

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 17 № 3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Гипердиагностика полирадикулонейропатии в России
- Речевые нарушения в остром периоде инсульта
- Биохимические маркеры нейродегенерации
- Выживаемость пациентов с нарушениями сознания
- Клинические маркеры неблагоприятного течения рассеянного склероза

Экспериментальная неврология

- Экспрессия Arc/Arg3.1 при болезни Альцгеймера

Научный обзор

- Травмы периферических нервов, индуцированные растяжением

Технологии

- Миография параспинальных мышц в диагностике радикулопатии L5
- Классификация микроэмболических сигналов

Клинический разбор

- Демиелинизирующие посттрансплантационные процессы в центральной нервной системе
- Опыт использования ридсиплама в Московской области

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-83204 от 12.05.2022 г.

ISSN 2075-5473 (PRINT)
ISSN 2409-2533 (ONLINE)
DOI prefix: 10.54101

Журнал открытого доступа, не берущий плату за публикацию.

Контент доступен по лицензии Commons Attribution International 4/0 CC-BY.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж не ограничен.

Журнал включен в следующие международные базы данных и информационно-справочные системы: Scopus, CrossRef, DOAJ (Directory of Open Access Journals), Science Index, RSCI (Russian Science Citation Index), Google Scholar.

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

Полные версии статей журнала доступны на сайтах:

<https://annaly-nevrologii.com/>;
<https://elibrary.ru/>; <https://cyberleninka.ru>

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН), Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ЗАО «РКИ Соверо пресс». Россия, 125315, Москва, ул. Усиевича, д. 1, п. 2, оф. 59. www.soveropress.ru

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.

РЕДАКЦИЯ:

Редакция расположена по адресу учредителя.
Руководитель редакционно-издательской группы:
О.Г. Иванова
Редактор: О.В. Устинкова
Тел.: +7(499) 740-80-79
e-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте www.annaly-nevrologii.com.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты.

Подписка в редакции и на сайте.
Подписные индексы в каталоге «Пресса России»:
11878 (на год), 29662 (на полгода).

Подписано в печать: 14.09.2023

На 1-й стр. обложки: представленный на Нейрофоруме-2023 арт-объект, символизирующий взаимодействие нервной системы и искусственного интеллекта (с. 94).

© ФГБНУ «Научный центр неврологии», 2023



Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17 № 3 2023

www.annaly-nevrologii.com

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Танашян М.М. — д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Сергеев Д.В. — к.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Александров А.В. — д.м.н., проф. (Мемфис, США)

Богданов Э.И. — д.м.н., проф. (Казань, Россия)

Габибов А.Г. — д.х.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

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

Калашникова Л.А. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Лукьянов С.А. — д.б.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Мухина И.В. — д.б.н., проф. (Нижегород, Россия)

Одинак М.М. — д.м.н., проф., член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Рейлман Р. — проф. (Мюнстер, Германия)

Ружичка Э. — проф. (Прага, Чехия)

Салмина А.Б. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

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

Серова Н.С. — д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

Скребицкий В.Г. — д.б.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

Супонева Н.А. — д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

Терновой С.К. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

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

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Боголепова И.Н. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Власов П.Н. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Иванова Г.Е. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Заялова З.А. — д.м.н., проф. (Казань, Россия)

Лихачев С.А. — д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Лядов К.В. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Манвелян О.М. — д.м.н., проф. (Ереван, Армения)

Машин В.В. — д.м.н., проф. (Ульяновск, Россия)

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф. (Уфа, Россия)

Прокопенко С.В. — д.м.н., проф. (Красноярск, Россия)

Скоромец А.А. — д.м.н., проф., академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Столяров И.Д. — д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Федин А.И. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Хаспеков Л.Г. — д.б.н. (Москва, Россия)

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Шмырев В.И. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Certificate of registration of the journal
FS77-83204

ISSN 2075-5473 (PRINT)
ISSN 2409-2533 (ONLINE)
DOI prefix: 10.54101

Publications is free of charge for all authors.

All accepted articles publish with the Creative Commons
Attribution International license (CC BY).

The peer-review journal publishes issues quarterly
(4 times a year)

INDEXATION:

- Scopus,
- CrossRef,
- DOAJ (Directory of Open Access Journals),
- RSCI (Russian Science Citation Index),
- Google Scholar

FOUNDER:

Research Center of Neurology
Russia, 125367 Moscow, Volokolamskoe schosse, 80

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.
Russia, 125315, Moscow, Usievich str., 1, p. 2, of. 59.
www.sovereignpress.ru

EDITORIAL OFFICE:

Head of the editorial and publishing group: O.G. Ivanova,
editor: O.V. Ustinkova
Russia, 125367 Moscow, Volokolamskoe schosse, 80.
Phone: +7(499) 740-80-79,
e-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru

The editors are not responsible for the content
of advertising materials.

Only articles prepared in accordance with the guidelines
are accepted for publication. The guidelines can be found
on the website www.annaly-nevrologii.com.

By sending the article to the editor, the authors accept
the terms of the public offer agreement.

Published: 14.09.2023

On the front cover: an art object presented at Neuroforum
2023 symbolizing the interaction of the nervous system and
artificial intelligence (p. 94).

© RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY, 2023



Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Volume 17 No. 3 2023

www.annaly-nevrologii.com

EDITOR-IN-CHIEF

Piradov M.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarioshkin S.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)
Tanashyan M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. member of RAS (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Sergeev D.V. – Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aleksandrov A.V. – Prof. (Memphis, USA)
Bogdanov E.I. – Prof., D. Sci. (Med.) (Kazan, Russia)
Feigin V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), For. Full member
of RAS (Auckland, New Zealand)
Gabibov A.G. – Prof., D. Sci. (Chem.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Gulevskaya T.S. – Prof., D. Sci. (Med.),
(Moscow, Russia)
Kalashnikova L.A. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia)
Luk'yanov S.A. – Prof., Full member of RAS
(Moscow, Russia)
Mukhina I.V. – Prof., D. Sci. (Biol.)
(Nizhniy Novgorod, Russia)
Odinak M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. member
of RAS (Saint Petersburg, Russia)
Pronin I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Reilmann R. – Prof., MD (Muenster, Germany)
Růžička E. – Prof., MD, DSc. (Prague, Czech Republic)
Salmina A.B. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Selikhova M.V. – D. Sci. (Med.) (Bristol, UK)
Serova N.S. – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. member
of RAS (Moscow, Russia)
Skrebtskiy V.G. – Prof., D. Sci. (Biol.), Corr. member
of RAS (Moscow, Russia)
Suponeva N.A. – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. member
of RAS (Moscow, Russia)
Ternovoy S.K. – D. Sci. (Med.), Prof., Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Yakhno N.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Zelman V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), For. member
of RAS (Los Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Bogolepova I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Chekhonin V.P. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Fedin A.I. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Gusev E.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS
(Moscow, Russia)
Ivanova G. Ye. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia)
Khaspekov L.G. – Prof., D. Sci. (Biol.)
(Moscow, Russia)
Likhachev S.A. – Prof., D. Sci. (Med.) (Minsk, Belarus)
Likhтерman L.B. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia)
Lyadov K.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Manvelyan O.M. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Yerevan, Armenia)
Mashin V.V. – Prof., D. Sci. (Med.) (Ulyanovsk, Russia)
Novikova V.V. – Prof., D. Sci. (Med.) (Ufa, Russia)
Prokopenko S.V. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Krasnoyarsk, Russia)
Shmyrev V.I. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Skoromets A.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Saint Petersburg, Russia)
Stolyarov I.D. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Saint Petersburg, Russia)
Vlasov P.N. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Zalyalova Z.A. – Prof., D. Sci. (Med.) (Kazan, Russia)

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Гипердиагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии в России 5
 Гришина Д.А., Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А., Тумилович Т.А., Синькова В.В., Пирадов М.А.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Особенности речевых нарушений у больных в остром периоде ишемического инсульта 13
 Котов С.В., Щербакова М.М., Зенина В.А., Исакова Е.В., Котов А.С.
 ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; БУЗ МО «Раменская областная больница», Московская область, Россия

Биохимические маркеры нейродегенерации при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) и болезни Альцгеймера 21
 Добрынина Л.А., Цыпуштанова М.М., Шабалина А.А., Шамтиева К.В., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Бицьева Э.Т., Бырочкина А.А., Гейнц А.А.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Трёхгодичная выживаемость и динамика уровня сознания у пациентов с последствиями тяжёлых повреждений головного мозга на амбулаторном этапе 31
 Некрасова Ю.Ю., Гречко А.В., Канарский М.М., Борисов И.В., Прадхан П., Мухин А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В.
 ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область, Россия; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Клинические маркеры неблагоприятного течения рассеянного склероза 41
 Матросова М.С., Бельская Г.Н., Брюхов В.В., Попова Е.В., Кротенкова М.В.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Экспериментальная неврология

Особенности экспрессии Arg/Arg3.1 в ткани головного мозга при обучении животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера 49
 Рязанова М.В., Аверчук А.С., Ставровская А.В., Розанова Н.А., Новикова С.В., Салмина А.Б.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Научный обзор

Патофизиологические и биомеханические основы индуцированных растяжением травм периферических нервов 57
 Каракулова Ю.В., Клояв Г.З., Муравьев С.В., Шитов И.Д., Никитин В.Н., Иванова М.Д.
 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия; ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Пермь, Россия; ООО «Йорд Тех», Пермь, Россия

Технологии

Информативность миографии параспинальных мышц в диагностике радикулопатии L5 66
 Селиверстова Е.Г., Синкин М.В., Кордонский А.Ю., Гринь А.А.
 ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Подходы к классификации микроэмболических сигналов, регистрируемых в восстановительном периоде ишемического инсульта 74
 Орлова Е.В., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г.
 ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», Москва, Россия

Клинический разбор

Демиелинизирующие процессы в центральной нервной системе, развившиеся в отдалённом посттрансплантационном периоде у реципиентов печёночного трансплантата 83
 Саленко А.А., Сюткин В.Е., Лисицкая М.Е., Кузнецов Д.В., Новрузбеков М.С.
 ФГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии», Москва, Россия

Опыт использования пероральной патогенетической терапии препаратом ридсиплам у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в Московской области 88
 Новикова Е.С.
 ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Хроника

НЕЙРОФОРУМ-2023

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy overdiagnosis in Russia 5
Grishina D.A., Suponeva N.A., Arestova A.S., Melnik E.A., Tumilovich T.A., Sinkova V.V., Piradov M.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Features of speech disorders in patients with acute ischemic stroke 13
Kotov S.V., Shcherbakova M.M., Zenina V.A., Isakova E.V., Kotov A.S.
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; Ramenskoye Regional Hospital, Moscow region, Russia

Biochemical markers of neurodegeneration in patients with cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease 21
Dobrynina L.A., Tsyushtanova M.M., Shabalina A. A., Shamtiyeva K.V., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Bitsieva E.T., Byrochkina A.A., Geints A.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Three-year survival rate and changes in the level of consciousness in outpatients after severe brain injuries 31
Nekrasova I.Yu., Grechko A.V., Kanarskii M.M., Borisov I.V., Pradhan P., Mukhin A.V., Yankevich D.S., Petrova M.V.
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow region, Russia; Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Clinical markers for unfavorable course of multiple sclerosis 41
Matrosova M.S., Belskaya G.N., Bryukhov V.V., Popova E.V., Krotenkova M.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Experimental neurology

Arc/Arg3.1 expression in the brain tissues during the learning process in Alzheimer's disease animal models 49
Ryazanova M.V., Averchuk A.S., Stavrovskaya A.V., Rozanova N.A., Novikova S.V., Salmina A.B.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Reviews

Pathophysiology and biomechanics of stretch-induced peripheral nerve injuries 57
Karakulova Yu.V., Kloyan G.Z., Muravev S.V., Shitov I.D., Nikitin V.N., Ivanova M.D.
E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia; Yord Tech, Perm, Russia

Technologies

Value of paraspinal muscle myography in diagnosing L5 radiculopathy 66
Seliverstova E.G., Sinkin M.V., Kordonskiy A.Y., Grin A.A.
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Approaches to classification of microembolic signals in patients recovering from ischemic stroke 74
Orlova E.V., Berdalin A.B., Lelyuk V.G.
Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Clinical analysis

Demyelinating CNS processes in late post-liver transplant period 83
Salienko A.A., Syutkin V.E., Lisitskaya M.E., Kuznetsov D.V., Novruzbekov M.S.
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Moscow, Russia

Oral risdiplam for specific therapy in adult patients with 5q spinal muscular atrophy in the Moscow region 88
Novikova E.S.
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Chronicle

NEUROFORUM-2023 94



Гипердиагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии в России

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, А.С. Арестова, Е.А. Мельник, Т.А. Тумилович, В.В. Синькова, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Несмотря на совершенствование критериев диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии (ХВДП), проблема верификации данного заболевания актуальна.

Цель исследования — проанализировать частоту и причины ошибочной диагностики ХВДП.

Материалы и методы. Проведён проспективный и ретроспективный анализ клинико-параклинических данных 223 пациентов, обратившихся в ФГБНУ НЦН в 2018–2022 гг. с направительным диагнозом ХВДП.

Результаты. Из 223 пациентов диагноз ХВДП был пересмотрен у 150 (67%) пациентов (медиана возраста 55,5 [43; 63] года; количество мужчин и женщин — 75 и 75; общий анамнез заболевания — 3 [1,75; 5,25] года). После уточнения окончательного диагноза пациенты были разделены на группы: с полинейропатией другого генеза ($n = 94$; 63%), с другими нервно-мышечными заболеваниями ($n = 39$; 27%), с болезнями центральной нервной системы ($n = 10$; 7%), не имеющие органического заболевания нервной системы ($n = 7$; 5%). Несоответствие критериям диагностики EAN/PNS 2021 отмечено на этапе сбора анамнеза в 65% случаев, на этапе неврологического осмотра — в 39%, при проведении электронейромиографического исследования — в 92%.

Заключение. Гипердиагностика ХВДП в России составила 67%. Наиболее часто диагноз ХВДП устанавливается пациентам с полинейропатией другого генеза. Основной причиной гипердиагностики ХВДП являлось некорректное проведение электронейромиографического исследования. Важно помнить о том, что ХВДП — это редкое заболевание с обширным дифференциально-диагностическим перечнем, верификация которого должна быть построена согласно современным критериям диагностики EAN/PNS 2021.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия; диагностика; гипердиагностика; электронейромиография

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 7-5/20 от 09.09.2020).

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, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: dgrishina82@gmail.com. Гришина Д.А.

Для цитирования: Гришина Д.А., Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А., Тумилович Т.А., Синькова В.В., Пирадов М.А. Гипердиагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(3):5–13.
DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.1>

Поступила 16.03.2023 / Принята в печать 04.04.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy Overdiagnosis in Russia

Daria A. Grishina, Natalia A. Suponeva, Alina S. Arestova, Evgenia A. Melnik, Taisiya A. Tumilovich, Victoria V. Sinkova, Mikhail A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Despite the improving diagnostic criteria for the chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), its verification is still an issue. **Objective:** to study the rate and the causes of CIDP misdiagnosis.

Materials and methods. We prospectively and retrospectively analyzed the clinical and paraclinical data of 223 patients admitted to the Research Center of Neurology from 2018 to 2022 with a CIDP referral.

Results. We revised the CIDP diagnosis in 150/223 patients (67%; median age 55.5 [43; 63] years; 75 males and 75 females; 3-year follow-up history [1.75; 5.25]). Once the definitive diagnosis was clarified, we divided the patients into the following groups: polyneuropathy of other etiology ($n = 94$; 63%), other neuromuscular disorders ($n = 39$; 27%), CNS disorders ($n = 10$; 7%), no structural NS disease ($n = 7$; 5%). Patients did not meet the 2021 EAN/PNS diagnostic criteria at the history-taking stage in 65% of cases, at the neurological examination stage in 39% of cases, and at the electroneuromyography stage in 92% of cases.

