотезы активации локальных нейрональных элементов, согласно которым DBS STN увеличивает нейронную активность в GPe, черной субстанции и в нейронах моторной коры;
- гипотеза прерывания, согласно которой аномальный поток информации через STN прерывается на фоне стимуляции этой мишени.

К.Н. Lee с соавт. выделяют пять гипотез в отношении возможного механизма действия DBS [36]:

- ранее описанная гипотеза «деполяризационного блока»;
- гипотеза нейронных помех;
- гипотеза синаптической депрессии (истощение нейротрансмиттеров в терминалах эфферентных нейронов);
- гипотеза синаптической модуляции (активация нейрональных терминалей, которые ингибируют и/или возбуждают эфферентные нейроны);
- гипотеза DBS-астроцитов (вовлечение астроцитов в высвобождение нейротрансмиттеров).

Концепция нейронных помех или нейронной модуляции была впервые описана А. Venabid и соавт. [37]. Согласно этой гипотезе, стимуляция эфферентных аксонов с помощью DBS накладывает синхронизированный высокочастотный регулярный паттерн разрядов на аксоны. Короткие интервалы между DBS-импульсами не позволяют нейронам вернуться к своей спонтанной патологической активности, наблюдаемой у пациентов с БП. Таким образом, DBS не снижает нейронное возбуждение, а вместо этого вызывает модуляцию патологической сетевой активности и изменения во всей нейронной сети.

Воздействие DBS на синапсы можно описать в терминах «синаптической модуляции» или «синаптической депрессии». Последнюю можно рассматривать как более подробное объяснение механизма деполяризационного блока: предполагается, что в нейроне, активируемом под влиянием нейромодуляции, истощается запас везикул с нейротрансмиттерами в синаптическом окончании [38, 39]. Гипотеза синаптической модуляции утверждает, что в зависимости от параметров стимуляции DBS активирует возбуждающие и/или ингибирующие нейрональные элементы, включая волокна, которые находятся в непосредственной близости от электрода DBS [40].

Локальные эффекты DBS могут опосредоваться не только через нейроны, но и через астроциты [41]. Электрическое поле может активировать эти глиальные клетки [42], вызывая выброс нейротрансмиттеров и нейромодуляторов (прежде всего, глутамата, аденозина и D-серина), которые воздействуют на пре- и постсинаптические рецепторы близлежащих нейронов. Такие воздействия влияют на работу синапсов и синаптическую пластичность и могут опосредовать долгосрочный терапевтический эффект DBS. Гистологические исследования обнаруживают вокруг имплантированных электродов умеренный глиоз — гипертрофию астроцитов и усиление продукции специфических для них белков, — даже спустя 12 лет после операции [43]. Таким образом, эффективность DBS опосредуется, вероятно, комплексными взаимодействиями между электрическим полем, сомой и аксонами нейронов и глиальными клетками.

В последнее время гипотезы о механизмах DBS всё большее внимание уделяют системным (сетевым) эффектам и способности нейростимуляции разрушать патологическую

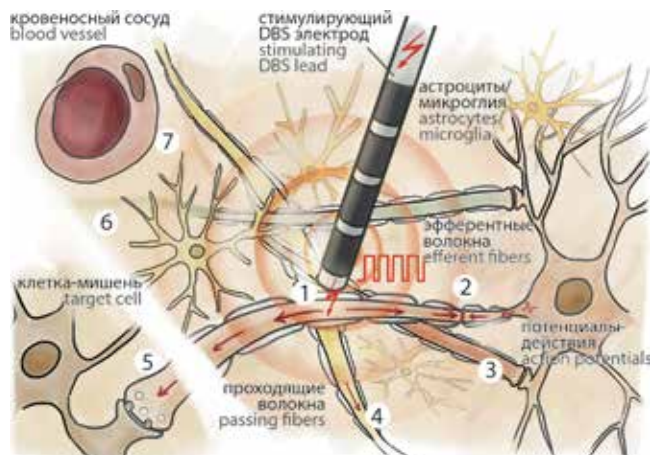


Рис. 3. Схема основных эффектов DBS на клеточном и синаптическом уровнях. Адаптировано по [51].

1 — захват аксональных ортодромных потенциалов действия (ПД); 2 — антидромные ПД сталкиваются с собственными ортодромными ПД; 3 — возбуждение тормозящих и возбуждающих афферентных волокон, проецирующихся к нейронам в мишени; 4 — возбуждение проходящих волокон, проецирующихся к мишени; 5 — выброс нейротрансмиттеров; 6 — эффекты на не-нейрональные клетки в микроокружении контакта; 7 — эффекты на гематоэнцефалический барьер.

Fig. 3. Diagram of the main effects of DBS at the cellular and synaptic levels. Adapted from [51].

1 — entrainment of axonal orthodromic action potentials (APs); 2 — antidromic APs collide with intrinsic orthodromic APs; 3 — excitation of afferent inhibitory and excitatory fibers projecting to target neurons; 4 — excitation of passing fibers projecting to the targets; 5 — neurotransmitter release; 6 — microenvironmental effects on non-neuronal cells; 7 — effects on blood-brain barrier.

синхронизацию в контурах БГ–таламус–кора [44]. Более ранние исследования, пытаясь объяснить терапевтическую эффективность DBS, рассматривали в основном локальное воздействие стимулирующего электрода на аксоны нейронов, но дальнейшее изучение этого вопроса выявило другие возможные механизмы действия DBS на функционирование БГ, включая локальные и системные аспекты такого воздействия (рис. 3). Системное действие DBS может быть основано на возбуждении афферентных и эфферентных проекций, распространяя эффекты стимуляции на другие отделы в системе двигательного контроля [45–47]. Исследования на животных и пациентах с БП указывают на то, что DBS STN может приводить к активации коры и подкорковых структур и усиливать выброс нейротрансмиттеров за пределами STN [48, 49]. Результаты компьютерного моделирования показали, что высокочастотная стимуляция способна разрушать избыточную синхронизацию нейронной активности, характерную для БП, разрывая петлю синхронизации за счёт функциональной деафферентации в ортодромном и антидромном направлениях [38, 50].

Факторы, влияющие на эффективность стимуляции

Локализация DBS электрода

STN, являясь важным звеном осуществления моторного контроля в системе БГ, рассматривается как основная хирургическая мишень для лечения БП. Современные данные о нейроанатомических связях STN указывают на то, что это ядро не только опосредует передачу информации в «непрямом» пути, оно также получает глутаматергиче-

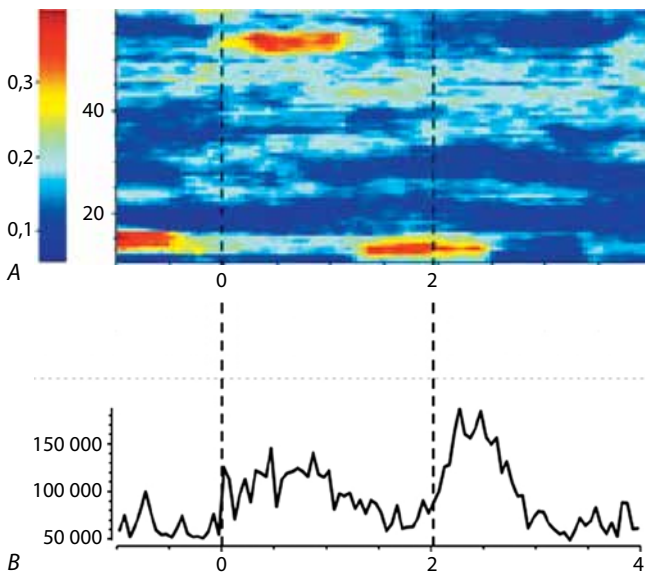


Рис. 4. Пример перистимульной спектрограммы записей локальных потенциалов STN пациента с БП.

A — на спектрограмме заметны десинхронизация β -осцилляций (13–17 Гц) и синхронизация γ -осцилляций (60–70 Гц) при выполнении двигательных тестов. По оси абсцисс — время, с; по оси ординат — частота, Гц; цветом показана амплитуда спектральной мощности, %.

B — ректифицированный сигнал электромиограммы мышц руки пациента (собственные данные). По оси абсцисс — время, с; по оси ординат — амплитуда, мкВ.

Ширина стрелок отражает мощность передачи сигнала между структурами.

Fig. 4. Example of a peristimulus spectrogram of recordings of local potentials in the STN of a patient with PD.