Conclusions. The rate of CIDP misdiagnosis in Russia is 67%, and most often this refers to patients with polyneuropathy of other etiologies. The main cause for the CIDP misdiagnosis was inaccurate electroneuromyography. We should bear in mind that CIDP is a rare disorder with an extensive differential diagnosis, so it should be verified according to the current 2021 EAN/PNS diagnostic criteria.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; diagnosis; misdiagnosis; electroneuromyography

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 7-5/20, September 9, 2020).

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: dgrishina82@gmail.com. Grishina D.A.

For citation: Grishina D.A., Suponeva N.A., Arestova A.S., Melnik E.A., Tumilovich T.A., Sinkova V.V., Piradov M.A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy overdiagnosis in Russia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):5–13. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.1>

Received 16.03.2023 / Accepted 04.04.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Несмотря на совершенствование критериев диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии (ХВДП), проблема верификации данного заболевания по-прежнему актуальна [1–3]. Это обусловлено рядом причин: отсутствием специфических параклинических маркеров болезни, клинической гетерогенностью, наличием форм с атипичным течением и рефрактерных к терапии глюкокортикостероидами. Осложняет ситуацию и обширный перечень нозологий, с которым необходимо дифференцировать ХВДП [4–6]. За рубежом данный вопрос активно обсуждается последние 8 лет, в США и Европе рассматриваются основные причины гипер- и гиподиагностики болезни, однако в России анализ ошибочной диагностики ХВДП не был проведён.

Цель исследования: проанализировать частоту и причины ошибочной диагностики ХВДП.

Материалы и методы

Проведён проспективный и ретроспективный анализ клинико-параклинических данных 223 пациентов, обратившихся в ФГБНУ НЦН в 2018–2022 гг. с направительным диагнозом ХВДП.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- направительный диагноз ХВДП;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- наличие противопоказаний к проведению электронейромиографического (ЭНМГ) исследования.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 7-5/20 от 09.09.2020).

Для установления окончательного диагноза данной категории пациентов проводилась дополнительная лабораторная и инструментальная диагностика в объёме, который определялся индивидуально.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Microsoft Office Excel 2016» и программного обеспечения «SPSS Statistics 23.0» («IBM»). Основными описательными статистиками были процентная доля, среднее и стандартное отклонение, минимум и максимум, медиана и квартили. Качественные данные описаны в виде частот и процентов.

Результаты

Из 223 пациентов, направленных в ФГБНУ НЦН с диагнозом ХВДП, данное заболевание было подтверждено лишь у 73 (33%) человек, остальные 150 (67%) были включены в настоящее исследование. Медиана возраста включённых в исследование пациентов составила 55,5 [43; 63] лет; количество мужчин и женщин оказалось равным (соответственно 75 и 75 человек). Анамнез заболевания до обращения в НЦН составил 3 [1,75; 5,25] года. Из 150 пациентов с ошибочно установленным диагнозом ХВДП иммуносупрессивную и/или иммуномодулирующую терапию на момент первичного обращения в ФГБНУ НЦН получали 71 (47%) человек, из них 64 (90%) — глюкокортикостероиды; 22 (31%) — внутривенный иммуноглобулин; 12 (17%) — плазмаферез; 5 (7%) — цитостатик; 27 (38%) пациентам проводилась комбинированная патогенетическая терапия. Ни в одном случае объективная оценка эффективности лечения по шкалам оценки динамики неврологических нарушений при ХВДП не проводилась.

Окончательные диагнозы пациентов

После уточнения окончательного диагноза пациенты ($n = 150$) были разделены на группы: в 1-ю группу ($n = 94$; 63%) вошли пациенты с полинейропатией (ПНП) другого генеза; во 2-ю ($n = 39$; 27%) — пациенты с другими нервными мышечными заболеваниями; в 3-ю ($n = 10$; 7%) — пациенты с болезнями ЦНС; в 4-ю ($n = 7$; 5%) — лица, не имеющие органического заболевания нервной системы.

В 1-й группе наиболее частыми окончательными диагнозами оказались парапротеинемические демиелинизирующие ПНП (из них у 11 (47%) пациентов было диагностировано лимфопротиферативное заболевание), наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления и наследственная моторно-сенсорная нейропа-

тия 1 типа, подтверждённые молекулярно-генетическим анализом (табл. 1).

Пациентам 2-й группы после обследования было верифицировано другое нервно-мышечное заболевание: у половины

из них (47%) — болезнь двигательного нейрона (у 5 пациентов — прогрессирующая мышечная атрофия, у 9 — боковой амиотрофический склероз, у 3 — спинальная мышечная атрофия, у 1 — болезнь Хираяма), у четверти (26%) — синдром конского хвоста вертеброгенного генеза (табл. 2).

Таблица 1. Спектр окончательных диагнозов в 1-й группе пациентов (n = 94)

Table 1. Definitive diagnosis in the group 1 (n = 94)

Диагноз Diagnosis	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Парапротеинемические демиелинизирующие ПНП Paraproteinemic demyelinating neuropathies	23 (25)
Наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления и наследственная моторно-сенсорная нейропатия 1-го типа Hereditary neuropathy with pressure palsies, and hereditary type I motor and sensory neuropathy	14 (15)
Аксональная наследственная моторно-сенсорная нейропатия неуточнённая Axonal motor and sensory neuropathy, NOS	11 (12)
Идиопатическая ПНП Idiopathic polyneuropathy	10 (11)
Дефицитарная ПНП Deficiency-induced polyneuropathy	10 (11)
Транстиретиновая семейная амилоидная ПНП TTR-FAP	8 (8)
Синдром Гийена–Барре Guillain–Barré syndrome	5 (5)
Диабетическая ПНП Diabetic polyneuropathy	5 (5)
Токсическая ПНП Toxic polyneuropathy	4 (4)
ПНП, ассоциированная с инфекцией Infectious polyneuropathy	2 (2)
Мультифокальная моторная нейропатия Multifocal motor neuropathy	2 (2)

Таблица 2. Спектр окончательных диагнозов во 2-й группе пациентов (n = 39)

Table 2. Definitive diagnosis in the group 2 (n = 39)

Диагноз Diagnosis	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Болезнь двигательного нейрона Motor neuron disease	18 (47)
Синдром конского хвоста на фоне стеноза позвоночного канала Cauda equina syndrome associated with the spinal stenosis	10 (26)
Нейрофиброматоз Neurofibromatosis	3 (8)
Постлучевая плексопатия пояснично-крестцового сплетения Radiation-induced lumbosacral plexopathy	2 (5)
Миастения и синдром Ламберта–Итона Lambert–Eaton myasthenic syndrome	2 (5)
Миозит с включениями Inclusion body myositis	1 (3)
Миодистрофия Беккера Becker muscular dystrophy	1 (3)
Нейролимфоматоз Neurolymphomatosis	1 (3)

Таблица 3. Спектр окончательных диагнозов в 3-й и 4-й группах

Table 3. Definitive diagnosis in the groups 3 and 4

Группа Group	Диагноз Diagnosis	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
3-я группа Group 3 (n = 10; 7%)	Миелит и энцефаломиелиты Myelitis and encephalomyelitis	3 (30)
	Подострая дегенерация спинного мозга Subacute combined degeneration	3 (30)
	Дегенеративное заболевание ЦНС Degenerative CNS disease	2 (20)
	Вертеброгенная цервикальная миелопатия Vertebrogenic cervical myelopathy	2 (20)
4 группа Group 4 (n = 7; 5%)	Соматоформное расстройство Somatic symptom disorder	4 (57)
	Конверсионное двигательное расстройство Motor conversion disorder	3 (43)

Третья и 4-я группы пациентов составили единичные случаи, после обследования которых направительный диагноз ХВДП был пересмотрен на то или иное заболевание ЦНС или соматизированное расстройство (табл. 3).

Анализ некорректной диагностики на этапе сбора анамнеза

Согласно критериям диагностики, ХВДП характеризуется прогрессированием симптоматики в течение более 8 нед, прогрессирующим или рецидивирующим течением [1]. Однако ошибки диагностики ХВДП на этапе сбора анамнеза были отмечены в 98 (65%) случаях:

- прогрессирование симптоматики < 8 нед отмечено у 10 (10%) пациентов из 98: у 5 пациентов с синдромом Гийена–Барре, у 2 — с подострым развитием дефицитарной ПНП и у 3 — с миелитом;
- многолетнее, медленно прогрессирующее течение заболевания было зафиксировано в 42 (43%) случаях из 98: у 13 пациентов с наследственной моторно-сенсорной нейропатией, у 10 — с идиопатической ПНП, у 8 — с хроническим течением ПНП дефицитарного генеза, у 5 — с дистальной симметричной преимущественно сенсорной диабетической ПНП, у 4 — с соматизированным расстройством.

Наличие сопутствующей соматической патологии и лабораторных изменений, которые оказались в итоге ассоциированными с ПНП, было проигнорировано у 30 (30%) человек: у пациентов с лимфопролиферативным заболеванием, транстиретиновой семейной амилоидной ПНП, сахарным диабетом и другими соматическими болезнями. Соответственно, не были учтены такие лабораторные отклонения, как увеличение аланин-/аспартатаминотрансферазы, дефицит витамина В12 и повышение уровня гомоцистеина, гипергликемия, панцитопения и тромбоцитоз. Отягощенный наследственный анамнез на этапе до обращения в ФГБНУ НЦН не был уточнен у 12 (12%) человек, отягощенный токсикологический анамнез был проигнорирован у 4 (4%).

Анализ некорректной диагностики на этапе неврологического осмотра

Ошибки диагностики ХВДП на этапе неврологического осмотра были отмечены более чем в трети случаев (n = 58; 39%).

Согласно критериям диагностики наиболее часто диагностируемый типичный вариант ХВДП характеризуется наличием симметричного вялого тетрапареза с вовлечением проксимальных и дистальных мышц конечностей, диффузными гипо- или арефлексией, гипотонией мышц, чувствительными нарушениями по полиневритическому типу и сенситивной атаксией. При мультифокальном варианте болезни, который выявляется на практике в 30–40% случаев ХВДП, наблюдаются асимметричные двигательные и чувствительные нарушения, характерные для множественной мононейропатии, а также преимущественное вовлечение нервов рук. Другие варианты ХВДП (дистальный, моторный, сенсорный, фокальный) диагностируются крайне редко. Не характерны для заболевания нейропатический болевой синдром и вегетативные нарушения, нарушение функции тазовых органов и симптомы поражения ЦНС [1]. Однако анализ неврологических нарушений в группе пациентов с ошибочно установленным диагнозом ХВДП выявил следующие несоответствия (табл. 4):

1. Наиболее частыми (50–100% случаев) не характерными для ХВДП симптомами, которые не были учтены неврологами при постановке диагноза, оказались: отсутствие вовлечения мышц рук или ног, гипотрофия паретичных мышц при длительности заболевания менее 3 лет, дистальный паттерн мышечной слабости, сохранность рефлексов с ахилловых сухожилий, наличие нейропатического болевого синдрома, а также отсутствие чувствительных нарушений.

2. Реже (10–40% случаев) не характерными для ХВДП нарушениями, которые не были учтены при постановке диагноза, оказались: отсутствие мышечной слабости или изолированное/избирательное вовлечение отдельных групп мышц, вегетативные нарушения, пирамидная симптоматика, сегментарный тип чувствительных нарушений и расстройства функции тазовых органов.

3. В единичных случаях (менее 10%) у пациентов с ошибочно установленным диагнозом ХВДП при осмотре выявлялись проксимальный паттерн мышечной слабости, бульбарный синдром, когнитивные нарушения, проводниковый тип чувствительных нарушений, патологическая утомляемость или феномен «вработывания» и глазодвигательные нарушения.

Таблица 4. Симптомы, не характерные для типичного варианта ХВДП
Table 4. Symptoms non-specific to the typical CIDP

Симптом Symptom	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Отсутствие вовлечения рук Upper extremities not involved	3 (30)
Гипотрофия паретичных мышц Paretic muscles hypotrophy	54 (93)
Дистальный паттерн мышечной слабости Pattern of distal weakness	51 (88)
Сохранность рефлексов с ахилловых сухожилий Preserved Achilles reflexes	43 (74)
Нейропатический болевой синдром Neuropathic pain syndrome	32 (55)
Отсутствие вовлечения ног Intact lower extremities	30 (52)
Отсутствие чувствительных нарушений No sensory deficits	28 (48)
Отсутствие мышечной слабости (пареза) No muscle weakness (paresis)	23 (39)
Изолированное вовлечение отдельных групп мышц Isolated involvement of several muscle groups	23 (39)
Вегетативные нарушения Autonomic disorders	16 (27)
Пирамидная симптоматика Pyramidal signs	12 (20)
Сегментарный тип чувствительных нарушений Segmental sensory impairment	7 (12)
Нарушение функции тазовых органов Bowel and bladder dysfunction	7 (12)
Проксимальный паттерн мышечной слабости Proximal muscle weakness	5 (9)
Булбарный синдром Bulbar palsy	4 (7)
Когнитивные нарушения Cognitive disorders	3 (5)
Проводниковый тип чувствительных нарушений Sensory conduction abnormalities	3 (5)
Патологическая утомляемость/вработывание Abnormally rapid muscle fatigue/warm-up phenomenon	2 (3)
Глазодвигательные нарушения Eye movement disorders	1 (2)

Таким образом, отсутствие мышечной слабости или дистальный паттерн её распределения, наличие гипотрофии мышц при длительности заболевания менее 3 лет, сохранность рефлексов с ахилловых сухожилий и нейропатический болевой синдром были наиболее частыми неврологическими нарушениями, не характерными для ХВДП у пациентов с ошибочно установленным диагнозом. Тот факт, что диагноз ХВДП был заподозрен у пациентов без чувствительных нарушений, с пирамидной симптоматикой и проводниковыми нарушениями чувствительности, может косвенно свидетельствовать о том, что у более чем трети пациентов неврологический статус до обращения в ФГБНУ НЦН критически не оценивался.

Анализ некорректной диагностики на этапе электронейромиографии

ЭНМГ является основным методом инструментальной диагностики ХВДП, разработаны электрофизиологические критерии данного заболевания [1]. В этой связи качеству проведения данного оператор-зависимого метода диагностики нами уделено отдельное внимание.

Из 150 пациентов исследование не было выполнено у 7 (5%). При обращении в ФГБНУ НЦН 36 (25%) из 143 пациентов предоставили только заключение ЭНМГ без основного протокола с графическим изображением кривых, что не

позволило проанализировать корректность обследования. Лишь у 12 (8%) из 107 пациентов ЭНМГ была выполнена в достаточном объёме и методически верно, что позволило проанализировать данные без проведения дополнительного уточняющего обследования. В остальных случаях ($n = 95$; 88%) при анализе протокола первичной ЭНМГ были выявлены неточности, которые не позволили подтвердить или исключить диагноз без дополнительного уточняющего обследования.

В ходе настоящего исследования нами был проведен анализ наиболее частых методических ошибок ЭНМГ (95 протоколов), приведших к неверному суждению о наличии у пациента полиневритических нарушений демиелинизирующего типа. Ни в одном протоколе не была указана нормальная температура, которая должна быть зафиксирована перед исследованием на уровне лучезапястного и голеностопного суставов и, согласно электродиагностическим критериям, не должна быть ниже 31°C. Практически в каждом проанализированном протоколе (91%) была отмечена неверная расстановка маркеров латентности моторных и сенсорных волн, что приводило к некорректному расчёту скоростей проведения. Предполагаем, что специалисты доверяют автоматической расстановке маркеров, заложенной в программе миографа, и не корректируют их вручную, что желательно делать во всех случаях. Также часто (79%) в протоколах нами фиксировалось наличие наводок и различных артефактов, искажающих результат исследования; тем не менее врач функциональной диагностики на основании такой «нечистой» записи делал заключение, которое в итоге оказывалось неверным. Более половины протоколов были подозрительны на некорректное измерение расстояния между точками стимуляции, а также недостаточную силу стимула в точках глубокого залегания исследуемого нерва, что приводило, соответственно, к неверному расчёту скорости проведения и регистрации ложных блоков проведения.