A — spectrogram showing desynchronization of β -oscillations (13–17 Hz) and synchronization of γ -oscillations (60–70 Hz) when performing motor tests. x axis is time, y axis is frequency, Hz, amplitude of the power spectrum is shown in colour, %.

B — rectified EMG signal of the patient's arm muscle (own data). x axis is time, y axis is amplitude, μ V.

ские проекции непосредственно от коры — эти проекции получили название «гиперпрямого» пути. С учётом этого некоторые исследователи рассматривают его как одну из двух входных структур в системе БГ наряду с полосатым телом [52]. STN неоднородно по структуре, состоит преимущественно из глутаматергических нейронов с небольшим количеством ГАМКергических интернейронов [53] и, как и другие структуры БГ, имеет соматотопическую организацию [54]. В составе STN можно выделить 3 функциональные области: лимбическую, ассоциативную и моторную; последняя занимает заднюю треть ядра, его дорсолатеральные отделы [55].

STN — не единственная мишень, которая может использоваться для DBS с целью облегчения паркинсонических симптомов. Электроды также имплантируют в GPi, например, если у пациента обнаруживаются когнитивные нарушения либо выраженные лекарственные дискинезии/дистонии. Кроме того, в некоторых случаях в качестве мишени для стимуляции может служить педунколопонтинное ядро [56]. Тем не менее на сегодняшний день STN можно рассматривать как основную мишень для DBS при БП. Это связано прежде всего с тем, что DBS STN быстрее ослабляет тяжесть двигательных симптомов, может обладать более выраженным клиническим эффектом, требуя меньшей амплитуды импульсов, т.е. более экономно расходуя заряд генератора.

Двигательная (моторная) область STN связана эфферентными проекциями с двигательными отделами GPi, которые также имеют трехмерную соматотопическую организацию [57]. Правильное расположение электродов внутри двигательной зоны STN играет ключевую роль в формировании эффекта стимуляции. Когнитивные и психические побочные эффекты могут быть обусловлены стимуляцией немоторных областей STN [55]. По данным недавнего исследования, среди пациентов с неудовлетворительным исходом DBS STN нередко случаи локализации электрода за пределами STN [58].

Использование микроэлектродной регистрации во время операции помогает оптимизировать настройки стимуляции для облегчения симптомов БП сразу в нескольких аспектах [59, 60]. Прежде всего, микроэлектродная регистрация позволяет определить верхнюю и нижнюю границы ядра и убедиться, что траектория проходит через сенсомоторные зоны внутри STN: в этом случае пассивные и произвольные двигательные тесты будут вызывать характерные для этой зоны нейронные ответы [60, 61] (рис. 4).

Данные исследовательских центров, активно использующих микроэлектродную регистрацию, говорят о том, что примерно в 25% случаев этот подход позволял выбрать более оптимальную траекторию по сравнению с изначально рассчитанной [62]. Кроме того, записи нейронной активности и локальных потенциалов вдоль траектории движения электрода дают возможность использовать аналитические методы для определения оптимальной области для стимуляции при выборе активного контакта [59]. Мощность осцилляций в β -диапазоне и фазово-амплитудное сопряжение β -осцилляций с высокочастотным диапазоном рассматриваются как одни из наиболее перспективных маркеров активности при поиске оптимального контакта для DBS [63, 64].

Параметры DBS

Особенность терапевтического действия DBS заключается в том, что эффекты в отношении различных симптомов БП проявляются в разные временные интервалы: выраженность тремора и ригидности, как правило, заметно ослабевает уже через несколько минут, а для облегчения брадикинезии требуется несколько часов или даже дней (рис. 5). Длительность стимуляции, необходимой для достижения терапевтического эффекта, зависит также от локализации электрода внутри той или иной структуры и параметров стимуляции [29].

Как уже было сказано выше, избыточная синхронизация нейронной активности в определённых диапазонах частот, вероятно, играет важную роль в патофизиологии БП, причём выраженность различных симптомов коррелирует со степенью синхронизации осцилляций на разных частотах. Эти данные вместе с наблюдениями о различной чувствительности симптомов к параметрам DBS приводят некоторых исследователей к предположениям, что разные симптомы паркинсонизма генерируются разными осцилляторными паттернами в сети БГ [65]. DBS STN способна модулировать активность в определённых зонах ядра, разрушая патологическую синхронизацию в α - (8–12 Гц), β - (12–30 Гц) и γ - (30–100 Гц) диапазонах в системе кортикобазальных путей [66–68].

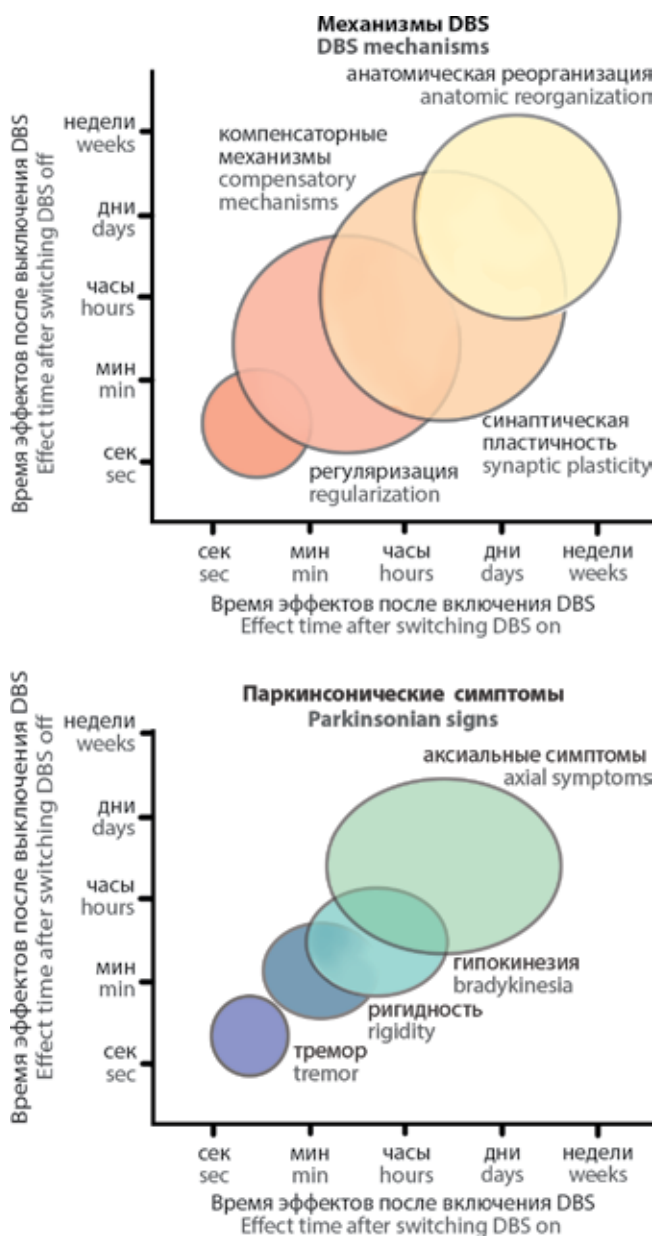


Рис. 5. Время изменения симптомов при стимуляции.

Fig. 5. Time of symptom change during stimulation.

Эффективность DBS STN при БП принципиальным образом зависит от параметров стимуляции: интенсивности, частоты, длительности импульса и конфигурации контактов, используемых для стимуляции [69]. Использование электродов с сегментированными контактами позволяет подбирать оптимальные настройки стимуляции, меняя форму электрического поля вокруг электрода, однако заметно усложняет процесс подбора параметров для максимизации терапевтического эффекта [70].

Длительность импульса. Современные системы DBS позволяют менять длительность импульса стимуляции в широком диапазоне, в том числе использовать очень короткие импульсы длительностью от 10 мкс. Данные компьютерно-

го моделирования говорят о различном влиянии коротких и длинных импульсов на активацию аксонных волокон разной толщины; вероятно, короткие импульсы позволяют фокусировать воздействие на тонких волокнах вблизи активного контакта, снижая риски побочных эффектов [28]. Действительно, результаты клинических исследований говорят о том, что использование коротких импульсов может существенно увеличивать терапевтическое окно, позволяющее контролировать ригидность и облегчать мышечные сокращения, возможно, благодаря тому, что короткие импульсы воздействуют вблизи от контакта, не активируя более удалённые волокна пирамидного тракта, проходящего вблизи STN [71].

Частота стимуляции. Стимуляция с частотой более 100 Гц (обычно 130 или 150 Гц) рассматривается как высокочастотная, ниже 100 Гц (чаще 60 или 80 Гц) — как низкочастотная. Высокочастотная и низкочастотная стимуляция по-разному воздействуют на двигательные симптомы при БП. Например, в исследовании Н.М. Khoо и соавт. показано, что стимуляция с частотой 60 Гц вызывала более заметное улучшение двигательных симптомов БП по шкале UPDRS, особенно в отношении акинезии и осевых симптомов, чем высокочастотная стимуляция, причём оптимальные контакты для низкочастотной стимуляции располагались вентральнее, чем для стимуляции с частотой 130 Гц [72]. Т. Хие и соавт. обнаружили положительное влияние стимуляции низкой частоты на глотание, осевые симптомы, в частности на застывания при ходьбе [85]. В метаанализе 2018 г. авторы оценивали влияние частоты стимуляции на различные двигательные симптомы БП [73]. Выявлено, что высокочастотная стимуляция (130–150 Гц) оказывала более заметный эффект на тремор вне приёма противопаркинсонических препаратов, но не на фоне приёма леводопы, в то время как низкочастотная стимуляция (60–80 Гц) сильнее уменьшала гипокинезию, застывания и лучше влияла на скорость ходьбы.

Одно из возможных объяснений частотно-зависимых эффектов DBS STN заключается в том, что высокочастотная и низкочастотная стимуляция по-разному влияют на патологическую синхронизацию в α -, β -, и γ -диапазонах, которые могут избирательно отражать выраженность различных двигательных симптомов в клинической картине БП [66, 68]. Z. Blumenfeld и соавт. анализировали интраоперационные локальные потенциалы в STN, показав, что стимуляция высокой частоты сильнее снижала мощность осцилляций в α - и β -диапазонах по сравнению со стимуляцией низкой частоты с эквивалентной мощностью. Кроме того, стимуляция с частотой 60 Гц усиливала мощность осцилляций в α -/низком β -диапазонах (11–15 Гц) и ослабляла осцилляции в высоком β -диапазоне (19–27 Гц), тогда как стимуляция с частотой 140 Гц приводила к ослаблению осцилляций в более широком диапазоне (15–30 Гц) [65, 66].

Анодную стимуляцию можно рассматривать как ещё один относительно малоизученный подход для оптимизации эффективности стимуляции [74]. По данным исследователей, катодная стимуляция была максимально эффективна в отношении волокон, ориентированных вдоль электрода, тогда как анодная стимуляция в большей степени возбуждала ортогональные волокна, снижая порог активации таких волокон на 50% [74].

В последнее время в клинике стали использоваться стимулирующие электроды нового дизайна с сегментированными контактами, позволяющие более тонко регулировать форму электрического поля в различных направлениях [75]. Число возможных комбинаций параметров, которые доступны для настройки эффективной стимуляции, растёт экспоненциально с увеличением числа контактов на электроде, и понимание фундаментальных процессов, происходящих в области высокочастотной стимуляции, приобретает особое значение [70]. Для того чтобы реалистично описать фундаментальные процессы, происходящие в объёме нервной ткани в ходе высокочастотной стимуляции, необходимы более сложные модели, учитывающие длительность и амплитуду импульса, нормированные на общую электрическую энергию в ходе стимуляции, а также различные пороги воздействия на аксоны различной ширины [76]. Использование компьютерных моделей представляется одним из наиболее перспективных направлений исследования фундаментальных механизмов DBS.

Адаптивная DBS

Изучение патологической синхронизации нейронной активности внутри БГ, прежде всего, в β -диапазоне, легло в основу разработки новых подходов к усовершенствованию DBS, в частности, для новых DBS-систем с обратной связью (адаптивная DBS). Генераторы импульсов DBS нового поколения могут регистрировать локальные потенциалы и оценивать параметры активности внутри STN. Основная идея такого подхода заключается в том, что стимуляция не происходит непрерывно, а подключается и прерывается в зависимости от появления патологической активности, выраженности которой оценивается по значению тех или иных электрофизиологических маркеров активности. Наиболее распространённым биомаркером для таких систем служит мощность β -осцилляций в STN, которая коррелирует с выраженностью гипокинезии и ригидности [26, 77].

Предполагается, что подобное снижение объёма электрической стимуляции позволит ослабить побочные эффекты DBS, не снижая терапевтического эффекта [78]. Предварительные результаты исследований говорят о том, что, в отличие от обычной стимуляции, адаптивная DBS не вызывает дизартрию — один из самых распространённых побочных эффектов DBS STN [15]. Аналогичным образом, благодаря уменьшению общего объёма стимуляции, адаптивная DBS рассматривается как перспективный подход для решения некоторых других проблем, например, нарушения регуляторных функций на фоне стимуляции [79, 80]. Кроме того, использование таких систем способно продлить срок службы неперезаряжаемых генераторов импульсов. В 2019 г. опубликован протокол ис-

следования ADAPT study, которое позволит ответить на ряд вопросов: является ли адаптивная DBS столь же эффективной в отношении двигательных симптомов, ниже ли уровень побочных эффектов, связанных с речью и другими симптомами при адаптивной DBS, чем при обычной DBS [81]?

Нейропротективный эффект DBS: есть или нет?

Конечной целью терапии БП является не только облегчение паркинсонических симптомов, но и протекция нейронов, секретирующих дофамин. В последние годы в литературе появились публикации, посвящённые возможным нейропротективным эффектам DBS. Рассматриваются несколько потенциальных механизмов нейропротекции при DBS: прежде всего, DBS-STN может снижать гиперактивность и эксайтотоксичность глутаматергических проекций от STN к черной субстанции. Так, исследование В.А. Wallace на приматах показало, что до 24% дофаминергических нейронов сохранялось после DBS STN [82]. Помимо этого, DBS может индуцировать экспрессию нейротрофического фактора мозга: в исследовании на грызунах продемонстрировано увеличение его уровня на 30% после DBS в GPi [83]. Таким образом, DBS может играть роль в протекции дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции, что позволяет рассматривать нейростимуляцию не только как терапевтический подход, но и как средство замедлить развитие БП [56]. Тем не менее, для окончательного ответа на этот вопрос требуются дополнительные исследования.

Наши представления о механизмах действия DBS за последние годы существенно усложнились: по всей видимости, эффекты DBS проявляются не только за счёт ингибирования или возбуждения аксонов в STN в непосредственной близости от активных контактов. Скорее всего, высокочастотная стимуляция способна задействовать множество терапевтических механизмов, проявляя локальные и системные сетевые эффекты. Эксперты в области DBS склоняются к тому, чтобы рассматривать эту терапию как метод мультимодальной стимуляции (или нейромодуляции). Вопросы терминологии в области высокочастотной стимуляции мозга неоднократно становились предметом жарких дискуссий на страницах международных журналов. По мере появления новых знаний происходит пересмотр прошлых гипотез и изобретение новой терминологии для лучшего отражения реальности. На сегодняшний день в литературе принят термин DBS. Данная аббревиатура прочно вошла в повседневный лексикон и российских специалистов по двигательным расстройствам. Однако в последнее время ряд научных групп [84] предлагает изменить терминологию и перейти от термина «глубокая стимуляция мозга» к термину «глубокая нейромодуляция мозга», что позволит более точно отразить существующие представления в области механизмов нейростимуляции [85].

Список источников / References

1. Espay A.J., Morgante F., Merola A. et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: current and evolving concepts. *Ann. Neurol.* 2018; 84(6): 797–811. DOI: 10.1002/ana.25364
2. Bari A.A., Fasano A., Munhoz R.P., Lozano A.M. Improving outcomes of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Expert. Rev. Neurother.* 2015; 15(10): 1151–1160. DOI: 10.1586/14737175.2015.1081815
3. Martić-Kehl M.I., Schibli R., Schubiger P.A. Can animal data predict human outcome? Problems and pitfalls of translational animal research. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39(9): 1492–1496. DOI: 10.1007/s00259-012-2175-z
4. Albin R.L., Young A.B., Penney J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989; 12(10): 366–375. DOI: 10.1016/0166-2236(89)90074-x