Кроме того, у каждого третьего пациента (33 из 95) обследование было проведено с недостаточным количеством исследованных нервов: были включены в протокол только нервы ног (27 случаев), не проводилась оценка параметров F-волн (19 случаев) или сенсорных потенциалов (17 случаев). В половине случаев (47 из 95) моторные волокна длинных нервов конечностей были исследованы не во всех точках стимуляции, что ограничивало верификацию демиелинизирующего типа поражения нервов. У каждого пятого пациента (23 из 143) ограничение объёма исследования (например, невыполнение дополнительно игольчатой электромиографии мышц) приводило к ошибочному определению уровня поражения периферического нейромоторного аппарата.

Таким образом, некорректное проведение и интерпретация результатов основного инструментального метода диагностики ХВДП — ЭНМГ — привели к ошибочному суждению о диагнозе в подавляющем большинстве случаев (92%).

Обсуждение

Одними из первых вопрос ошибочной диагностики ХВДП подняли J.A. Allen и соавт., опубликовав результаты своего исследования в 2015 г. [7]. Ретроспективно были проанализированы истории болезни 59 пациентов с диагнозом ХВДП. В результате всестороннего анализа данных у 47%

пациентов диагноз был пересмотрен. В перечне окончательных диагнозов оказались диабетическая ПНП (11%), боковой амиотрофический склероз (11%), фибромиалгия (11%), идиопатическая ПНП (11%) и др. Подробный анализ причин неверно установленного диагноза ХВДП показал, что у данной категории пациентов отмечена некорректная интерпретация результатов нейрофизиологического исследования (ошибочное суждение о первично демиелинизирующем характере поражения периферических нервов); у 50% пациентов с пересмотренным диагнозом отмечалось лишь незначительное повышение уровня белка в спинномозговой жидкости (до 61,4 мг/дл). Кроме того, у подавляющего числа пациентов из группы пересмотренного диагноза, получавших патогенетическую терапию, отмечалось субъективное улучшение состояния, которое не было объективизировано посредством специализированных шкал до и после лечения.

В 2018 г. J.A. Allen и соавт. опубликовали обновлённое исследование [8]. Были проанализированы клинические и электрофизиологические данные 65 пациентов, получавших внутривенный иммуноглобулин по поводу установленного диагноза ХВДП. Три специалиста по нервно-мышечным заболеваниям независимо друг от друга классифицировали случаи в соответствии с критериями EFNS/PNS как 1 — полностью соответствующие критериям ХВДП; 2 — не соответствующие ни клиническим, ни электрофизиологическим критериям ХВДП; и 3 — недостаточно информации. Данные только 7 (11%) пациентов удовлетворяли клиническим и электродиагностическим критериям ХВДП; результаты обследования остальных (89%) либо не соответствовали диагностическим критериям заболевания (49%), либо были недостаточны (неполные клинические или электрофизиологические данные) (40%). Авторы резюмировали, что соблюдение рекомендаций по диагностике и лечению ХВДП согласно установленным EFNS/PNS диагностическим критериям заболевания в общем неврологическом сообществе является неудовлетворительным.

Исследование по оценке спектра ошибочной диагностики ХВДП было проведено и M.C. Broers с коллегами, которые ретроспективно оценили данные пациентов, направленных в Медицинский центр Университета Эразма в Роттердаме в 2011–2017 гг. с диагнозом ХВДП [9]. В исследовании были включены данные 96 пациентов, диагноз был подтвержден у 65 (68%) человек и пересмотрен у 31 (32%) пациента. У данных больных впоследствии были установлены такие диагнозы, как идиопатическая ПНП (36%), диабетическая ПНП (10%), наследственная нейропатия (7%) и др. У пациентов с гипердиагностикой заболевания в 20% случаев симптоматика была асимметричной, в 48% — отсутствовала мышечная слабость в проксимальных отделах конечностей. Кроме того, в 65% случаев было выявлено несоответствие данных ЭНМГ электродиагностическим критериям ХВДП. Исследование показало, что гипердиагностика ХВДП относится к распространённому явлению, а основные диагностические трудности включают невнимания к слабости проксимальных мышц конечностей, неправильную интерпретацию результатов ЭНМГ, несоблюдение электродиагностических критериев ХВДП и игнорирование дифференциального диагноза с другими причинами ПНП.

U.J. Chaudhary и соавт. также оценили частоту и причины ошибочной диагностики ХВДП, проанализировали про-

должительность задержки постановки верного диагноза и начала патогенетического лечения [10]. Они ретроспективно оценили результаты 60 пациентов (средний возраст — 61,7 года; Ме = 24–86), обратившихся в специализированный центр по диагностике хронических дизиммунных нейропатий в 2015–2019 гг. в соответствии с критериями EFNS/PNS 2010. По совокупности результатов клинико-параclinicalического обследования 41 (68,3%) пациенту диагноз был пересмотрен. Спектр окончательных диагнозов включал наследственную нейропатию (29,6%), диабетическую ПНП (18,5%) и хроническую идиопатическую аксональную ПНП (14,8%). Некорректная интерпретация результата электрофизиологического обследования способствовала неверной диагностике ХВДП в 85% случаев. Средняя задержка установления верного диагноза в среднем составила 21,3 мес (2–132 мес). Авторы подтвердили ранее сделанные выводы по широкому распространению ошибочной диагностики ХВДП, которая обусловлена игнорированием диагностических критериев заболевания.

Наше исследование показало наличие гипердиагностики ХВДП в России, которая составила 67%, т.е. более чем каждый второй пациент с установленным диагнозом ХВДП в нашей стране может иметь альтернативный диагноз. По сравнению с проведёнными за рубежом исследованиями процент ошибочной диагностики ХВДП, полученный нами, соответствует данным U.J. Chaudhary и соавт. [10] и значительно превышает цифры, представленные J.A. Allen и соавт., M.C. Vroegts и соавт. [7–9].

Мы проанализировали соблюдение клинических и электрофизиологических критериев диагностики ХВДП EAN/PNS 2021 [1] и выявили несоответствия на каждом диагностическом этапе: на этапе сбора анамнеза (65% случаев), на этапе неврологического осмотра (39% случаев), наиболее значительные — при ЭНМГ (92% случаев).

В проведённых ранее исследованиях по неверной диагностике ХВДП разбор ошибок анамнестических данных мы не встретили. Однако мы получили интересные данные, которые свидетельствуют о том, что у каждого пятого пациента ($n = 30$) игнорируется сопутствующая соматическая патология, реже — не был уточнён наследственный и токсикологический анамнез (12 и 4 пациента соответственно). Наиболее значительным было установление диагноза ХВДП пациентам с многолетним медленно прогрессирующим течением ($n = 42$), что не характерно для типичного сценария развития рассматриваемой хронической дизиммунной нейропатии, кроме отдельных случаев стационарного течения, диагностика которых крайне затруднительна [11].

Полученный при осмотре пациентов с ошибочно установленным диагнозом ХВДП спектр не характерных для заболевания симптомов частично согласуется с данными зарубежных коллег. Так, нами также было показано отсутствие настороженности к паттерну распределения мышечной слабости — невниманию к наличию или отсутствию слабости в мышцах проксимальных отделов конечностей. При этом в нашем исследовании выявлено, что диагноз ХВДП первично устанавливался пациентам и с абсолютно не характерными для ПНП симптомами: отсутствием чувствительных нарушений, сохранными сухожильными рефлексамии, пирамидными знаками и проводниковыми нарушениями. Данный факт требует тщательного анализа, т.к. он косвенно свидетельствует о невнимательном невро-

логическом осмотре данной категории пациентов или отсутствии адекватной аналитической оценки неврологического статуса.

Некорректное проведение нейрофизиологического обследования пациентам с ошибочно установленным диагнозом ХВДП отмечено всеми авторами в ранее проведённых исследованиях и подтверждено нами [7, 9, 10, 12]. При этом, по сравнению с данными коллег, доля некорректно проведённых обследований, выявленная в нашей работе, оказалась значительно выше — 92%. Мы впервые провели доскональный разбор методических дефектов проведения ЭНМГ в нашей стране, а также выявили в каждом третьем случае факт недостаточного для верификации диагноза ХВДП объёма обследования. На наш взгляд, именно некорректный результат ЭНМГ в подавляющем большинстве случаев вводит в заблуждение клиницистов. Решение только данного вопроса (повышение квалификации специалистов функциональной диагностики, проведение обучающих семинаров) значительно улучшит ситуацию по диагностике ХВДП в нашей стране.

Спектр окончательных диагнозов у пациентов, которым ранее была установлена ХВДП, в нашем исследовании частично согласуется с ранее опубликованными данными — диагноз чаще неверно устанавливался пациентам с ПНП другого генеза. Мы показали, что самыми частыми альтернативными причинами ПНП оказались парапротеинемия (23 из 150 случаев) и наследственный генез (33 из 150 случаев). В отличие от зарубежных коллег, которые продемонстрировали в своих работах частое установление ошибочного диагноза ХВДП пациентам с диабетической и идиопатической ПНП (10–18 и 14–36% соответственно), мы получили гораздо меньший процент таких случаев — 5 и 11% соответственно.

Установление диагноза ХВДП пациентам с другим нервно-мышечным заболеванием в нашем исследовании оказалось несколько чаще по сравнению с данными зарубежных коллег — 27% случаев, тогда как в исследовании J.A. Allen и соавт. доля подобных случаев составила 22% (включая такие диагнозы, как боковой амиотрофический синдром, миозит с включениями, плексопатию, спинальную амиотрофию) [7], в работе M.C. Vroegts и соавт. — 6% [9].

Как и в работе J.A. Allen и соавт. [7], мы выявили наличие единичных случаев ошибочной диагностики ХВДП у пациентов с болезнями ЦНС и психогенными нарушениями (7 и 5% соответственно). В подобных ситуациях причиной неверно установленного диагноза можно считать ошибочную интерпретацию клинических и нейрофизиологических данных.

Нами было показано, что 47% пациентов (71 из 150), обратившихся в ФГБНУ НЦН с направительным диагнозом ХВДП, который в дальнейшем был пересмотрен, уже получили патогенетическую терапию. При этом ни в одном случае объективной оценки эффективности лечения проведено не было. Подобный факт подчеркнули в своей работе и J.A. Allen и соавт. [7]. При этом использование специализированных шкал для объективной оценки эффективности патогенетического лечения рекомендуется в диагностических критериях ХВДП, некоторые из них в нашей стране валидированы на русском языке и должны использоваться в практике [13].

Заключение

Лишь у каждого третьего пациента с направительным диагнозом ХВДП заболевание в ФГБНУ НЦН было подтверждено. Основной причиной гипердиагностики ХВДП, которая составила 67%, являлось некорректное проведение ЭНМГ в подавляющем большинстве случаев (92%).

Список источников / References

1. Van den Bergh P.Y.K., van Doorn P.A., Hadden R.D.M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2021;26(3): 242–268. DOI: 10.1111/jns.12455
2. Hughes R.A.C. Defining chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy subtypes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019;90(9):963. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321250
3. Ризванова А.С., Мельник Е.А., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Синдром Льюиса—Самнера: анализ случаев атипичного дебюта с первичного асимметричного поражения нервов ног. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021;(3):79–88. Rizvanova A.S., Mel'nik E.A., Grishina D.A., Suponeva N.A. Lewis—Sumner syndrome: analysis of atypical onset with primary asymmetric lesions of lower limb nerves. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2021;(3):79–88. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-79-88
4. Gorson K.C., Gooch C.L. The (mis) diagnosis of CIDP: the high price of missing the mark. *Neurology.* 2015;85(6):488–489. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001838
5. Eftimov F., Lucke I.M., Querol L.A. et al. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain.* 2020;143(11):3214–3224. DOI: 10.1093/brain/awaa265
6. Kwak S., Boudier-Reveret M., Cho H.K., Chang M.C. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy misdiagnosed as carpal tunnel syndrome: a case report. *J. Int. Med. Res.* 2021;49(3):0300060521998896. DOI: 10.1177/0300060521998896
7. Allen J.A., Lewis R.A. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology.* 2015;85(6):498–504. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001833

Информация об авторах

Гришина Дарья Александровна — к.м.н., руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
Арестова Алина Сафовна — к.м.н., врач-невролог Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>
Мельник Евгения Александровна — к.м.н., врач-невролог Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>
Тумилович Таисия Александровна — аспирант, врач-невролог Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9538-9690>
Синькова Виктория Викторовна — аспирант, врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2285-2725>
Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Вклад авторов. Гришина Д.А. — сбор и анализ материалов, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Супонева Н.А., Пирадов М.А. — научное руководство исследованием, редактирование текста рукописи; Арестова А.С., Мельник Е.А., Тумилович Т.А., Синькова В.В. — сбор и анализ материалов, обзор публикаций по теме статьи.

Важно помнить о том, что ХВДП — это редкое, орфанное заболевание; это диагноз «исключения» с обширным дифференциально-диагностическим перечнем; диагноз, верификация которого должна быть построена согласно современным критериям диагностики EAN/PNS 2021, а эффект патогенетической терапии должен оцениваться объективно с использованием специализированных шкал.

8. Allen J.A., Gorson K.C., Gelinas D. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav.* 2018;8(3):e00932. DOI: 10.1002/brb3.932
9. Broers M.C., Bunschoten C., Drenthen J. et al. Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur. J. Neurol.* 2021;28(6):2065–2073. DOI: 10.1111/ene.14796
10. Chaudhary U.J., Rajabally Y.A. Underdiagnosis and diagnostic delay in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neurol.* 2021;268(4):1366–1373. DOI: 10.1007/s00415-020-10287-7
11. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Ризванова А.С. Стационарное течение атипичных форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение за 8 пациентами без проведения патогенетической терапии. *Нервно-мышечные болезни.* 2020;10(2):22–30. Grishina D.A., Suponeva N.A., Rizvanova A.S. Atypical variants of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with benign course: a clinical observation for 8 patients without pathogenic therapy. *Neuromuscular Diseases.* 2020;10(2):22–30. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-2-22-30
12. Allen J.A., Ney J., Lewis R.A. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. *Muscle Nerve.* 2018;57(4):542–549. DOI: 10.1002/mus.25997
13. Арестова А.С., Мельник Е.А., Зайцев А.Б. и др. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(4):26–33. Arestova A.S., Melnik E.A., Zaytsev A.B. et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment of disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia. *Neuromuscular Diseases.* 2021;11(4):26–33. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33

Information about the authors

Daria A. Grishina — Cand. Sci. (Med.), Head, Center for Peripheral Nervous System Disorders, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
Natalia A. Suponeva — D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Director, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
Alina S. Arestova — Cand. Sci. (Med.), Center for Peripheral Nervous System Disorders, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>
Evgenia A. Melnik — Cand. Sci. (Med.), Center for Peripheral Nervous System Disorders, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>
Taisiya A. Tumilovich — postgraduate student, neurologist, Center for Peripheral Nervous System Disorders, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9538-9690>
Victoria V. Sinkova — postgraduate student, radiologist, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2285-2725>
Mikhail A. Piradov — D. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Author contribution. Grishina D.A. — collection and analysis of materials, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; Suponeva N.A., Piradov M.A. — scientific management of the research, editing the text of the manuscript; Arestova A.S., Melnik E.A., Tumilovich T.A., Sinkova V.V. — collection, analysis and interpretation of data.