5. Wichmann T., DeLong M.R., Guridi J., Obeso J.A. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26(6): 1032–1041. DOI: 10.1002/mds.23695
6. Залялова З.А. Глубокая стимуляция головного мозга. Каким образом она контролирует движения при болезни Паркинсона? *Нейрохирургия.* 2019; 21(3): 93–99.
- Zalyalova Z.A. Deep brain stimulation. How it controls movements in Parkinson's disease? *Russian journal of neurosurgery.* 2019;21(3):93-99. (In Russ.) DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-3-93-99
7. Nambu A., Tachibana Y., Chiken S. Cause of parkinsonian symptoms: Firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? *Basal Ganglia.* 2015; 5(1): 1–6. DOI: 10.1016/j.baga.2014.11.001
8. Redgrave P., Rodriguez M., Smith Y. et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11(11): 760–772. DOI: 10.1038/nrn2915
9. Chiken S., Nambu A. Mechanism of deep brain stimulation: inhibition, excitation, or disruption? *Neuroscientist.* 2016; 22(3): 313–322. DOI: 10.1177/1073858415581986
10. Fries P. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009; 32: 209–224. DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135603
11. Montgomery E.B. Deep brain stimulation programming: principles and practice. Oxford; N.Y.; 2010. 179 p.
12. Varela F., Lachaux J.P., Rodriguez E., Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2(4): 229–239. DOI: 10.1038/35067550
13. Whitman J.C., Ward L.M., Woodward T.S. Patterns of cortical oscillations organize neural activity into whole-brain functional networks evident in the fMRI BOLD signal. *Front. Hum. Neurosci.* 2013; 7: 80. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00080
14. Cassidy M., Mazzone P., Oliviero A. et al. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain.* 2002; 125(Pt 6): 1235–1246. DOI: 10.1093/brain/awf135
15. Contarino M.F., Bour L.J., Bot M. et al. Tremor-specific neuronal oscillation pattern in dorsal subthalamic nucleus of parkinsonian patients. *Brain Stimul.* 2012; 5(3): 305–314. DOI: 10.1016/j.brs.2011.03.011
16. Sharott A., Gulberti A., Zittel S. et al. Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2014; 34(18): 6273–6285. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1803-13.2014
17. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18(4): 357–363. DOI: 10.1002/mds.10358
18. Hammond C., Bergman H., Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 2007; 30(7): 357–364. DOI: 10.1016/j.tins.2007.05.004
19. Brown P., Oliviero A., Mazzone P. et al. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2001; 21(3): 1033–1038. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-03-01033.2001
20. Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2007; 17(6): 656–664. DOI: 10.1016/j.conb.2007.12.001
21. Williams D., Tijssen M., Van Bruggen G. et al. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain.* 2002; 125(Pt 7): 1558–1569. DOI: 10.1093/brain/awf156
22. Courtemanche R., Lamarre Y. Local field potential oscillations in primate cerebellar cortex: synchronization with cerebral cortex during active and passive expectancy. *J. Neurophysiol.* 2005; 93(4): 2039–2052. DOI: 10.1152/jn.00080.2004
23. Crowell A.L., Ryapolova-Webb E.S., Ostrem J.L. et al. Oscillations in sensorimotor cortex in movement disorders: an electrocorticography study. *Brain.* 2012; 135(Pt 2): 615–630. DOI: 10.1093/brain/awr332
24. Tinkhauser G., Pogosyan A., Tan H. et al. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain.* 2017; 140(11): 2968–2981. DOI: 10.1093/brain/awx252
25. Ray N.J., Jenkinson N., Wang S. et al. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Exp. Neurol.* 2008; 213(1): 108–113. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.05.008
26. Quinn E.J., Blumenfeld Z., Velisar A. et al. Beta oscillations in freely moving Parkinson's subjects are attenuated during deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2015; 30(13): 1750–1758. DOI: 10.1002/mds.26376
27. Hirschmann J., Özkurt T.E., Butz M. et al. Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2011; 55(3): 1159–1168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.063
28. Chen C.C., Hsu Y.T., Chan H.L. et al. Complexity of subthalamic 13-35 Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in patients with Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2010; 224(1): 234–240. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.03.015
29. Johnson M.D., Miocinovic S., McIntyre C.C., Vitek J.L. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics.* 2008; 5(2): 294–308. DOI: 10.1016/j.nurt.2008.01.010
30. Meissner W., Leblois A., Hansel D. et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain.* 2005; 128(Pt 10): 2372–2382. DOI: 10.1093/brain/awh616
31. McIntyre C.C., Anderson R.W. Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *J. Neurochem.* 2016; 139(Suppl 1): 338–345. DOI: 10.1111/jnc.13649
32. Tai C.H., Boraud T., Bezard E. et al. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J.* 2003; 17(13): 1820–1830. DOI: 10.1096/fj.03-0163com
33. Filali M., Hutchison W.D., Palter V.N. et al. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp. Brain Res.* 2004; 156(3): 274–281. DOI: 10.1007/s00221-003-1784-y
34. Welter M.L., Houeto J.L., Bonnet A.M. et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch. Neurol.* 2004; 61(1): 89–96. DOI: 10.1001/archneur.61.1.89
35. Muthuraman M., Koirala N., Ciolac D. et al. Deep brain stimulation and L-DOPA therapy: concepts of action and clinical applications in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2018; 9: 711. DOI: 10.3389/fneur.2018.00711
36. Lee K.H., Mosier E.M., Blaha C.D. Mechanisms of action of deep brain stimulation. In: *Neuromodulation.* Elsevier; 2018: 193–210. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128053539000176>
37. Benabid A.L., Benazzous A., Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2002; 17(Suppl 3): S7–S74. DOI: 10.1002/mds.10145
38. Carron R., Chaillet A., Filipchuk A. et al. Closing the loop of deep brain stimulation. *Front. Syst. Neurosci.* 2013; 7: 112. DOI: 10.3389/fnsys.2013.00112
39. Zucker R.S., Regehr W.G. Short-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Physiol.* 2002; 64: 355–405. DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547
40. Chiken S., Nambu A. Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS? *Front. Syst. Neurosci.* 2014; 8: 33. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00033
41. Fenoy A.J., Goetz L., Chabardès S., Xia Y. Deep brain stimulation: are astrocytes a key driver behind the scene? *CNS Neurosci. Ther.* 2014; 20(3): 191–201. DOI: 10.1111/cns.12223
42. Hamilton N.B., Attwell D. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11(4): 227–238. DOI: 10.1038/nrn2803
43. DiLorenzo D.J., Jankovic J., Simpson R.K. et al. Long-term deep brain stimulation for essential tremor: 12-year clinicopathologic follow-up. *Mov. Disord.* 2010; 25(2): 232–238. DOI: 10.1002/mds.22935
44. McIntyre C.C., Hahn P.J. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiol. Dis.* 2010; 38(3): 329–337. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.09.022
45. Hashimoto T., Elder C.M., Okun M.S. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* 2003; 23(5): 1916–1923. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-05-01916.2003
46. Stefani A., Fedele E., Galati S. et al. Subthalamic stimulation activates internal pallidus: evidence from cGMP microdialysis in PD patients. *Ann. Neurol.* 2005; 57(3): 448–452. DOI: 10.1002/ana.20402
47. Montgomery E.B. Jr. Effects of GPe stimulation on human thalamic neuronal activity. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117(12): 2691–2702. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.08.011
48. Windels F., Bruet N., Poupard A. et al. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12(11): 4141–4146. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00296.x