Особенности речевых нарушений у больных в остром периоде ишемического инсульта

С.В. Котов¹, М.М. Щербакова¹, В.А. Зенина^{1,2}, Е.В. Исакова¹, А.С. Котов¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²БУЗ МО «Раменская областная больница», Московская область, Россия

Аннотация

Введение. Различные речевые нарушения, приводящие к нарушению коммуникации, регистрируются у 30–50% выживших после ишемического инсульта (ИИ). Традиционно наибольшее внимание уделяется афазии, но спектр речевых расстройств значительно шире и включает дизартрию, дисфонию изолированную или в сочетании с дизартрией и/или дисфагией, нарушения темпо-ритмической речевой организации, неспецифические речевые нарушения, обусловленные тяжестью состояния и когнитивным дефектом.

Цель исследования: изучение спектра и особенностей речевых нарушений у больных в остром периоде ИИ.

Материалы и методы. Обследованы 69 праворуких пациентов в остром периоде ИИ с лёгким и среднетяжёлым течением инсульта, оценка по шкале NIHSS 4–12 баллов. Пациенты включались в исследование на 1–7-е сутки заболевания.

Результаты. В результате обследования 69 праворуких пациентов в остром периоде ИИ у 27 (39,1%) была выявлена афазия, у 21 (30,4%) — дизартрия, у 17 (24,6%) — дисфония (изолированно или в сочетании с дизартрией), у 19 (27,5%) — темпо-ритмические речевые нарушения (брадилалия — у 17, тахилалия — у 2). Дополнительно к речевым расстройствам у 30 (43,5%) пациентов выявлена дисфагия, как в изолированной форме, так и в сочетании с дизартрией. При первичном обследовании пациентов в острейшем периоде инсульта (1–7-е сутки) нарушения речевого мышления проявлялись в виде тотальной или грубой сенсомоторной афазии, при этом была отмечена выраженная положительная динамика восстановления речи на фоне релаксирующих речь логопедических занятий. Наибольшему регрессу подвергся один из компонентов речевого расстройства, в результате чего к концу острейшего периода у пациента формировалась одна из форм корковых афазий переднего или заднего типа, а степень тяжести афатического расстройства снижалась до среднетяжёлой или лёгкой.

Заключение. Быстрый регресс афатических нарушений под воздействием логопедических занятий, направленных на релаксацию речи, позволяет предположить, что в основе грубых речевых нарушений в остром периоде ИИ лежит очаговый и коннективный диализ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; острый период; афазия; дизартрия; логопедические занятия

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 18 от 09.12.2021).

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

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

Адрес для корреспонденции: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 10. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: kotovsv@yandex.ru. Котов С.В.

Для цитирования: Котов С.В., Щербакова М.М., Зенина В.А., Исакова Е.В., Котов А.С. Особенности речевых нарушений у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(3):13–20.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.2>

Поступила 23.12.2022 / Принята в печать 08.02.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Features of Speech Disorders in Patients With Acute Ischemic Stroke

Sergey V. Kotov¹, Maria M. Shcherbakova¹, Valentina A. Zenina^{1,2}, Elena V. Isakova¹, Alexey S. Kotov¹

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

²Ramenskoye Regional Hospital, Moscow region, Russia

Abstract

Introduction. Various speech disorders that lead to impaired communication occur in 30–50% of ischemic stroke (IS) survivors. Although most attention is traditionally paid to aphasia, speech disorders also include the following: dysarthria, dysphonia (isolated or in combination with dysarthria and/or dysphagia), fluency disorders, and non-specific speech disorders associated with the severity of condition and a cognitive disorder.

Objective: to study the variety of speech disorders and their features in patients with acute IS.

Materials and methods. We examined 69 right-handed patients with mild-to-moderate acute IS and NIHSS score of 4–12. The patients were enrolled in the study on days 1–7 of the IS.

Results. We found aphasia in 27/69 patients (39.1%), dysarthria in 21/69 patients (30.4%), dysphonia (isolated or in combination with dysarthria) in 17/69 patients (24.6%), fluency disorders in 19/69 patients (27.5%); 2 patients with tachylalia and 17 patients with bradyllalia. In addition, 30 patients (43.5%) had dysphagia (isolated or in combination with dysarthria). At the initial examination, patients admitted within the 1–7 days of the acute IS onset presented with global or severe sensory and motor aphasia. At the same time, we discovered a pronounced positive dynamics in speech recovery thanks to speech therapy sessions. A significant remission in a speech disorder component led to the development of cortical aphasia affecting either anterior or posterior language areas at the end of the most acute IS period, while aphasia severity reduced to mild or moderate.

Conclusions. A fast reduction in aphasic disorders due to the speech therapy sessions suggests that the focal and connectional diaschisis are the basis for the severe speech disorders.

Keywords: ischemic stroke; aphasia; dysarthria; speech therapy sessions

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (protocol No. 18, December 9, 2021).

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

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

For correspondence: 129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2, build. 10. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: kotovsv@yandex.ru. Kotov S.V.

For citation: Kotov S.V., Shcherbakova M.M., Zenina V.A., Isakova E.V., Kotov A.S. Features of speech disorders in patients with acute ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):13–20. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.2>

Received 23.12.2022 / Accepted 08.02.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Среди всех форм острых нарушений мозгового кровообращения ишемический инсульт (ИИ) был и остаётся одной из ведущих причин инвалидизации и смертности в мире, при этом число смертей, вызванных ИИ, снижается, а лиц, переживших ИИ и живущих с различными его последствиями, — увеличивается [1, 2]. Внезапно возникающее нарушение речи наряду с двигательными, сенсорными, координаторными расстройствами считается одним из типичных признаков острого нарушения мозгового кровообращения [3]. Различные речевые нарушения, приводящие к нарушению коммуникации, регистрируются у 30–50% выживших после ИИ. Традиционно наибольшее внимание уделяется нарушениям речевого мышления — афазии, при этом оценка выраженности и различные методы помощи таким больным реализуются в восстановительном периоде ИИ, иногда спустя месяцы и даже годы после цереброваскулярной катастрофы [4, 5].

Среди неафатических речевых нарушений, развивающихся у больных с ИИ, наиболее частым является двигательное речевое нарушение — дизартрия (40–50% больных с ИИ) [6]. Однако спектр речевых расстройств значительно шире, следует упомянуть дисфонию — как изолированную, так и в сочетании с дизартрией и/или дисфагией; темпоритмические речевые нарушения (ТРРН) — полтерн, брадилалия, тахилалия; неспецифические речевые нарушения, обусловленные тяжестью цереброваскулярной катастрофы и когнитивным дефицитом.

Отмечено, что наличие речевых нарушений оказывает ощутимое бремя на пациентов после инсульта, у таких пациентов наблюдаются большие показатели смертности, больший риск коморбидной патологии, ниже уровень социального общения и ресоциализации, меньше возможностей восстановить трудоспособность, втрое выше риск возникновения депрессии, чем у лиц без речевых нарушений [7, 8]. Оценка эффективности ранней речевой реабилитации посвящено большое число исследований, при этом вопросы индивиду-

альной направленности, мультидисциплинарного воздействия, дозирования воздействия, выбора форм и методов воздействия продолжают активно обсуждаться.

Целью нашего исследования было изучение спектра и особенностей речевых нарушений у больных в остром периоде ИИ.

Материалы и методы

Исследование проведено в неврологическом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» и в неврологическом отделении для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ МО «Раменская областная больница» в 2021–2022 гг., одобрено независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 18 от 09.12.2021).

Критерии включения:

- подписанное информированное согласие;
- острый ИИ, подтверждённый методом нейровизуализации, 1–7-е сутки болезни;
- оценка тяжести ИИ по Шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) от 4 до 12 баллов (лёгкое и среднетяжёлое течение).

Критерии невключения:

- наличие леворукости по Эдинбургскому опроснику мануальной асимметрии;
- эпилепсия, другие хронические неврологические заболевания в анамнезе;
- наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации;
- наличие в анамнезе или подозрение на онкологическое заболевание.

Критерии исключения:

- нарушение протокола;
- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Patient clinical profile

Показатель Parameter	ИИ в левой СМА IS in the left MCA	ИИ в правой СМА IS in the right MCA	ИИ в ВБС IS in the vertebrobasilar system
<i>n</i>	32	20	17
Возраст, лет Age, years	63,8 ± 8,3	60,2 ± 5,4	64,9 ± 11,6
Пол Sex:			
мужчины men	11	14	7
женщины women	21	6	40
Первичный/повторный ИИ First/secondary IS	26/6	17/3	15/2
Патогенетический подтип Pathogenetic subtype	АТ АС — 17 КЭ СС — 4 ЛАК ЛС — 7 НЭ УнS — 4	АТ АС — 7 КЭ СС — 5 ЛАК ЛС — 4 НЭ УнS — 4	АТ АС — 8 НЭ УнS — 9
Тяжесть по NIHSS, баллы на 1–7-е сутки ИИ NIHSS score within 1–7 days of the IS onset	8,3 ± 2,4	7,5 ± 2,4	6,6 ± 2,9
Тяжесть по NIHSS, баллы на 21–28-е сутки NIHSS score within 21–28 days of the IS onset	5,1 ± 3,1	5,3 ± 2,9	4,9 ± 2,5

Примечание. АТ — атеротромботический патогенетический подтип ИИ; КЭ — кардиоэмболический патогенетический подтип ИИ; ЛАК — лакунарный патогенетический подтип ИИ; НЭ — патогенетический подтип ИИ неустановленной этиологии.

Note. AS — atheroembolic subtype; CS — cardioembolic subtype; LS — lacunar subtype; UnS — unspecified subtype.

В исследование были включены 69 праворуких пациентов в остром периоде ИИ, 32 мужчины и 37 женщин в возрасте 46–81 года (средний возраст 63,8 ± 8,3 года), из них 32 пациента с ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), 20 пациентов с ИИ в бассейне правой СМА, 17 пациентов с ИИ в вертебробазиллярной системе (ВБС) с лёгким и среднетяжёлым течением инсульта, оценка по шкале NIHSS составляла 4–12 баллов (средний балл 7,6 ± 2,7). У 58 пациентов ИИ произошёл впервые, у 11 — повторно. Патогенетические подтипы: атеротромботический — 32, лакунарный — 11, кардиоэмболический — 9, неустановленной этиологии — 17. Причиной развития ИИ послужили атеросклероз брахиоцефальных и внутричерепных сосудов (*n* = 22), гипертоническая болезнь (*n* = 17), сочетание церебрального/коронарного атеросклероза и артериальной гипертензии (*n* = 21), ишемическая болезнь сердца (*n* = 9), постинфарктный (*n* = 3) и диффузный (*n* = 6) кардиосклероз, фибрилляция предсердий (*n* = 9). У 24 пациентов имелся сахарный диабет 2-го типа, выявленный на догоспитальном этапе, они получали пероральные сахароснижающие препараты (табл. 1).

Всех пациентов наряду с общеклиническим и неврологическим осмотром консультировали логопед и психолог с оценкой состояния когнитивных функций, формы и выраженности речевых нарушений с использованием скрининг-теста афазий [9, 10]. Осмотр невролога и логопеда проводили на 1–7-е сутки от момента заблуждения и при выписке из стационара на 21–28-е сутки. Логопедические занятия начинались со дня включения и проводились ежедневно, 5 дней в неделю, курс — 10–15 занятий.

Результаты

Логопедический диагноз у всех принятых на реабилитацию больных был сформулирован следующим образом:

- афазия — у 27 (39,1%) больных с ИИ в левой СМА, у этих больных в клинической картине имелись нарушения речевого мышления (грубая сенсомоторная афазия, т.е. выявлялся системный, глобальный распад функционирования речевого мышления, и другие типичные клинические формы афазии коркового типа);
- дизартрия — у 21 (30,4%);
- дисфония, как в изолированной форме, так и в сочетании с дизартрией и/или дисфагией — у 17 (24,6%);
- ТРРН — у 19 (27,5%) (брадилалия — у 17, тахилалия — у 2).

Таким образом, 69 больным в остром периоде ИИ было установлено 84 логопедических диагноза (табл. 2). Из неречевых нарушений отметим дисфагию как в изолированной форме, так и в сочетании с дизартрией у 30 (43,5%) пациентов, а также модально-неспецифические когнитивные нарушения у 39 (56,5%) больных, не имевших афазии, пирамидный гемипарез со снижением силы до 3–4 баллов — у 43 (62,3%), мозжечковую атаксию — у 13 (18,8%).

Дизартрия (псевдобульбарная форма — у 8, экстрапирамидная — у 4, мозжечковая — у 5, бульбарная — у 1, смешанная — у 3) была выявлена у половины обследованных больных без афатических нарушений (21 из 42). Преимущественно страдала чёткость речи (нарушалось звукопроизношение) из-за артикуляционных трудностей, также у этих пациентов наблюдались голосовые нарушения и ТРРН, у 12 больных регистрировалась брадилалия (патологически замедленный темп речи), у 2 — тахилалия (патологически ускоренный темп речи), у 12 — интонационные нарушения. Их речь была лишена эмоциональной окраски, паузы между словами и предложениями были стёрты, ритмика высказывания отсутствовала, что затрудняло восприятие. У пациентов с псевдобульбарной дизартрией наблюдалась патологическая назализация (имелся носовой оттенок голоса).

Таблица 2. Логопедический диагноз у обследованных больных
Table 2. Speech disorders in the examined patients

Форма речевых нарушений Type of speech disorders	Вся группа Overall population	ИИ в левой СМА IS in the left MCA	ИИ в правой СМА IS in the right MCA	ИИ в ВБС IS in the vertebrobasilar system
<i>n</i>	69	32	20	17
Афазия I Aphasia	27	27	–	–
Дизартрия I Dysarthria	21	3	13	5
Дисфония I Dysphonia	17	11	5	1
ТРПН I Fluency disorders	19	8	7	4

Изолированные ТРПН (брадилалия) были отмечены у 5 (6,8%) больных, темп речи был патологически замедлен, причём речевые нарушения сопровождались общей психической заторможенностью, поэтому было затруднено восприятие речи, замедлены акт письма и процесс чтения. Отмечалось увеличение пауз как между словами, так и между звуками внутри слова, растягивание гласных звуков, но слова при этом произносились правильно. Данные нарушения фиксировали у пациентов с массивными по данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) ИИ в ПСМА, причём оценка по NIHSS была 8–12 баллов.

Дисфагия выявлена при первичном осмотре почти у половины больных — 30 (43,5%) при локализации очага ИИ во всех сосудистых бассейнах. У 8 пациентов с ИИ в ПСМА дисфагия сочеталась с дизартрией. Истинная бульбарная дисфагия выявлена только у 1 пациента с ИИ в ВБС, сочеталась с бульбарной дизартрией и дисфонией. Дисфагии после удаления интубационной трубки и назогастрального зонда (одной из причин подобного расстройства является пищевое оральное бездействие пациента) мы не наблюдали в связи с отсутствием пациентов с тяжёлым течением ИИ и необходимости данных мероприятий.

Изолированная дисфония (без сочетания с дизартрией и дисфагией) была отмечена у 2 пациентов, у остальных 15 больных наблюдалось сочетание с дизартрией и/или дисфагией.

Нарушение речевого мышления, афазия выявлены у 27 больных с ИИ в ЛСМА. При логопедическом обследовании в острейшем периоде, в 1–7-е сутки от развития симптомов ИИ, у 9 из этих пациентов, имевших тяжёлый двигательный неврологический дефицит (до плевгии в руке), выявлялась афазия грубой степени тяжести (тотальная либо грубая сенсомоторная афазия). У пациентов было нарушено понимание обращённой речи, отсутствовала собственная речь или наблюдалось значительное обеднение устной экспрессивной речи за счёт большого количества вербальных или литеральных парафазий. Пациенты не выполняли или неправильно выполняли устные речевые инструкции. У 15 пациентов этой группы выявлялись симптомы как моторной, так и сенсорной афазии средней степени тяжести. При дальнейшем наблюдении афатическая симптоматика существенно регрессировала, опережая двигательное восстановление, однако сохранялись признаки нарушения как экспрессивной, так и импрессивной речи. Тем не менее стандартные проявления корковых передних или задних форм афазии формировались не ранее, чем к концу острейшего периода (7–10-й день болезни).

У 3 пациентов были выявлены признаки чётко сформированных корковых афазий. У 1 пациента выявлена эф-

ферентная моторная афазия, он правильно понимал обращённую речь, говорил короткими фразами, при этом 1–2-е слова в предложении он произносил более-менее правильно, а последующие состояли из уже произнесённых слогов (речевые персеверации), испытывал затруднения при произнесении сложных слов (пропеллер, тротуар и др.). Выявлялся также гемипарез, больше выраженный в мышцах руки, с повышением сухожильных рефлексов и тонуса по спастическому типу. При РКТ головы у этого пациента был выявлен гиподенсивный очаг диаметром около 15 мм в белом веществе глубинных отделов левой лобной извилины, примерно совпадающий с премоторной областью коры.

У другого пациента определялась акустико-мнестическая афазия, больной понимал обращённую речь, состоящую только из коротких предложений в 2–3 слова, в ответах не мог подобрать названия предметов, отмечались вербальные парафазии. Также у пациента был правосторонний гемипарез со снижением силы в руке до 3 баллов. При РКТ головы был отмечен гиподенсивный очаг в среднем отделе семиовального центра слева.

Третий пациент имел признаки динамической афазии — спонтанно не высказывался, в ответах использовал слова вопроса, ответы были скудные — 2–3 слова, но обращённую речь понимал правильно. Существенного снижения силы в правой руке не отмечено, но имелись неловкость при выполнении мелких движений, неспособность повторить серию последовательных движений, например, при пробе «кулак–ребро–ладонь». При РКТ головы выявлен гиподенсивный очаг в белом веществе полюса левой лобной доли.

Объединяло этих 3 пациентов отсутствие нейровизуализационных признаков коркового поражения соответствующих речевых зон, у всех отмечались небольшие лакунарные инфаркты в глубинных отделах левого полушария при РКТ, проведенной в течение 1–2 сут от момента появления симптоматики ИИ. К сожалению, выполнить более детальное нейровизуализационное исследование с включением МРТ с использованием диффузионно-взвешенного и перфузионного режимов у этих пациентов не представилось возможным. По мере стабилизации общего состояния, к концу острого периода речевые нарушения у этих пациентов полностью регрессировали. Приведённые наблюдения подтверждают высказанные мнения о благоприятном прогнозе при подкорковых афазиях по сравнению с афазиями при корковом поражении [11].

Как видно из приведенных данных, речевые нарушения в остром периоде ИИ были представлены не только афа-

Таблица 3. Результаты восстановления речевых нарушений у наблюдавшихся пациентов

Table 3. Speech therapy results in the examined patients

Форма речевых нарушений Speech disorder	Значительное улучшение Significant improvement	Улучшение Improvement	Без динамики No improvement	Всего Total
Афазия Aphasia	18	6	3	27
Дизартрия Dysarthria	12	9	–	21
ТРРН Fluency disorders	13	6	–	19
Дисфония (в том числе в сочетании с дизартрией) Dysphonia (including its combination with dysarthria)	10	7	–	17

зией, но и другими речевыми расстройствами. Объединяли их несколько клинических факторов.

Все речевые нарушения возникали на фоне неврологического дефицита, обусловленного локализацией поражения головного мозга вследствие ИИ, в частности, 45 пациентов имели гемипарез на контралезиональной стороне со снижением силы в мышцах руки от 0 до 3 баллов, в мышцах ноги — 1–4 балла, 37 имели контралезиональную гемипарестезию, у 9 выявлена мозжечковая атаксия.

Хотя общее состояние больных было среднетяжёлым, имелись выраженная утомляемость, истощаемость. Любая нагрузка более 10–15 мин, в том числе артикуляционные и фонетические упражнения, провоцировали колебания гемодинамических показателей, пациенты жаловались на головные боли. Наличие эмоциональных нарушений, которые можно было охарактеризовать как аффективный диссонанс, усиливало переживание болезни.

У пациентов, не имевших выраженной патологии речевого мышления, выявлялись различные когнитивные нарушения: снижение произвольного внимания, оперативной памяти, нарушение исполнительных функций, носившие неспецифический характер и обусловленные, скорее, нейродинамическими нарушениями.

Можно предполагать, что причиной выраженности речевых расстройств у больных в остром периоде ИИ были явления дишиза, что и приводило к выявлению у них тотальной либо грубой сенсомоторной афазии, т.е. у них наблюдался системный распад функционирования речевого мышления, проявляющейся как в нарушении понимания обращённой речи, так и в патологии собственной речи. В дальнейшем доминирующее значение приобретал какой-либо один компонент: моторный (нарушение собственно речи) или сенсорный (нарушение понимания обращённой речи), однако реабилитационная программа в остром периоде ИИ была направлена на первичное растормаживание функционирования речевого мышления (слухового внимания к обращённой речи и собственной речи).

Учитывая выраженность неврологического дефицита, степень нейродинамических нарушений, эмоциональных сдвигов, выраженную истощаемость больных, логопедические занятия были кратковременны, длительностью не более 10 мин, но повторялись в течение суток 2–3 раза. Реабилитация пациентов с афазией проводилась системно и направленно. В случае доминирования нарушения понимания обращённой речи было предложено привлечение слухового внимания к обращённой речи, для этого паци-

ента просили выполнять простейшие речевые инструкции, ситуационные инструкции, связанные с бытовыми действиями, просили показывать окружающие предметы по инструкции, реагировать жестом, поворотом головы на ситуационные вопросы. Для пациентов с доминированием патологии устной экспрессивной речи было предложено растормаживание собственной речи, для чего использовали воспроизведение автоматизированных рядов, дополнение стойких речевых рядов, проговаривание индивидуальной информации, которая упрочена в индивидуальной памяти конкретного больного.

Первоначально больные были не способны понимать обращённую к ним речь и говорить. В результате курса занятий у пациентов с тотальной или грубой сенсомоторной афазией наблюдался регресс сопутствующего компонента (сенсорного или моторного дефекта), к окончанию пребывания в стационаре более чётко определялся первичный речевой дефект, картина речевых нарушений становилась более определённой, что позволяло в дальнейшем проводить специализированные логопедические занятия в зависимости от клинической формы афазии. Другие формы речевых нарушений (дизартрия, дисфония, ТРРН) также существенно регрессировали при использовании специальной лечебной физкультуры для органов артикуляции — артикуляционной гимнастики и фонетических упражнений, причём отсутствия эффекта не зарегистрировано ни в одном случае (табл. 3).

Обсуждение

В результате обследования 69 праворуких пациентов в остром периоде ИИ у 27 из них была выявлена афазия, у 21 — дизартрия, у 17 — дисфония (изолированно или в сочетании с дизартрией), у 5 — ТРРН. При первичном обследовании пациентов в острейшем периоде инсульта (1–7-е сутки) нарушения речевого мышления проявлялись в виде тотальной или грубой сенсомоторной афазии, при этом была отмечена выраженная положительная динамика восстановления речи на фоне растормаживающих речь логопедических занятий.

Афазия находится на первом месте по клинической и социальной значимости среди речевых нарушений у больных с ИИ. Современные представления об организации речевой функции полагают её как результат функционального взаимодействия нейросети, объединяющей височные, лобные и теменно-затылочные области коры головного мозга преимущественно в пределах левого полушария, осуществляющей два одновременно происходящих процесса — осознание обращённой речи и речевую продукцию [12, 13]. Предполагается, что эта нейросеть взаимодействует

с модально-неспецифическими сетями, объединяющими оба полушария и участвующими в контроле когнитивных функций и протекании мыслительных процессов, поэтому можно рассматривать афазии как расстройство функционирования доменно-специфической нейросети, а восстановление речевой функции — как процесс её взаимодействия с неспецифическими сетями [14, 15].

М. Ali и соавт., оценивая динамику лишь двух из имеющихся у больных с ИИ форм речевых нарушений — афазии и дизартрии, в остром периоде инсульта выявили афазию у 45,4% пациентов, дизартрию — у 69,5%, причём у 29,6% сочетались оба эти нарушения [16]. Спустя 3 мес у выживших афазия сохранялась у 23,7%, дизартрия — у 27%, но у 17,9% отмечено разрешение афазии, у 40,1% — дизартрии. Было отмечено, что возраст больных, тяжесть ИИ и высокая оценка по модифицированной шкале Рэнкина были неблагоприятными факторами прогноза восстановления, а проведение тромболизиса — благоприятным фактором. Таким образом, авторы отмечают обратимость речевых нарушений, что совпадает с нашими данными. Меньший отмеченный ими эффект обусловлен, вероятно, более тяжёлым контингентом наблюдавшихся больных.

М.С. Brady и соавт. проанализировали результаты лечения почти 6 тыс. пациентов с афазией после ИИ и отметили преимущество раннего начала восстановительного лечения [17], которое приводило к более полному восстановлению речевой функции. Было отмечено, что начало лечения спустя 6 мес также давало положительные результаты, но они были гораздо скромней. Авторы отметили лишь 23 случая спонтанного восстановления афатических нарушений в 1-й месяц после ИИ.

Е. Godecke и соавт. по результатам исследования «The Very Early Rehabilitation for SpEEch» (VERSE) установили, что неинтенсивная речевая терапия, включающая сеансы по 25–45 мин 3 раза в неделю в течение 38 дней, достаточна для восстановления в первые 6 мес после инсульта [18]. Результаты VERSE не продемонстрировали преимущества интенсивной терапии афазии по сравнению с занятиями меньшей интенсивности в срок 12 и 26 нед после ИИ. Авторы подчеркнули важность определения достаточного времени занятий (не менее 98 ч в общей сложности), что приводило к клинически значимым изменениям, которые они объяснили сочетанием эффекта терапии и спонтанного выздоровления.

Г. Hartwigsen и соавт., изучая особенности нарушения речевых функций в различные временные периоды после ИИ, отметили, что в острейшую фазу (первые 24 ч) возникновение афазии обусловлено гипоперфузией речевых зон и поражением паренхимы полушарий, выявляемой на диффузионно-взвешенном изображении [15]. Драматическое восстановление речи в этот период авторы объясняли реперфузией.

Выявленные в наших наблюдениях 3 случая корковой афазии при наличии подкорковых лакунарных инфарктов, локализация которых не могла обусловить появление речевых расстройств, возможно объяснить подобными проявлениями гипоперфузии в зоне ишемической полутени, захватывавшими не только белое вещество, но и корковые отделы речевых зон. При этом восстановление можно связать с реперфузией.

В остром периоде (24 ч – 7 сут) G. Hartwigsen и соавт. отметили диффузное снижение активности мозга, что было расценено как нарушение функционирования глобальных сетей головного мозга [15]. К проявлениям дишиза были отнесены не только локальное поражение речевых зон, но и проводников, соединяющих лобные и височно-теменные области внутри левого полушария и межполушарные связи. В ранней подострой фазе (7 сут – 6 мес) было отмечено двустороннее повышение активности с преобладанием в правой лобной области, в хронической стадии (более 6 мес) наблюдалась относительная нормализация активности.

Анализируя данные по функционированию речевой системы [19–21], можно предположить, что нарушение функционирования речевой сети в остром периоде с продолжительным снижением активности в результате дишиза зависит от места поражения. Более выражено это проявление при височной локализации очага, в то время как при лобной локализации может наблюдаться активация гомологичной области правого полушария или, возможно, двусторонняя активация неспецифических структур, ответственных за когнитивные функции, такие как память и внимание, в острейшем и остром периодах ИИ. Активация структур перилезиональной зоны в подострой фазе нарастает и продолжается в хронической стадии.

Результаты исследований фМРТ при постинсультной афазии показали, что процесс восстановления речи протекал в речевых зонах коры левого и гомологичных отделах правого полушария, причём в этом процессе активное участие принимали префронтальные отделы коры, ответственные за интеллектуальную функцию в целом. При этом не было получено значимых доказательств о включении в процесс восстановления речи областей, ранее с ней не связанных. Данные МРТ и фМРТ могут свидетельствовать об участии правой височной коры в реорганизации речевого мышления. Полученные данные нейровизуализации скорее соответствуют концепции, высказанной С.Д. Price и соавт. [22], о вовлечении в нейропластический процесс при восстановлении когнитивных (в том числе речевых) функций имеющихся неповреждённых близлежащих отделов коры по сравнению с концепцией реорганизации с включением других систем [23]. Однако все эти полученные данные пока не позволяют полностью ответить на вопрос о роли гомологичных речевым областям правого полушария и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

При наблюдении больных в остром периоде ИИ выявлено, что речевые нарушения у них были представлены расстройствами речевого мышления (афазией), дизартрией, дисфонией, ТРПН. Афазия у пациентов в острейшем периоде ИИ чаще была представлена нарушением моторного и сенсорного компонентов речи, причём в остром периоде после начала логопедических занятий происходило достаточно быстрое восстановление вторичных речевых нарушений, что приводило к чёткой клинической картине какой-либо конкретной формы афазии. При этом наибольшему регрессу подвергался один из компонентов речевого расстройства, в результате чего к концу острейшего периода у пациента формировалась одна из форм корковых афазий переднего или заднего типа, а степень тяжести афатического расстройства снижалась до среднетяжёлой или лег-

кой. Чётко оформленные корковые формы афатического расстройства мы регистрировали при наличии небольших подкорковых очагов, при этом отмечен быстрый регресс нарушений вплоть до полного восстановления к концу острого периода ИИ.

Такой быстрый регресс афатических нарушений под воздействием логопедических занятий, направленных на ротормаживание речи, позволяет предположить, что в основе грубых речевых нарушений в остром периоде ИИ лежит

очаговый и коннективный диализ. Поэтому можно рекомендовать начало логопедических занятий у больных ИИ уже на раннем этапе, в условиях блока реанимации и интенсивной терапии при строгом учёте соматического состояния и неврологического дефекта, не допуская перегрузки и истощения внимания. Применение в этот период артикуляционных и фонетических упражнений у больных с дизартрией, дисфонией, ТРПН способствовало значительному регрессу неафатических нарушений речи у больных с ИИ.