49. Jech R, Urgosik D., Tintera J., Nebuzelský A. et al. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2001; 16(6): 1126–1132.
DOI: 10.1002/mds.1217
50. Kang G., Lowery M.M. Interaction of oscillations, and their suppression via deep brain stimulation, in a model of the cortico-basal ganglia network. *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* 2013; 21(2): 244–253.
DOI: 10.1109/TNSRE.2013.2241791
51. Jakobs M., Fomenko A., Lozano A.M., Kiening K.L. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med.* 2019; 11(4): e9575.
DOI: 10.15252/emmm.201809575
52. Tewari A., Jog R., Jog M.S. The striatum and subthalamic nucleus as independent and collaborative structures in motor control. *Front. Syst. Neurosci.* 2016; 10: 17.
DOI: 10.3389/fnsys.2016.00017
53. Lévesque J.C., Parent A. GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Mov. Disord.* 2005; 20(5): 574–584.
DOI: 10.1002/mds.20374
54. Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M., Guridi J. et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain.* 2001; 124(Pt 9): 1777–1790.
DOI: 10.1093/brain/124.9.1777
55. Hamani C., Florence G., Heinsen H. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: basic concepts and novel perspectives. *eNeuro.* 2017; 4(5): ENEURO.0140-17.2017.
DOI: 10.1523/ENEURO.0140-17.2017
56. Herrington T.M., Cheng J.J., Eskandar E.N. Mechanisms of deep brain stimulation. *J. Neurophysiol.* 2016; 115(1): 19–38.
DOI: 10.1152/jn.00281.2015.
Erratum in: *J. Neurophysiol.* 2020; 123(3): 1277.
57. Baker K.B., Lee J.Y., Mavinkurve G. et al. Somatotopic organization in the internal segment of the globus pallidus in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2010; 222(2): 219–225.
DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.12.030
58. Nickl R.C., Reich M.M., Pozzi N.G. et al. Rescuing suboptimal outcomes of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease by surgical lead revision. *Neurosurgery.* 2019; 85(2): E314–E321.
DOI: 10.1093/neuros/nyz018
59. Koirala N., Serrano L., Paschen S. et al. Mapping of subthalamic nucleus using microelectrode recordings during deep brain stimulation. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 19241.
DOI: 10.1038/s41598-020-74196-5
60. Hartmann C.J., Fliegen S., Groiss S.J. et al. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2019; 12: 1756286419838096.
DOI: 10.1177/1756286419838096
61. Kluger B.M., Foote K.D., Jacobson C.E., Okun M.S. Lessons learned from a large single center cohort of patients referred for DBS management. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17(4): 236–239.
DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.05.003
62. Reck C., Maarouf M., Wojtecki L. et al. Clinical outcome of subthalamic stimulation in Parkinson's disease is improved by intraoperative multiple trajectories microelectrode recording. *J. Neurol. Surg. A Cent. Eur. Neurosurg.* 2012; 73(6): 377–386.
DOI: 10.1055/s-0032-1326957
63. Tinkhauser G., Pogosyan A., Debove I. et al. Directional local field potentials: a tool to optimize deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2018; 33(1): 159–164.
DOI: 10.1002/mds.27215
64. Neumann W.J., Turner R.S., Blankertz B. et al. Toward electrophysiology-based intelligent adaptive deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics.* 2019; 16(1): 105–118.
DOI: 10.1007/s13311-018-00705-0
65. Blumenfeld Z., Brontë-Stewart H. High frequency deep brain stimulation and neural rhythms in Parkinson's disease. *Neuropsychol. Rev.* 2015; 25(4): 384–397.
DOI: 10.1007/s11065-015-9308-7
66. Blumenfeld Z., Koop M.M., Prieto T.E. et al. Sixty-hertz stimulation improves bradykinesia and amplifies subthalamic low-frequency oscillations. *Mov. Disord.* 2017; 32(1): 80–88.
DOI: 10.1002/mds.26837
67. Fogelson N., Kühn A.A., Silberstein P. et al. Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2005; 382(1–2): 5–9.
DOI: 10.1016/j.neulet.2005.02.050
68. Beudel M., Little S., Pogosyan A. et al. Tremor reduction by deep brain stimulation is associated with gamma power suppression in Parkinson's disease. *Neuromodulation.* 2015; 18(5): 349–354.
DOI: 10.1111/ner.12297
69. Picillo M., Lozano A.M., Kou N. et al. Programming deep brain stimulation for Parkinson's disease: the Toronto Western Hospital algorithms. *Brain Stimul.* 2016; 9(3): 425–437.
DOI: 10.1016/j.brs.2016.02.004
70. Anderson D.N., Osting B., Vorwerk J. et al. Optimized programming algorithm for cylindrical and directional deep brain stimulation electrodes. *J. Neural. Eng.* 2018; 15(2): 026005.
DOI: 10.1088/1741-2552/aaa14b
71. Reich M.M., Steigerwald F., Sawalhe A.D. et al. Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2015; 2(4): 427–432.
DOI: 10.1002/acn3.168
72. Khoo H.M., Kishima H., Hosomi K. et al. Low-frequency subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Mov. Disord.* 2014; 29(2): 270–274.
DOI: 10.1002/mds.25810
73. Su D., Chen H., Hu W. et al. Frequency-dependent effects of subthalamic deep brain stimulation on motor symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of controlled trials. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 14456.
DOI: 10.1038/s41598-018-32161-3
74. Anderson D.N., Duffley G., Vorwerk J. et al. Anodic stimulation misunderstood: preferential activation of fiber orientations with anodic waveforms in deep brain stimulation. *J. Neural. Eng.* 2019; 16(1): 016026.
DOI: 10.1088/1741-2552/aae590
75. Keane M., Deyo S., Abosch A. et al. Improved spatial targeting with directionally segmented deep brain stimulation leads for treating essential tremor. *J. Neural. Eng.* 2012; 9(4): 046005.
DOI: 10.1088/1741-2560/9/4/046005
76. Anderson C.J., Anderson D.N., Pulst S.M. et al. Neural selectivity, efficiency, and dose equivalence in deep brain stimulation through pulse width tuning and segmented electrodes. *Brain Stimul.* 2020; 13(4): 1040–1050.
DOI: 10.1016/j.brs.2020.03.017
77. Habetts J.G.V., Heijmans M., Kuijff M.L. et al. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2018; 33(12): 1834–1843.
DOI: 10.1002/mds.115
78. Little S., Pogosyan A., Neal S. et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2013; 74(3): 449–457.
DOI: 10.1002/ana.23951
79. Syrkin-Nikolau J., Koop M.M., Prieto T. et al. Subthalamic neural entropy is a feature of freezing of gait in freely moving people with Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2017; 108: 288–297.
DOI: 10.1016/j.nbd.2017.09.002
80. Golshan H.M., Hebb A.O., Hanrahan S.J. et al. A hierarchical structure for human behavior classification using STN local field potentials. *J. Neurosci. Meth.* 2018; 293: 254–263. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.10.001
81. Piña-Fuentes D., Beudel M., Little S. et al. Adaptive deep brain stimulation as advanced Parkinson's disease treatment (ADAPT study): protocol for a pseudo-randomised clinical study. *BMJ Open.* 2019; 9(6): e029652.
DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029652
82. Wallace B.A., Ashkan K., Heise C.E. et al. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain.* 2007; 130(Pt 8): 2129–2145.
DOI: 10.1093/brain/awm137
83. Ho D.X., Tan Y.C., Tan J. et al. High-frequency stimulation of the globus pallidus interna nucleus modulates GFR α 1 gene expression in the basal ganglia. *J. Clin. Neurosci.* 2014; 21(4): 657–660.
DOI: 10.1016/j.jocn.2013.05.024
84. Ashkan K., Rogers P., Bergman H., Ughratdar I. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(9): 548–554.
DOI: 10.1038/nrneuro.2017.105
85. Xie T., Bloom L., Padmanaban M. et al. Long-term effect of low frequency stimulation of STN on dysphagia, freezing of gait and other motor symptoms in PD. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018; 89(9): 989–994.
DOI: 10.1136/jnnp-2018-318060

Информация об авторах

Бриль Екатерина Витальевна — к.м.н., доцент, каф. неврологии ГБОУ ДПО РМАНПО; руководитель Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Белова Елена Михайловна — к.б.н., в.н.с., ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8179-5807>

Седов Алексей Сергеевич — к.б.н., с.н.с., ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3885-2578>

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

Поддубская Анна Андреевна — врач-невролог группы функциональной нейрохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5776-3442>

Федорова Наталья Владимировна — д.м.н., профессор каф. неврологии ГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2168-2138>

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

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

Вклад авторов. *Бриль Е.В.* — создание концепции статьи, идея структурирования всех данных, посвященных механизмам нейростимуляции, написание текста, работа с литературными источниками; *Белова Е.М.* — правка и написание части текста с точки зрения физики и физических показателей и понятий; *Седов А.С.* — правка и написание части текста с точки зрения физики и физических показателей и понятий; *Гамалея А.А.* — работа с рисунками, работа с текстом; *Поддубская А.А.* — работа со списком литературы, работа с рисунками; *Федорова Н.В.* — руководство и координация работы с точки зрения неврологических аспектов; *Томский А.А.* — руководство и координация работы с точки зрения нейрохирургических аспектов.

Information about the authors

Ekaterina V. Bril — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia; Head, Movement disorders department, Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Elena M. Belova — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Semenov Institute of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8179-5807>

Aleksey S. Sedov — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Semenov Institute of Chemical Physics Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3885-2578>

Anna A. Gamaleya — neurologist, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6412-8148>

Anna A. Poddubskaya — neurologist, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5776-3442>

Natalia V. Fedorova — D. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2168-2138>

Aleksey A. Tomskiy — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Department of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Aleksey A. Tomskiy — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Department of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Author contribution. *Bril E.V.* — created the paper concept and the idea of structuring all data on the mechanisms of neurostimulation, writing the manuscript, working with the literature; *Belova E.M.* — editing and writing part of the manuscript from the point of view of physics and physical parameters and concepts; *Sedov A.S.* — editing and writing part of the manuscript from the point of view of physics and physical parameters and concepts; *Gamaleya A.A.* — artwork, text; *Poddubskaya A.A.* — reference list, artwork; *Fedorova N.V.* — management and coordination of the work from the point of view of the neurological aspects; *Tomsky A.A.* — management and coordination of the work from the point of view of the neurosurgical aspects.