Список источников / References

1. Ключихина О.А., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(8-2):5–12.
2. Klochikhina O.A., Stakhovskaya L.V., Polunina E.A. et al. Epidemiology and prognosis of the level of morbidity and mortality from stroke in different age groups according to the territorial-population register. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(8-2):5–12. DOI: 10.17116/jnevro20191190825
3. Feigin V.L., Krishnamurthi R.V., Parmar P et al, Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology.* 2015;45(3):161–176. DOI: 10.1159/000441085
4. Zhelev Z., Walker G., Henschke N. et al. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;4(4):CD011427. DOI: 10.1002/14651858.CD011427.pub2
5. Brady M.C., Kelly H., Godwin J. et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;2016(6):CD000425. DOI: 10.1002/14651858.CD000425.pub4
6. Rohde A., Worrall L., Godecke E. et al. Diagnosis of aphasia in stroke populations: A systematic review of language tests. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194143. DOI: 10.1371/journal.pone.0194143
7. De Cock E., Oostra K., Bliki L. et al. Dysarthria following acute ischemic stroke: Prospective evaluation of characteristics, type and severity. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 2021;56(3):549–557. DOI: 10.1111/1460-6984.12607
8. Lazar R.M., Boehme A.K. Aphasia as a predictor of stroke outcome. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017;17(11):83. DOI: 10.1007/s11910-017-0797-z
9. Fernandes A., Fraga-Maia H., Maso I. et al. Preditores de comunicação funcional em pessoas com afasia após acidente vascular cerebral. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* 2022;80(7):681–688. DOI: 10.1055/s-0042-1755267
10. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербаклова М.М. и др. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):38–41.
11. Kotov S.V., Belova Yu.A., Scherbakova M.M. et al. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(2):38–41. DOI: 10.17116/jnevro20171172138-41
12. Щербаклова М.М. Синдром афазии. Клинические проявления истинной и ложной афазии. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология.* 2019;1:41–48.
13. Scherbakova M.M. The aphasia syndrome. Clinical manifestations of true and false aphasia. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology.* 2019;1:41–48. DOI: 10.26442/2414357X.2019.1.190423
14. Hillis A.E., Wityk R.J., Barker P.B. et al. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion. *Brain.* 2002;125(Pt 5):1094–1104. DOI: 10.1093/brain/awf113
15. Brownsett S.L., Warren J.E., Geranmayeh F. et al. Cognitive control and its impact on recovery from aphasic stroke. *Brain.* 2014;137(Pt 1):242–254. DOI: 10.1093/brain/awt289
16. Yourganov G., Fridriksson J., Rorden C. et al. Multivariate connectome-based symptom mapping in post-stroke patients: networks supporting language and speech. *J. Neurosci.* 2016;36(25):6668–6679. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4396-15.2016
17. Davis S.W., Cabeza R. Cross-hemispheric collaboration and segregation associated with task difficulty as revealed by structural and functional connectivity. *J. Neurosci.* 2015;35(21):8191–8200. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0464-15.2015
18. Hartwigsen G., Saur D. Neuroimaging of stroke recovery from aphasia — Insights into plasticity of the human language network. *Neuroimage.* 2019;190:14–31. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.11.056
19. Ali M., Lyden P., Brady M.; VISTA Collaboration. Aphasia and dysarthria in acute stroke: recovery and functional outcome. *Int. J. Stroke.* 2015;10(3):400–406. DOI: 10.1111/ijs.12067
20. REhabilitation and recovery of peopLE with Aphasia after Stroke (RELEASE) Collaborators. Predictors of poststroke aphasia recovery: a systematic review-informed individual participant data meta-analysis. *Stroke.* 2021;52(5):1778–1787. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031162
21. Godecke E., Armstrong E., Rai T. et al. A randomized control trial of intensive aphasia therapy after acute stroke: the Very Early Rehabilitation for SpEEch (VERSE) study. *Int. J. Stroke.* 2021;16(5):556–572. DOI: 10.1177/1747493020961926
22. Shahid H., Sebastian R., Schnur T.T. et al. Important considerations in lesion-symptom mapping: Illustrations from studies of word comprehension. *Hum. Brain Mapp.* 2017;38(6):2990–3000. DOI: 10.1002/hbm.23567
23. Siegel J.S., Ramsey L.E., Snyder A.Z. et al. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2016;113(30):E4367–E4376. DOI: 10.1073/pnas.1521083113
24. Geranmayeh F., Chau T.W., Wise R.J.S. et al. Domain-general subregions of the medial prefrontal cortex contribute to recovery of language after stroke. *Brain.* 2017;140(7):1947–1958. DOI: 10.1093/brain/awx134
25. Price C.J., Friston K.J. Degeneracy and cognitive anatomy. *Trends Cogn. Sci.* 2002;6(10):416–421. DOI: 10.1016/s1364-6613(02)01976-9
26. Nudo R.J. Neural bases of recovery after brain injury. *J. Commun. Disord.* 2011;44(5):515–520. DOI: 10.1016/j.jcomdis.2011.04.004

Информация об авторах

Котов Сергей Викторович — д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии Факультета усовершенствования врачей, г.н.с. неврологического отделения ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Шербакова Мария Михайловна — к.м.н., логопед, психолог неврологического отд. ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5923-5355>

Зенина Валентина Александровна — аспирант каф. неврологии Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; врач неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ МО «Раменская областная больница», Раменское, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6864-0018>

Исакова Елена Валентиновна — д.м.н., в.н.с. неврологического отделения ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>

Котов Алексей Сергеевич — д.м.н., в.н.с. неврологического отделения ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

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

Information about the authors

Sergey V. Kotov — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurology, Faculty of postgraduate medical education, chief researcher, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Maria M. Shcherbakova — Cand. Sci. (Med.), speech therapist, psychologist, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5923-5355>

Valentina A. Zenina — postgraduate student, Department of neurology, Faculty of postgraduate medical education, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; resident, Stroke unit, Ramenskoye Regional Hospital, Moscow region, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6864-0018>

Elena V. Isakova — D. Sci. (Med.), leading researcher, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>

Alexey S. Kotov — D. Sci. (Med.), leading researcher, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

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



Биохимические маркеры нейродегенерации при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) и болезни Альцгеймера

Л.А. Добрынина¹, М.М. Цыпуштанова¹, А.А. Шабалина¹, К.В. Шамтиева¹, А.Г. Макарова¹, В.В. Трубицына¹,
Э.Т. Бициева¹, А.А. Бырочкина¹, А.А. Гейнц²

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Церебральная микроангиопатия (ЦМА), болезнь Альцгеймера (БА) и их коморбидные формы являются основными причинами когнитивных расстройств (КР).

Цель исследования — определить предиктивную роль биохимических маркеров нейродегенерации при ЦМА и БА.

Материалы и методы. У 68 пациентов с ЦМА (61,0 ± 8,6 года; мужчин 60,3%), 17 — с БА (65,2 ± 8,3 года; мужчин 35,3%) и 26 здоровых добровольцев (59,9 ± 6,7 года; мужчин 38,5%) исследовались маркеры нейродегенерации: нейронспецифическая энолаза (NSE), глиофибрилярный белок (GFAP), лёгкие цепи нейрофиламентов (NEFL) в крови во всех группах и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при ЦМА и БА. Предиктивность показателей оценивали ROC-анализом.

Результаты. При ЦМА различия с контролем и диагностическая предиктивность установлены для GFAP > 0,155 нг/мл в крови (чувствительность — 74%, специфичность — 70%), при БА — для NEFL > 0,0185 нг/мл в крови (чувствительность — 82%, специфичность — 96%), NSE < 4,95 мкг/мл (чувствительность — 77%, специфичность — 71%). Дифференцирование ЦМА от БА возможно по уровням GFAP в ЦСЖ > 1,03 нг/мл (чувствительность — 84%, специфичность — 88%), NSE в ЦСЖ < 19,10 мкг/мл (чувствительность — 88%, специфичность — 91%), NEFL в крови < 0,021 нг/мл (чувствительность — 71%, специфичность — 76%), коэффициенту NSE кровь/ЦСЖ > 0,273 нг/мл (чувствительность — 87%, специфичность — 88%).

Выводы. Предиктивные характеристики исследуемых биохимических показателей позволяют рассматривать в качестве диагностических маркеров отклонения от пороговых величин при ЦМА — GFAP в крови, при БА — NEFL и NSE в крови, а в качестве дифференцирующих ЦМА от БА — GFAP и NSE в ЦСЖ, NEFL в крови, NSE в крови/ЦСЖ. Использование данных маркеров в исследовательской и клинической практике позволит дифференцировать сосудистые и нейродегенеративные причины КР и их коморбидность, что является крайне важным в разработке патогенетической терапии и прогнозировании течения заболевания.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия; болезнь мелких сосудов; болезнь Альцгеймера; смешанные когнитивные расстройства; нейродегенерация; биохимические маркеры

Этическое утверждение. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку личных данных. Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 10-5/20 от 27.11.2020).

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, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Цыпуштанова М.М., Шабалина А.А., Шамтиева К.В., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Бициева Э.Т., Бырочкина А.А., Гейнц А.А. Биохимические маркеры нейродегенерации при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) и болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(3):21–30. DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.3>

Поступила 12.05.2023 / Принята в печать 14.06.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Biochemical Markers of Neurodegeneration in Patients With Cerebral Small Vessel Disease and Alzheimer's Disease

Larisa A. Dobrynina¹, Maria M. Tsypushtanova¹, Alla A. Shabalina¹, Kamila V. Shamtieva¹, Angelina G. Makarova¹, Viktoria V. Trubitsyna¹, Elina T. Bitsieva¹, Alexandra A. Byrochkina¹, Anastasia A. Geints²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cerebral small vessel disease (CSVD) as well as the Alzheimer's disease (AD) and their comorbidities are the most common causes of cognitive impairments (CIs).

Objective: to evaluate the predictive power of the biochemical neurodegeneration markers in patients with CSVD and AD.

Materials and methods. We assessed the following neurodegeneration markers in 68 patients with CSVD (61.0 ± 8.6 years; 60.3% males), 17 patients with AD (65.2 ± 8.3 years; 35.3% males), and 26 healthy volunteers (59.9 ± 6.7 years; 38.5% males): neuron-specific enolase (NSE), glial fibrillary acid protein (GFAP), neurofilament light polypeptide (NEFL) in blood (for all patients) and in cerebrospinal fluid (CSF; in patients with CSVD and AD). We assessed the predictive power of those markers with ROC analysis.

Results. As compared to the control group, serum GFAP in patients with CSVD showed its predictive power at 0.155 ng/ml (sensitivity 74%; specificity 70%). Serum NEFL > 0.0185 ng/ml (sensitivity 82%; specificity 96%) and NSE < 4.95 µg/ml (sensitivity 77%; specificity 71%) showed their predictive power in patients with AD. CSF GFAP > 1.03 ng/ml (sensitivity 84%; specificity 88%), CSF NSE < 19.10 µg/ml (sensitivity 88%; specificity 91%), serum NEFL < 0.021 ng/ml (sensitivity 71%; specificity 76%), serum NSE/CSF NSE ratio > 0.273 ng/ml (sensitivity 87%; specificity 88%) help differentiate CSVD from AD.

Conclusions. We found that serum GFAP can be a useful diagnostic marker in patients with CSVD, while serum NEFL and serum NSE can help identify the AD. In addition, CSF GFAP and CSF NSE as well as serum NEFL and serum NSE/CSF NSE can help differentiate CSVD from AD. We can use those markers in clinical and research practice to identify the vascular and neurodegenerative causes of CIs and their comorbidities, which is of a great importance in developing specific treatment and predicting the course of the disease.

Keywords: cerebral small vessel disease; Alzheimer's disease; mixed cognitive impairments; neurodegeneration; biochemical markers

Ethics approval. By signing the informed consent form, all the participants gave their permission to take part in the study and to have their personal data processed. The study and its protocol were approved by the local ethics committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 10-5/20 dated 27/11/2020).

Source of funding. The study was supported by the Russian Science Foundation's 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., Tsypushtanova M.M., Shabalina A.A., Shamtieva K.V., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Bitsieva E.T., Byrochkina A.A., Geints A.A. Biochemical markers of neurodegeneration in patients with cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):21–30. (In Russ.)
DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.3>

Received 12.05.2023 / Accepted 14.06.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) и болезнь Альцгеймера (БА) являются ведущими причинами прогрессирующих когнитивных расстройств (КР) с развитием деменции в старшем и пожилом возрасте [1]. В последние десятилетия были предприняты значительные усилия мирового научного сообщества по созданию и валидации критериев диагностики ЦМА [2, 3] и БА [4, 5]. Стандартизированная диагностика заболеваний является обязательным условием для создания и оценки адекватности патогенетической терапии. Однако к настоящему времени стратегии контроля сосудистых факторов риска при ЦМА [2, 6] и применение препаратов, элиминирующих амилоидную нагрузку при БА [7], не принесли ощутимых результатов в сдерживании прогрессирования заболеваний и связанных с ними КР [8, 9].

Одной из возможных причин является развитие коморбидности ЦМА и БА. Диагностические критерии смешанных форм патологий не разработаны, а условия и механизмы их формирования нуждаются в уточнении. Актуальность данной проблемы повышается в связи с данными последних патологических исследований о том, что «чистые» формы ЦМА и БА уступают первенство смешанным, на долю которых приходится более 50% случаев аутопсий пациентов с деменцией [10–12]. Наиболее вероятно, что основным условием развития смешанных форм являются связанные с ЦМА механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с потерей нейроваскулярной сопряженности, запускающие каскад патологических событий с иммунным воспалением и нейродегенерацией.

Поскольку повреждение сосудистой стенки с повышением проницаемости ГЭБ является признанным механизмом

прогрессирования ЦМА [13, 14], можно предполагать, что биохимические маркеры астроцитарной реакции будут наиболее подходящими кандидатами для диагностики ЦМА, ассоциированной с нейродегенерацией. Основным признанным маркером активации астроглии является глиофибрилярный кислый белок (GFAP). Он высоко значим для функционирования астроцитов — поддержания ГЭБ, взаимодействия с нейронами и их защиты от повреждения [15, 16]. GFAP активно используется в качестве маркера нейротравмы [17], для дифференцирования форм демиелинизирующих заболеваний [18]. Установлены повышение GFAP при БА в крови [19] и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [20], его связь с амилоидной нагрузкой в мозге и тяжестью КР [19, 21–26]. Показано, что при БА GFAP в плазме крови выше у пациентов с гипертенсивностью белого вещества (ГИБВ) (Fazecas (F) 2–3), чем без неё [19], имеет связь с распространённостью ГИБВ, наличием микрокровоизлияний, атрофией коры и повышением амилоидной нагрузки по позитронно-эмиссионной томографии [27]. Исследования GFAP при сосудистых заболеваниях единичны. Установлена связь сывороточного GFAP с тяжестью ишемического повреждения мозга [28, 29] и КР при ЦМА [30]. А. Huss и соавт. показали, что при ЦМА сывороточный GFAP значимо связан с КР и нарастанием плотности GFAP-иммунореактивных астроцитарных отростков в перивентрикулярном белом веществе, хотя его уровень ниже такого в ЦСЖ [30].

Другими потенциальными биохимическими маркерами ЦМА, ассоциированной с развитием БА, могут быть нейрон-специфическая энлаза (neuron-specific enolase, NSE) и лёгкие цепи нейрофиламентов (neurofilament light chain protein, NEFL). Результаты проведенных к настоящему времени исследований свидетельствуют о возможности использования их в качестве суррогатных маркеров нейродегенерации [31–34]. NSE является нейронным гликолитическим ферментом [31]. При БА повышение уровня NSE в сыворотке крови показало низкую специфичность [32], в отличие от ЦСЖ [32–34]. Исследования с оценкой NSE при ЦМА единичны. Однако ещё в конце XX в. А. Wallin и коллегами были получены данные, позволившие им сделать заключение о NSE в ЦСЖ как маркере хронической дегенерации нейронов при сосудистой деменции [35]. Позже была установлена связь повышения NSE в сыворотке крови пациентов ЦМА с тяжестью артериальной гипертензии (АГ) — основным фактором риска ЦМА [36], распространённостью ГИБВ [36, 37] и даже с субъективными КР и ГИБВ (F1–2) [37].