Гибридная реваскуляризация: стентирование рестеноза внутренней сонной артерии слева в сочетании со стентированием передней нисходящей артерии и каротидной эндартерэктомией справа

А.Н. Казанцев¹, С.А. Джафарова², Д.Б. Цороева², А.В. Коротких³, Р.А. Виноградов⁴, В.Н. Кравчук^{2,5}, Д.В. Шматов⁶, К.П. Черных¹

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

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

³Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», Благовещенск, Россия;

⁴ГБУЗ «Научно-исследовательский институт Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского», Краснодар, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Представлено формирование рестеноза внутренней сонной артерии спустя 5 лет после эверсионной каротидной эндартерэктомии, прогрессирование стеноза в контралатеральной внутренней сонной артерии и коронарного атеросклероза с визуализацией гемодинамически значимого стеноза передней нисходящей артерии. Продемонстрирована эффективность гибридной реваскуляризации в объёме: каротидная ангиопластика со стентированием рестеноза внутренней сонной артерии слева + чрескожное коронарное вмешательство на передней нисходящей артерии + каротидная эндартерэктомия справа. Обоснованы выбор в пользу данных видов реконструкции и этапности вмешательств. Сделано заключение об эффективности и безопасности реализованной стратегии лечения.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия; каротидная ангиопластика со стентированием; стентирование внутренней сонной артерии; рестеноз; чрескожное коронарное вмешательство; гибридная реваскуляризация; сочетанная патология

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. СПб ГБУЗ «Александровская больница». E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru. Казанцев А.Н.

Для цитирования: Казанцев А.Н., Джафарова С.А., Цороева Д.Б., Коротких А.В., Виноградов Р.А., Кравчук В.Н., Шматов Д.В., Черных К.П. Гибридная реваскуляризация: стентирование рестеноза внутренней сонной артерии слева в сочетании со стентированием передней нисходящей артерии и каротидной эндартерэктомией справа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 100–105.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.11>

Поступила 23.01.2021 / Одобрена после рецензирования 24.02.2021 / Принята в печать 25.02.2022

Hybrid revascularization: stenting of left internal carotid artery after restenosis, combined with left anterior descending artery stenting and right carotid endarterectomy

Anton N. Kazantsev¹, Syuydyu A. Dzhafarova², Dali B. Tsoroyeva², Alexander V. Korotkikh³, Roman A. Vinogradov⁴, Vyacheslav N. Kravchuk^{2,5}, Dmitry V. Shmatov⁶, Konstantin P. Chernykh¹

¹City Alexander Hospital, St. Petersburg, Russia;
²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;
³Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;
⁴Regional Clinical Hospital No. 1 named after professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia;
⁵S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;
⁶St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Abstract

We present a description of internal carotid artery restenosis five years after eversion carotid endarterectomy, progression of contralateral internal carotid artery stenosis and coronary atherosclerosis with imaging of haemodynamically significant stenosis of the anterior descending artery. The efficacy of hybrid revascularization is demonstrated: carotid angioplasty with stenting of the left internal carotid artery stenosis + percutaneous coronary intervention for the anterior descending artery + left carotid endarterectomy. We explain the choice of these types of reconstruction and staging of the intervention. We make a conclusion regarding the effectiveness and safety of the implemented treatment strategy.

Keywords: carotid endarterectomy, carotid angioplasty and stenting; internal carotid artery stenting; restenosis; percutaneous coronary intervention; hybrid coronary revascularization; combined pathology

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, Russia, St. Petersburg, Solidarnosti prospekt, 4. City Alexander Hospital. E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru. Kazantsev A.N.

For citation: Kazantsev A.N., Dzharfarova S.A., Tsoroyeva D.B., Korotkikh A.V., Vinogradov R.A., Kravchuk V.N., Shmatov D.V., Chernykh K.P. Hybrid revascularization: stenting of left internal carotid artery after restenosis, combined with left anterior descending artery stenting and right carotid endarterectomy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 100–105. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.11>

Received 23.01.2021 / Approved after peer review 24.02.2021 / Accepted 25.02.2022

Введение

Сочетанное поражение каротидных и коронарных артерий всегда вызывало особый интерес сосудистых хирургов, нейрохирургов, кардиологов, неврологов ввиду отсутствия единого подхода к выбору стратегии реваскуляризации [1–3]. С одной стороны, первоэтапное вмешательство на внутренней сонной артерии (ВСА) повышает риски развития инфаркта миокарда [4, 5]. Однако при обратном порядке реконструкций возрастает вероятность острого нарушения мозгового кровообращения [6, 7]. В ситуации возможного симультанного вмешательства, казалось бы, полная реваскуляризация обоих бассейнов должна сводить на нет все опасения по поводу возможных ишемических осложнений. Однако травматичность столь масштабной стратегии лечения не всегда приводит к успешному исходу операции [8, 9].

На этом фоне отечественные и зарубежные рекомендации не дают окончательного ответа на вопрос, какая стратегия предпочтительна [10–12]. По основным положениям, выбор тактики должен осуществляться только мультидисциплинарным консилиумом, на основе стратификации риска неблагоприятных событий и опыта учреждения [10–12]. При этом, рассматривая возможность открытых операций (коронарное шунтирование и каротидная эндартерэктомия — КЭЭ) в различной последовательности, опускается важность гибридных технологий [13–15]. Эндovasкулярные методики коррекции в последние годы продемонстрировали высокий потенциал и безопасность, часто не уступаая «золотым стандартам» хирургии [14, 16, 17]. Тем не менее, недостаточность исследований, направленных на изучение исходов реваскуляризации миокарда в сочетании с билате-

ральными стенозами ВСА, с применением интервенционных и открытых реконструктивных подходов в гибридном формате, создаёт дополнительный интерес к изучению этой области ангиологии.

В рамках настоящей статьи продемонстрирован успешный исход гибридного вмешательства в объёме каротидной ангиопластики со стентированием рестеноза ВСА слева и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) передней нисходящей артерии (ПНА) + КЭЭ справа.

Клинический пример

Пациент А., 68 лет, мужчина. В 2015 г. поступил в неврологическое отделение ГБУЗ «Городская Александровская больница» с клиникой транзиторной ишемической атаки в вертебробазиллярном бассейне. При обследовании по данным мультиспиральной компьютерной томографии с ангиографией у больного визуализирован 80% стеноз левой ВСА (рис. 1).

По данным коронарографии гемодинамически значимых поражений не обнаружено. Мультидисциплинарным консилиумом (сердечно-сосудистый хирург, эндovasкулярный хирург, нейрохирург, кардиолог, невролог, реаниматолог-анестезиолог) принято решение о проведении эверсионной КЭЭ слева через 1 мес после манифестации настоящего неврологического дефицита. Операция была выполнена в установленный срок. Время пережатия ВСА составило 23 мин. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент был выписан из стационара на 7-е сутки после вмешательства. В дальнейшем контакт с больным был потерян.



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией брахиоцефальных артерий: 1 — 80% стеноз левой ВСА.

Fig. 1. Multispiral computed tomography and brachiocephalic angiography: 1 — 80% left ICA stenosis.



Рис. 2. Ангиография левой ВСА: 1 — 80% рестеноз.

Fig. 2. Left ICA angiography — 80% restenosis.



Рис. 3. Ангиография правой ВСА: 1 — 97% стеноз.

Fig. 3. Right ICA angiography — 97% restenosis.



Рис. 4. Коронарография: 1 — 90% стеноз передней нисходящей артерии.

Fig. 4. Coronary angiography: 1 — 90% stenosis of the left anterior descending artery.

В 2020 г. пациент обратился к кардиологу с жалобами на боли в области сердца при физической нагрузке. По данным скринингового цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и дальнейшей их ангиографии визуализирован 80% рестеноз ВСА слева (рис. 2), 97% стеноз (субокклюзия) ВСА справа (рис. 3). По результатам коронарографии диагностирован 90% стеноз ПНА (рис. 4).