Лёгкие цепи нейрофиламентов (neurofilament light chain protein, NEFL) являются структурными белками нейронов [38]. При БА установлено повышение содержания NEFL в крови и ЦСЖ, коррелирующее с тяжестью КР, атрофией коры и гиппокампа [39]. Проспективное исследование F. de Wolf и соавт. установило предиктивные возможности NEFL при БА, повышение которых в крови выявлялось за 10 лет до развития деменции [40]. Сходные закономерности выявлены при ЦМА. В проспективном исследовании пациентов с ЦМА исходно высокий уровень NEFL в крови отражал не только общее снижение когнитивных функций, но и конверсию пациентов в деменцию, прогрессирование таких МРТ-признаков, как микрокровоизлияния и лакуны, но не ГИБВ [41]. Установлено значимое повышение уровня NEFL в сыворотке крови у пациентов с ЦМА и деменцией по сравнению с группой контроля [42]. В ряде исследова-

ний при ЦМА продемонстрирована корреляция повышенного уровня NEFL в ЦСЖ с тяжестью ГИБВ и атрофией на МРТ головного мозга [35, 43, 44]. Сравнительный анализ уровня NEFL в ЦСЖ у пациентов с деменцией вследствие БА, ЦМА, их смешанных форм и в контроле показал повышение уровня NEFL при всех типах деменции, но более значимое — при ЦМА и смешанной форме, по сравнению с изолированной БА [45]. Повышение уровня NEFL включено в биохимические диагностические критерии повышенной проницаемости ГЭБ при болезни Бинсвангера, наряду с коэффициентом альбумина и снижения индекса MMP-2 (matrix metalloproteinase-2, матриксная металлопротеиназа-2) [46].

Поиск биохимических диагностических маркеров необходим для выделения чистых и смешанных форм заболеваний, оценки механизмов их прогрессирования, разработки индивидуального прогнозирования, а также выделения групп для клинических исследований.

Цель исследования: оценить чувствительность и специфичность биохимических маркеров нейродегенерации в ЦСЖ и крови при ЦМА и БА и определить пороговые значения маркеров, дифференцирующих заболевания.

Материалы и методы

Основная группа состояла из 68 пациентов (из них 41 мужчина; средний возраст $61,0 \pm 8,6$ года) с диагностическими МРТ-признаками ЦМА по STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [2] и КР разной степени выраженности. Группу сравнения составили 17 пациентов (из них 6 мужчин; средний возраст $65,2 \pm 8,3$ года) с вероятной БА, диагностированных по клиническому (КР амнестического типа), лабораторным (изменения таубелка и β -амилоида в ЦСЖ) и нейровизуализационным (атрофия коры медиальных отделов височных/теменных долей, уменьшение объёма гиппокампа) признакам в соответствии с критериями Национального института по проблемам старения США [4, 5]. Группа контроля включала 26 здоровых добровольцев (из них 10 мужчин; средний возраст $59,9 \pm 6,7$ года) без клинических и МРТ-признаков патологии головного мозга. Все участники были сопоставимы по возрасту и полу.

Критерии невключения в исследование для пациентов и здоровых добровольцев:

- острый и подострый период малого субкортикального инфаркта (до 3 мес);
- кардиальная патология со снижением фракции выброса $< 50\%$;
- атеросклеротический стеноз $> 50\%$;
- хроническая болезнь почек (клубочковая фильтрация < 30 мл/мин);
- сахарный диабет 1-го типа, некомпенсированный терапией сахарный диабет 2-го типа;
- нарушение функции щитовидной железы;
- перенесённые инфекционные заболевания или обострение соматического за 1 мес до забора крови.

Обследование всех групп проводилось однократно. При МРТ-исследовании на магнитно-резонансном томографе с величиной магнитной индукции 3 Тл («Siemens Healthineers AG») оценивали МРТ-признаки ЦМА [2] и МРТ-признаки БА [4, 5], исключали наличие иных МРТ-изменений. Кли-

ническая диагностика основывалась на оценке течения заболевания, сосудистых факторов риска, неврологических синдромов, общего когнитивного уровня по шкале MoCA [47], тяжести КР [48] и типов КР [3, 48], эмоционального профиля по шкале HADS [49], соматического статуса и сопутствующей патологии.

У всех участников проводили взятие венозной крови натощак в пробирки-вакутейнеры с активатором свертывания и ЭДТА К3, а у пациентов ЦМА и БА последовательно

с интервалом не более 1 ч — люмбальная пункция с получением 3 мл ЦСЖ. Образцы крови и ЦСЖ аликвотировали. Далее аликвоту образцов крови и ЦСЖ использовали для определения альбумина и электролитов сразу после взятия и обработки биоматериала, остальное замораживали при -80°C до проведения исследования, затем их размораживали до комнатной температуры.

Анализ маркеров повреждения ГЭБ и нейродегенерации включал определение GFAP, NEFL, NSE в крови у всех

Таблица 1. Основные демографические, клинические и МРТ-данные пациентов с ЦМА, вероятной БА и в контроле

Table 1. Key demographic characteristics, clinical data and MRI data in patients with CSVD, probable AD, and control group

Показатель Parameter	ЦМА CSVD (n = 68)	БА AD (n = 17)	Контроль Control group (n = 26)	p
Возраст, годы Age, years (mean ± SD)	61,0 ± 8,6	65,2 ± 8,3	59,9 ± 6,7	> 0,05
Пол Sex (n, %):				
мужской male	41 (60,3%)	6 (35,3%)	10 (38,5%)	> 0,05
женский female	27 (39,7%)	11 (64,7%)	16 (61,5%)	
АГ HTN (n, %)	66 (97,1%)	12 (70,6%)	12 (46,2%)	0,000
Степень АГ HTN stage (n, %)				
1	4/66 (6,1%)	5/12 (41,7%)	7/12 (58,3%)	0,000
2	20/66 (30,3%)	5/12 (41,7%)	5/12 (41,6%)	
3	42/66 (63,6%)	2/12 (16,7%)	—	
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus (n, %)	13 (19,1%)	1 (5,8%)	—	> 0,05*
Гиперхолестеринемия (уровень холестерина > 6,2 ммоль/л) Hypercholesterolemia (cholesterol > 6.2 mmol/L) (n, %)	26 (38,2%)	7 (41,8%)	—	> 0,05*
Курение Smoking (n, %)	24 (35,3%)	3 (17,6%)	8 (3,8%)	0,005
Ожирение 1–2 степени Obesity, class I–II (n, %)	22 (32,4%)	1 (5,9%)	6 (23%)	> 0,05
MoCA, баллы MoCA score	22 [19; 26]	19 [12; 22]	29 [27; 29]	0,000
КР CIs (n, %)				
деменция dementia	27 (39,7%)	11 (64,7%)	—	0,028*
умеренные moderate	21 (30,9%)	6 (35,3%)	—	
субъективные subjective	20 (29,4%)	—	—	
Тип КР Types of CIs (n, %)				
преимущественно амнестический predominantly amnestic	3/48 (6,3%)	17 (100%)	—	0,000*
дисрегуляторный dysregulation	11/48 (22,9%)	—	—	
смешанный mixed	34/48 (70,8%)	—	—	
ГИБВ, стадии по шкале Fazekas (F) WMHs stages according to the Fazekas scale (n, %)				
F2	6 (8,8%)	—	—	0,000*
F3	62 (91,2%)	—	—	
Лакуны Lacunes (n, %)	56 (82,4%)	—	—	0,000*
Микрокровоизлияния Microbleeds (n, %)	49 (70,1%)	2 (11,8%)	—	0,000*
Расширенные периваскулярные пространства Enlarged perivascular spaces (n, %)	68 (100%)	13 (76,5%)	—	0,001*

Примечание. *Значимость между ЦМА и БА.

Note. *Statistical significance between the CSVD and AD groups.

участников исследования и в ЦСЖ у пациентов с ЦМА и БА. Проводился твёрдофазный иммуоферментный метод сэндвич-типа на плащечном ридере «РЕАЛ-Бест» («Вектор Бест») и «VICTOR 2» («Perken Elmer») с использованием лиофилизированных контрольных сывороток/плазм/ЦСЖ с низким и высоким содержанием исследуемых параметров. Использовали наборы реагентов «Euroimmun AG», «Technoclone», «Cloud Clone Corporation», «R&D Systems», «Вектор-Бест».

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения «SPSS Statistics v. 26» («IBM»). Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и процентная доля, для количественных переменных — средние значения и среднеквадратичное отклонение или медиана и квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Сравнительный анализ качественных показателей проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Значения лабораторных показателей сравнивали при помощи критерия Манна–Уитни

или Краскела–Уоллиса с последующим внутригрупповым попарным анализом по методу Манна–Уитни. Для оценки предсказательной способности показателей в развитии ожидаемых исходов использовали ROC-анализ с определением площади под кривой, чувствительности и специфичности для установленного порогового значения.

Результаты

Основные демографические и клинические показатели в исследованных группах представлены в табл. 1. Среди оцениваемых факторов риска значимые различия были установлены только для АГ и курения в виде более их частой встречаемости при ЦМА. АГ при ЦМА характеризовалась более тяжёлым течением.

Пациенты с ЦМА по сравнению с БА имели менее выраженные КР — более высокий общий когнитивный уровень по шкале MoCA, меньшую встречаемость деменций.

Пациенты ЦМА с деменцией и умеренными КР характеризовались смешанным (дизрегуляторно-амнестическим)

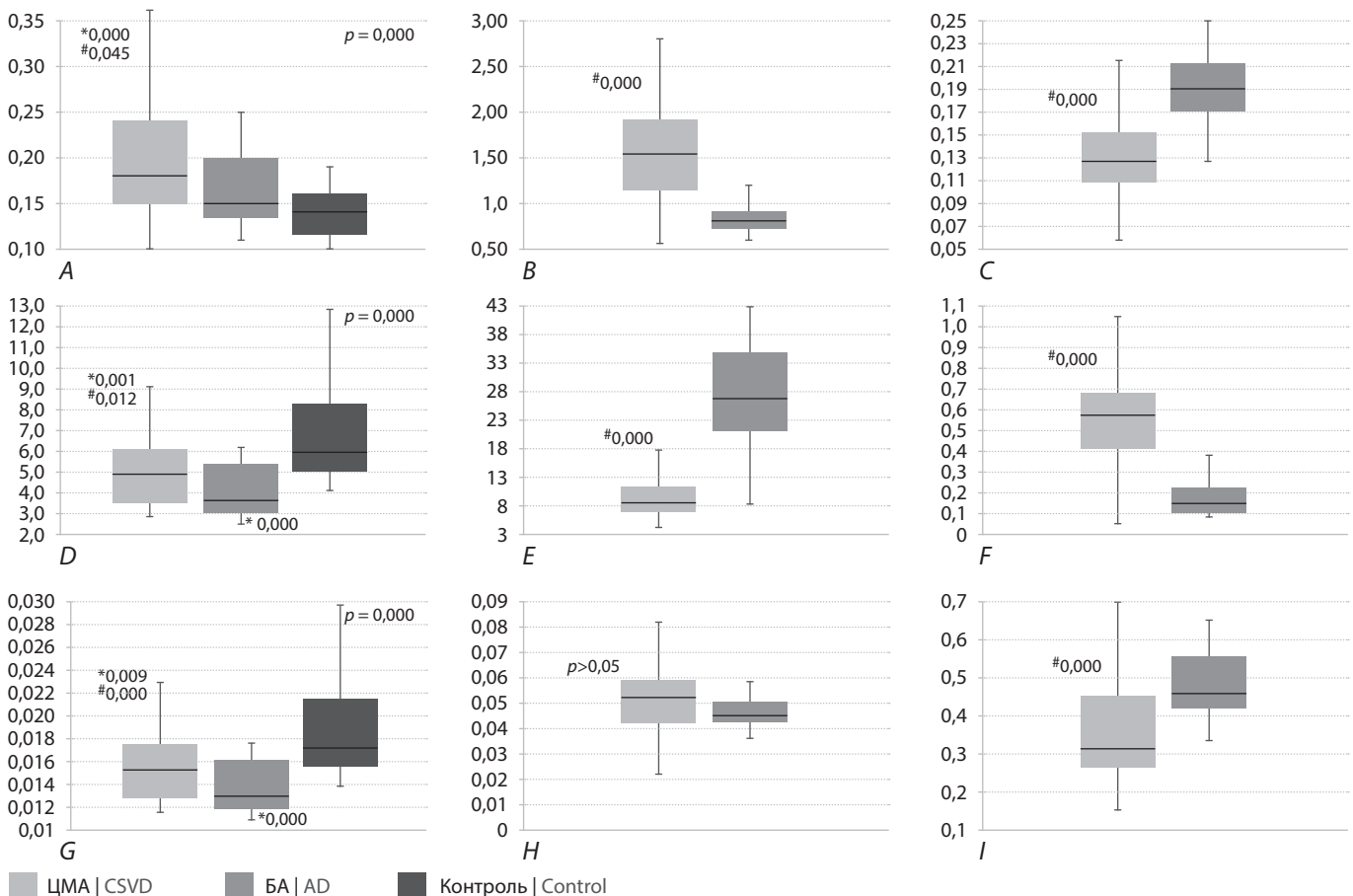


Рис. 1. Сравнение уровня маркеров нейродегенерации у пациентов с ЦМА, БА и контроле.
A — GFAP в крови, нг/мл; *B* — GFAP в ЦСЖ, нг/мл; *C* — GFAP кровь/ЦСЖ; *D* — NSE в крови, мкг/мл; *E* — NSE в ЦСЖ, мкг/мл; *F* — NSE кровь/ЦСЖ; *G* — NEFL в крови, нг/мл; *H* — NEFL в ЦСЖ, нг/мл; *I* — NEFL кровь/ЦСЖ.
 *Значимые различия с контролем; #значимые различия с БА.

Fig. 1. The levels of neurodegeneration markers in patients with CSVD/AD and the control group.
A — serum GFAP, ng/ml; *B* — CSF GFAP, ng/ml; *C* — serum GFAP/CSF GFAP; *D* — serum NSE, µg/ml; *E* — CSF NSE, µg/ml; *F* — serum NSE/CSF NSE; *G* — serum NEFL, ng/ml; *H* — CSF NEFL, ng/ml; *I* — serum NEFL/CSF NEFL.
 *Significant differences vs the control group; #significant differences vs the AD group.

типом КР (70,8%) и изолированным дизрегуляторным типом КР (22,9%). Пациенты с БА имели амнестический тип КР.

Диагностические МРТ-признаки ЦМА в исследуемой группе были представлены ГИБВ стадии F3 (91,2%) и F2 (8,8%), лакунами — у 56 (82,4%), микрокровоизлияния — у 49 (70,1%). Тяжесть ЦМА по МРТ-признакам составила 4 балла у 63,3% пациентов, 3 балла — у 23,5%. При БА ГИБВ и лакуны отсутствовали, у части (11,8%) выявлялись микрокровоизлияния и у значительного числа (76,5%) — расширенные периваскулярные пространства.

Результаты сравнения уровня GFAP, NSE, NEFL в крови, ЦСЖ и отношение кровь/ЦСЖ в исследуемых группах приведены на рис. 1.

Уровень GFAP, NSE, NEFL в ЦСЖ был выше такового в крови при ЦМА и БА. GFAP в обеих исследуемых средах был значимо выше при ЦМА по сравнению с БА (рис. 1, A–C).

Пациенты с ЦМА и БА имели значимо более низкий уровень NSE в крови по сравнению с контролем при большем снижении при БА. Уровень NSE в ЦСЖ был значимо выше при БА, чем ЦМА, тогда как коэффициент NSE кровь/ЦСЖ значительно повышался при ЦМА, чем при БА (рис. 1, D–F).

При ЦМА и БА выявлено повышение NEFL крови по сравнению с контролем, более значительное при БА. Уровень NEFL в ЦСЖ не показал значимых различий между ЦМА и БА (рис. 1, G–I).

ROC-анализ использовался для уточнения предикторов ЦМА по отношению к контролю и БА. Рассматривались предикторы с площадью под кривой более 0,7, чувствительностью и специфичностью > 70%.