Неврологический осмотр: сознание ясное, реакции адекватны, ориентировка сохранена. Движения глаз в полном объеме, нистагма нет. Зрачки D = S, фотореакции (прямая и содружественная) живые, конвергенция достаточная. Чувствительность на лице не изменена. Лицо симметрично в покое и при мимических движениях. Язык по средней линии, подвижен. Глоточные рефлексы сохранены. Глотание и фонация в норме. Сила –5 баллов. Рефлексы с трёхглавой мышцы плеча D = S, двуглавой мышцы плеча D = S, карпорадиальные рефлексы D = S живые; коленные D = S, ахилловы D = S живые. Патологических рефлексов нет. Тонус мышц в норме D = S. Чувствительность: не нарушена. Менингеальные знаки отрицательные. Координаторные пробы без интенции и мимопопадания. В позе Ромберга устойчивость не нарушена.

Выставлен диагноз: мультифокальный атеросклероз. КЭЭ слева от 2015 г., стеноз ВСА справа, рестеноз ВСА слева 80%. Хроническая ишемия головного мозга II степени. Вестибуло-атактический синдром. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия II функциональный класс. Хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс I. Гипертоническая болезнь III, риск 4. Дислипидемия.

Ввиду наличия высокого риска развития ишемических событий в миокарде и головном мозге на фоне субокклюзии ПНА, субокклюзии правой ВСА и гемодинамически значимого рестеноза левой ВСА мультидисциплинарным консилиумом (в прежнем составе) принято решение о выполнении гибридного вмешательства в объеме: стентирования рестеноза ВСА слева, ЧКВ ПНА в сочетании с классической КЭЭ справа.



Рис. 5. Стентирование передней нисходящей артерии: 1 — установленный стент.

Fig. 5. Left anterior descending artery stenting: 1 — installed stent.



Рис. 6. Каротидная ангиопластика со стентированием левой ВСА: 1 — установленный стент.

Fig. 6. Carotid angioplasty with left ICA stenosis: 1 — installed stent.

Перед вмешательством больной получил нагрузочную дозу клопидогреля (300 мг). Первым этапом в эндоваскулярной операционной выполнялось ЧКВ ПНА. Введено 10 тыс. ЕД гепарина внутриаартериально. Через трансфеморальный доступ справа (интродьюсер 6F, катетер 6F) был установлен стент с лекарственным покрытием «Endeavor Resolut» («Medtronic», США) (рис. 5). Далее через тот же доступ (катетер 6F) с использованием дистальной защиты («Filter Wire EZ», «Boston Scientific Corporation») проведена каротидная ангиопластика со стентированием левой ВСА, установлен стент «RX Acculink» («Abbot Vascular») (рис. 6). После завершения процедуры больной был транспортирован в сосудистую операционную. Время между ангиопластикой и началом КЭЭ составило 30 мин. Под эндотрахеальным наркозом (введено дополнительно 5 тыс. ЕД перед пережатием ВСА) выполнена классическая КЭЭ справа с пластикой зоны реконструкции заплатой из диэпоксипроцессированного ксеноперикарда. Время пережатия артерий составило 25 мин. Послеоперационный период протекал без особенностей. Клиника стенокардии не рецидивировала. По данным цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий признаков рестеноза, увеличения скоростных показателей в ВСА с 2 сторон не определяется. Пациент выписан на 7-е сутки после операции в удовлет-

ворительном состоянии. Рекомендован приём двойной дезагрегантной терапии (клопидогрель 75 мг + ацетилсалициловая кислота 125 мг).

Обсуждение

Настоящий клинический пример продемонстрировал безопасность и эффективность гибридного подхода реваскуляризации головного мозга и миокарда. Реализация интервенционной коррекции рестеноза ВСА позволила избежать такие нежелательные последствия эверсионной КЭЭ, как нейропатия подъязычного нерва, языкоглоточного нерва, парез гортани. В дополнение к этому, из-за контралатеральной субокклюзии возрасала необходимость в установке временного шунта при вероятном открытом вмешательстве [18]. Данная процедура может сопровождаться развитием дистальной эмболии, новых острых нарушений мозгового кровообращения или немых инсультов [19]. Таким образом, каротидная ангиопластика со стентированием рестеноза ВСА стала наиболее оправданным методом реваскуляризации. На этом фоне необходимо отметить, что выбор в пользу КЭЭ справа был сделан ввиду кальциноза атеросклеротической бляшки в ВСА (рис. 7), признаков нестабильности, протяжённого поражения, что создавало неблагоприятный прогноз для реализации эндоваскулярной коррекции [20, 21]. Указанные особенности морфологии стали основным показанием для выбора классической техники коррекции, поскольку эверсионная методика является менее предпочтительной в силу невозможности достаточной визуализации дистальных сегментов общей сонной артерии и ВСА [20].

Стоит отметить необходимость в неотложном ЧКВ у данного пациента. Субокклюзия ПНА, нарастание клиники стенокардии вызывали опасения в проведении отдельных этапных вмешательств [22]. Известно, что КЭЭ всегда сопровождается искусственной гипертензией во время пережатия ВСА. Этот шаг обеспечивает достаточную компенсацию церебральной гемодинамики при наличии замкнутого виллизиева круга и отсутствии контралатеральной окклюзии/субокклюзии [12, 14, 15]. Однако в условиях значимого

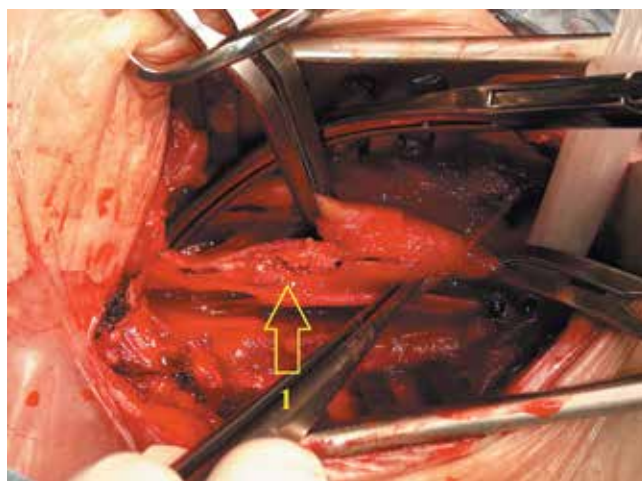


Рис. 7. Продольная артериотомия ВСА: 1 — выраженный кальциноз атеросклеротической бляшки в просвете ВСА.

Fig. 7. ICA longitudinal arteriotomy: 1 — significant calcification of the atherosclerotic plaque in the ICA lumen.

поражения ПНА нестабильная гемодинамика может стать одним из ключевых факторов ишемического повреждения миокарда [1, 3–5]. В рамках настоящего гибридного подхода ЧКВ не только стало одним из главных звеньев цепочки вмешательства, но и было выполнено на первом этапе.

Следует подчеркнуть, что настоящий клинический пример демонстрирует высокую эффективность и безопасность выбранной тактики лечения, поскольку при ней исключены несколько открытых операций. Применение интервенционных технологий позволило избежать проведения коронарного шунтирования и билатеральной реконструкции ВСА, а также рисков, которые могли бы сопровождать пациента при выборе этапной стратегии, а не симультанной [7, 8, 23]. Открытая сосудистая хирургия не уходит на второй план и при невозможности эндоваскулярной коррекции (из-за технических или анатомических неудобств) становится единственно возможным вариантом успешной реконструкции.

Таким образом, при выборе оптимальной тактики лечения больных с симультанным атеросклеротическим пораже-

ем коронарных и каротидных артерий должны учитываться возможные варианты как открытых, так и гибридных способов коррекции. Широкий арсенал хирургических и интервенционных технологий создаёт условия для персонализированного подбора наиболее подходящего варианта реваскуляризации. Поэтому учреждение, нацеленное на лечение пациентов со стенозами ВСА и коронарных артерий, должно обладать полным спектром современных методов, не отдавая осознанного предпочтения в пользу открытой или эндоваскулярной реваскуляризации.

Заключение

Продемонстрирована возможность безопасной полной реваскуляризации головного мозга и миокарда с применением гибридного подхода. Представленные методы коррекции показали свою эффективность в достижении успешного исхода госпитализации у сложного для курации пациента. Доказана важность гибридной хирургии в лечении больных с симультанным атеросклеротическим поражением ВСА и коронарных артерий.

Список источников / References

1. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Галаяудинов Д.М. и др. Непосредственные результаты одномоментной операции коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017; 10(6): 4–8.
2. 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.
3. Kazantsev A.N., Tarasov R.S., Chernykh K.P. et al. 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. (In Russ.) DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-109-118
4. Гордеев М.Л., Бендов Д.В., Гневашев А.С. и др. Десятилетний опыт сочетанных операций на коронарных и брахиоцефальных артериях. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 57(6): 18–25.
5. Gordeev M.L., Bendov D.V., Gnevashev A.S. et al. Ten years of experience in combined operations on the coronary and brachiocephalic arteries. *Grudnaya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2015; 57(6): 18–25. (In Russ.)
6. Manthey S., Spears J., Goldberg S. Coexisting coronary and carotid artery disease — which technique and in which order? Case report and review of literature. *Clin. Med. Insights Cardiol*. 2020; 14: 1179546820951797. DOI: 10.1177/1179546820951797
7. Williams Z., Olivere L.A., Gilmore B. et al. Safety and feasibility of simultaneous transcatheter revascularization with flow reversal and coronary artery bypass grafting for concomitant carotid artery stenosis and coronary artery disease. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2020; 54(5): 395–399. DOI: 10.1177/1538574420918971.
8. Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Баяндин М.С. и др. Госпитальные результаты стентирования сонных артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020; 13(3): 224–229.
9. Kazantsev A.N., Burkov N.N., Bayandin M.S. et al. Hospital results of carotid artery stenting in patients with multifocal atherosclerosis. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2020; 13(3): 224–229. DOI: 10.17116/kardio202013031224
10. Wang L.J., Mohebbali J., Goodney P.P. et al. The effect of clinical coronary disease severity on outcomes of carotid endarterectomy with and without combined coronary bypass. *J. Vasc. Surg.* 2020; 71(2): 546–552. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.03.074
11. Xiang B., Luo X., Yang Y. et al. Midterm results of coronary artery bypass graft surgery after synchronous or staged carotid revascularization. *J. Vasc. Surg.* 2019; 70(6): 1942–1949. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.02.057
12. Tzoumas A., Giannopoulos S., Charisis N. et al. Synchronous versus staged carotid artery stenting and coronary artery bypass graft for patients with con-

- comitant severe coronary and carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Vascular*. 2020; 28(6): 808–815. DOI: 10.1177/1708538120929506
10. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (8): 164–221.
11. Recommendations of the EOK / EOCX for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases 2017. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2018; (8): 164–221. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221
12. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019; (8): 151–226.
13. ESC/EACTS recommendations for myocardial revascularization 2018. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2019; (8): 151–226 (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
14. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. М.; 2013. 72 с.
15. National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease. Moscow; 2013. 72 p. (In Russ.)
16. 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.
17. 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.) DOI: 10.33529/ANGIO2020212
18. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019; 25(1): 101–107.
19. 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. (In Russ.) DOI: 10.33529/angio2019114
20. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Каротидная эндартерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одностороннего регистра. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018; 24(3): 101–108.
21. 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.)
22. Алекаян 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.
23. Alekayan B.G., Pokrovsky A.V., Karapetyan N.G. et al. Direct results of endovascular treatment in patients with combined lesions of the coronary and internal carotid arteries. *Endovaskulyarnaya khirurgiya*. 2019; 6(1): 20–26. (In Russ.) DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-1-20-26

17. Виноградов Р.А., Пыхтеев В.С., Лашевич К.А. Отдаленные результаты открытого хирургического и эндоваскулярного лечения стенозов внутренних сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; 23(4): 164–170. Vinogradov R.A., Pykhteev V.S., Lashevich K.A. Long-term results of open surgical and endovascular treatment of stenosis of the internal carotid arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2017; 23(4): 164–170. (In Russ.)

18. Кужугет Р.А., Карпенко А.А., Каменская О.В. и др. Эффективность и безопасность временного шунтирования при каротидной эндартерэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; 23(1): 117–123. Kuzhuget R.A., Karpenko A.A., Kamenskaya O.V. et al. Efficacy and safety of temporary bypass grafting in carotid endarterectomy. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2017; 23(1): 117–123. (In Russ.)

19. Виноградов Р.А., Косенков А.Н., Винокуров И.А. и др. «Немые» ишемические очаги в головном мозге после реваскуляризации брахиоцефальных артерий. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2017; 12(2): 52–54. Vinogradov R.A., Kosenkov A.N., Vinokurov I.A., et al. “Dumb” ischemic foci in the brain after revascularization of the brachiocephalic arteries. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2017; 12(2): 52–54. (In Russ.)

20. Виноградов Р.А., Попов Д.А. Особенности каротидной хирургии при сочетании критического стеноза внутренней сонной артерии и кальциноза ее устья. *Инновационная медицина Кубани*. 2017; 4(8): 65–69. Vinogradov R.A., Popov D.A. Features of carotid surgery with a combination of critical stenosis of the internal carotid artery and calcification of its mouth. *Инновационная медицина Кубани*. 2017; 4(8): 65–69. (In Russ.)

Информация об авторах

Казанцев Антон Николаевич — сердечно-сосудистый хирург, СПб ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>

Джафарова Сюйдо Арслановна — студент, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2087-7569>

Цороева Дали Беслановна — студент, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7796-8165>

Коротких Александр Владимирович — главный врач Клиники кардиохирургии ФГБОУ ВО АГМА, Благовещенск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9709-1097>

Виноградов Роман Александрович — д.м.н., доцент, зав. отделением сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия, главный сосудистый хирург Краснодарского края, <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>

Кравчук Вячеслав Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; начальник отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия <https://orcid.org/0000-0002-6337-104X>

Шматов Дмитрий Викторович — д.м.н., профессор, зам. главного врача по кардиохирургии, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1296-8161>

Черных Константин Петрович — сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия

Вклад авторов. *Казанцев А.Н.* — написание статьи, выполнение операций, разработка методологии; *Джафарова С.А., Цороева Д.Б.* — написание статьи; *Коротких А.В.* — написание статьи, разработка методологии; *Виноградов Р.А., Кравчук В.Н., Шматов Д.В.* — концепция и дизайн, руководство научно-исследовательской работой; *Черных К.П.* — написание статьи, выполнение операций, разработка методологии.

21. Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Чернявский М.А. и др. Ургентная интервенция гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии в острейшем периоде ишемического инсульта. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 24(3S): 89–97. Kazantsev A.N., Vinogradov R.A., Chernyavsky M.A. et al. Urgent intervention of hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery in the acute period of ischemic stroke. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2020; 24(3S): 89–97. (In Russ.) DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3S-89-97

22. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А. и др. Гибридные технологии при хирургическом лечении сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013; 17(1): 45–53. Chernyavsky A.M., Edensky A.G., Chernyavsky M.A. et al. Hybrid technologies in the surgical treatment of combined atherosclerotic lesions of the coronary and carotid arteries. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2013; 17(1): 45–53. (In Russ.)

23. Лысенко А.В., Аксельрод Б.А., Гришин А.В. и др. Выбор тактики оперативного вмешательства у пациентов с билатеральным поражением сонных артерий и множественным поражением коронарного русла. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018; 11(6): 71–74. Lysenko A.V., Axelrod B.A., Grishin A.V. et al. Choice of tactics for surgical intervention in patients with bilateral lesion of the carotid arteries and multiple lesions of the coronary bed. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2018; 11(6): 71–74. (In Russ.) DOI: 10.17116/kardio20181106171

Information about the authors

Anton N. Kazantsev — cardiovascular surgeon, City Alexander Hospital, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>

Syuydyu A. Dzharafarova — student, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2087-7569>

Dali B. Tsoeroeva — student, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7796-8165>

Alexander V. Korotkikh — chief physician, Clinic of Cardiac Surgery, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9709-1097>

Roman A. Vinogradov — D. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of vascular surgery, Regional Clinical Hospital No. 1 named after professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia; Chief Vascular Surgeon of the Krasnodar Territory, <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>

Vyacheslav N. Kravchuk — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of cardiovascular surgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; Head, Department of surgical treatment of coronary heart disease, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6337-104X>

Dmitry V. Shmatov — D. Sci. (Med.), Professor, Deputy chief physician for cardiac surgery, Clinic of high medical technologies named after N.I. Pirogov, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1296-8161>

Konstantin P. Chernykh — cardiovascular surgeon, City Alexander Hospital, St. Petersburg, Russia

Author contribution. *Kazantsev A.N.* — writing the manuscript, performing surgeries, developing the methodology; *Dzharafarova S.A., Tsoeroeva D.B.* — writing the manuscript; *Korotkikh A.V.* — writing the manuscript, developing the methodology; *Vinogradov R.A., Kravchuk V.N., D.V. Shmatov* — concept and design, leading the research; *Chernykh K.P.* — writing the manuscript, performing surgeries, developing the methodology.