Установлена предиктивная роль GFAP крови в отношении развития ЦМА (рис. 2). Уровень GFAP > 0,155 нг/мл (площадь под кривой 0,82 (95% ДИ 0,73–0,90), чувствитель-

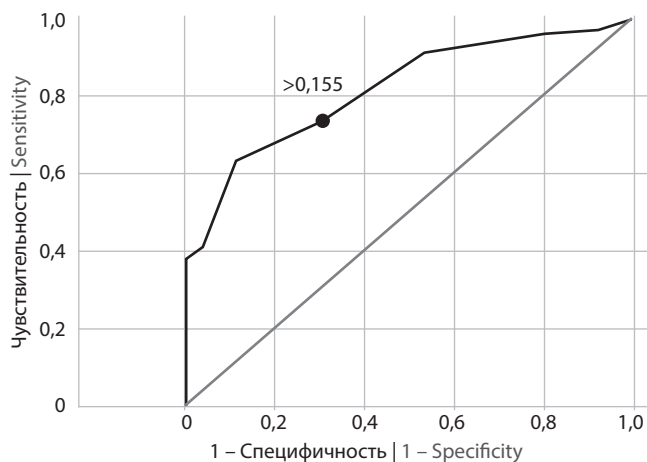


Рис. 2. ROC-кривая GFAP крови у пациентов с ЦМА в отношении контроля.
Fig. 2. ROC curve for serum GFAP in patients with CSVD vs the control group.

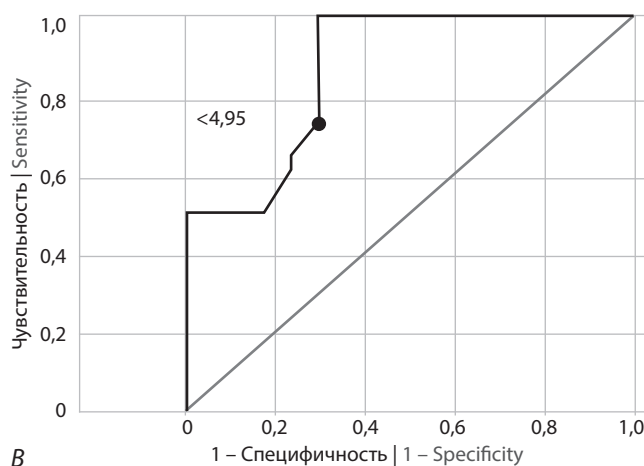
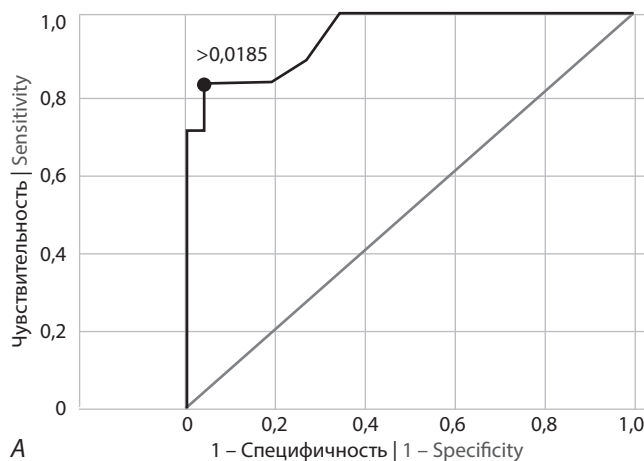


Рис. 3. ROC-кривые NEFL (A) и NSE (B) в крови у пациентов с БА в отношении контроля.
Fig. 3. ROC curves for serum NEFL (A) and serum NSE (B) in patients with AD vs the control group.

ность модели — 74%, специфичность — 70%) позволяет дифференцировать ЦМА от здоровых лиц.

Приоритетностью в диагностике БА в порядке убывания в соответствии с площадью под кривой являются NEFL крови > 0,0185 нг/мл (площадь под кривой 0,95 (95% ДИ 0,88–1,00), чувствительность — 82%, специфичность — 96%; рис. 3, A), NSE крови < 4,95 мкг/мл (площадь под кривой 0,87 (95% ДИ 0,75–0,98), чувствительность модели — 77%, специфичность — 71%; рис. 3, B).

Предикторами дифференцирования ЦМА от БА может быть уровень GFAP в ЦСЖ > 1,03 нг/мл (площадь под кривой 0,92 (95% ДИ 0,86–0,98), чувствительность — 84%, специфичность — 88%), NSE в ЦСЖ < 19,10 мкг/мл (площадь под кривой 0,929 (95% ДИ 0,86–1,0), чувствительность — 88%, специфичность — 91%), NEFL в крови < 0,021 нг/мл (площадь под кривой 0,777 (95% ДИ 0,67–0,88), чувствительность — 71%, специфичность — 76%; рис. 4, A, B).

Предиктивность ЦМА по отношению к БА среди коэффициентов кровь/ЦСЖ установлена для NSE > 0,273 нг/мл

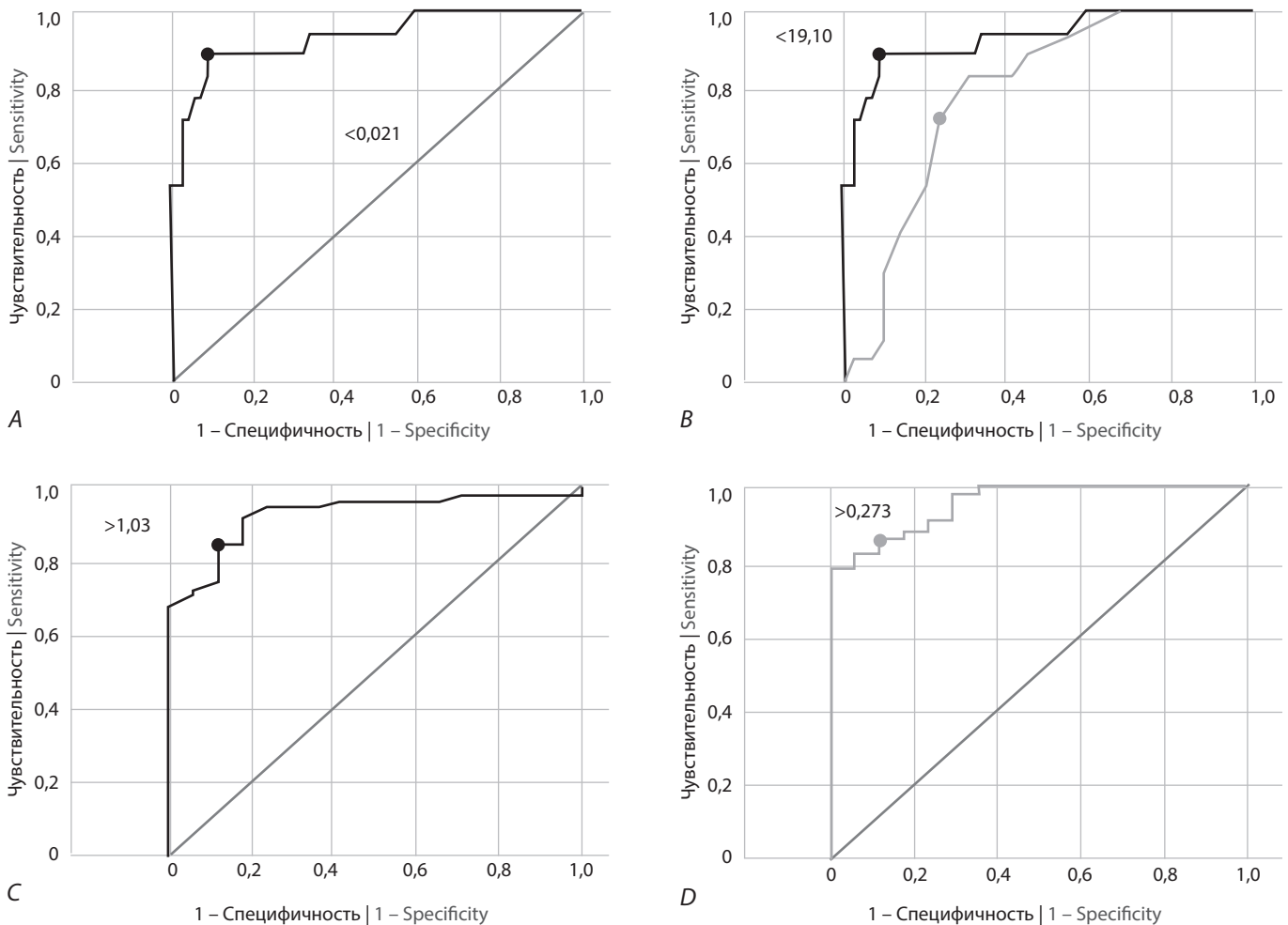


Рис. 4. ROC-кривые NEFL в крови (A), NSE в ЦСЖ (B), GFAP в ЦСЖ (C), NSE кровь/ЦСЖ (D) при дифференцировании ЦМА от БА.
Fig. 4. ROC curves for serum NEFL (A), CSF NSE (B), CSF GFAP (C), serum NSE/CSF NSE (D) in patients with CSVD and AD.

(площадь под кривой 0,97 (95% ДИ 0,91–1,0), чувствительность модели — 87%, специфичность — 88%) позволяет дифференцировать ЦМА от БА (рис. 4, C).

Обсуждение

В проведённом исследовании оценивали биохимические показатели повреждения ГЭБ и нейродегенерации (GFAP, NSE, NEFL) в крови и ЦСЖ у пациентов с ЦМА, БА и в здоровом контроле для выявления маркеров, дифференцирующих заболевания и позволяющих оценивать вклад нейродегенерации в развитие смешанных сосудисто-дегенеративных форм. Сильной стороной данного исследования является сопоставление заболевания с другим при исключении присутствия взаимоперекрываемых признаков. Проведено обследование пациентов с ЦМА и отсутствием маркеров БА (тау-белка и β -амилоида) и БА — с отсутствием диагностических МРТ-признаков ЦМА. Другой сильной стороной данного исследования является одномоментное определение показателей в двух биологических средах — крови и ЦСЖ, а также то, что выбранные показатели представляют континуум патологических изменений от повреждения ГЭБ до реакции астроглии и повреждения нейронов.

Это позволило нам использовать возможности ROC-анализа по выявлению предиктивных показателей и их пороговых значений для диагностирования ЦМА (при сопоставлении с контролем по крови) и дифференцирования ЦМА от БА (по крови и ЦСЖ). В нашем исследовании значения исследуемых показателей GFAP, NSE, NEFL в ЦСЖ значительно превышали таковые в крови, что совпадает с единственным исследованием данных показателей при ЦМА A. Huss и соавт. [46].

В исследовании установлено значимое повышение GFAP при ЦМА в крови по отношению к контролю и БА и в ЦСЖ по отношению к БА. Выявленные изменения были подтверждены установленной при ROC-анализе высокой предиктивностью повышения GFAP в крови в развитии ЦМА, а в ЦСЖ — в дифференцировании от БА. Насколько нам известно из доступной литературы, это обнаружено впервые в данном исследовании. Высокая предиктивность GFAP в отношении ЦМА позволяет использовать установленные пороговые значения уровня GFAP в крови для её диагностирования, а в ЦСЖ — для дифференцирования чистой ЦМА от БА и, очевидно, в уточнении коморбидности заболеваний с развитием смешанных форм. Указания на коморбидность могут иметь отклонения от пороговых

значений при одновременном наличии признаков двух заболеваний, например, ГИБВ при БА и отклонениям в амилоиде и тау-протеине при ЦМА. В ранее проведённых исследованиях заболеваний с КР повышение GFAP в крови и ЦСЖ рассматривалось как маркер БА и ассоциировалось с патологическим астроглиозом [19–27]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о GFAP как маркере ЦМА, что, учитывая определяющее значение в развитии заболевания высокой проницаемости ГЭБ [14], может объясняться реактивностью астроцитов в поддержании гомеостаза ГЭБ. О значении данного маркера для ЦМА и развития смешанных форм свидетельствуют результаты его исследования при БА [27]. Установлены связи более высоких уровней GFAP с наличием МРТ-признаков ЦМА — ГИБВ, микрокровоизлияний, а также с тяжестью заболевания [27]. Последнее согласуется с утверждением о более тяжёлом течении смешанных форм заболевания [3, 48].

Подобно ранее проведённым исследованиям мы подтвердили повышение NSE в ЦСЖ в качестве маркера БА [32–34] и установили его пороговые значения. Однако, в отличие от заключения В. Olsson и соавт. (2016) о низкой специфичности изменений уровня NSE в крови при БА [32], в нашем исследовании установлена его предиктивная роль при снижении уровня в крови ниже порогового уровня для диагностирования БА. Установленные расхождения нуждаются в уточнении на большем количестве пациентов с изолированной БА. Нами не получено подтверждений специфичности изменения уровня NSE в крови для ЦМА или тесно с ней связанной АГ, что не согласуется с результатами ряда исследований [36, 37]. Однако различия в направленности изменений NSE в крови и ЦСЖ при двух патологиях впервые позволили установить предиктивное значение коэффициента NSE (кровь/ЦСЖ) и его пороговые величины в качестве дифференцирующего маркера ЦМА от БА.

Другим исследуемым нами маркером нейродегенерации был NEFL — белок цитоскелетной структуры нейронов,

отвечающим за поддержание структуры аксонов [38]. Проведённое ранее исследование показали однонаправленность его изменений в крови и ЦСЖ при БА [39, 40, 45] и ЦМА [35, 41–45]. Кроме того, повышение NEFL включено в биохимические диагностические критерии повышенной проницаемости ГЭБ при болезни Бинсвангера, наряду с коэффициентом альбумина и снижения индекса ММР-2 [46]. В нашем исследовании NEFL в крови и ЦСЖ также показали однонаправленность изменений при ЦМА и БА, однако только в отношении БА были установлены предиктивные возможности по превышению пороговых значений его уровня в крови. Нами впервые была установлена возможность дифференцировать ЦМА от БА по снижению ниже порогового уровня NEFL в крови.

Заключение

Проведённое исследование по уточнению диагностического значения биохимических маркеров проницаемости ГЭБ и нейродегенерации — GFAP, NSE, NEFL в крови и ЦСЖ позволило выделить маркеры диагностирования заболеваний и дифференцирования их друг от друга. Маркерами заболеваний при отклонении их уровня от пороговых величин в крови для ЦМА является повышение GFAP, для БА — снижение NSE и повышение NEFL. Маркерами дифференцирования ЦМА от БА при отклонении их уровня от пороговых величин являются в крови снижение NEFL, в ЦСЖ — повышение GFAP и снижение NSE, а также увеличение коэффициента NSE кровь/ЦСЖ.

Более широкое использование данных маркеров в исследовательской и клинической практике позволит определять ведущие патогенетические механизмы поражения головного мозга, дифференцировать КР вследствие ЦМА и нейродегенеративных заболеваний, а также случаи их коморбидности. Это является крайне важным в разработке патогенетической терапии и оценки её эффективности при ЦМА и БА, прогнозировании течения заболевания.

Список источников / References

1. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42:2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496
2. 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
3. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: A VASCOG statement. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2014;28(3):206–218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034
4. Albert M.S., Jack C.R. Jr., Knopman D.S. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257–262. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
5. 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 and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
6. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
7. Holmes C., Boche D., Wilkinson D. et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008;372(9634):216–223. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61075-2
8. Nicoll J.A.R., Buckland G.R., Harrison C.H. et al. Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- β immunization in Alzheimer's disease. *Brain*. 2019;142(7):2113–2126. DOI: 10.1093/brain/awz142.

9. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И. и др. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(4):18–28.
10. Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I. et al. Survival, cognitive functions, and brain MRI in patients with cSVD: 5-year observation. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2022;16(4):18–28. DOI: 10.54101/ACEN.2022.4.3
10. Attems J., Jellinger K.A. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease — lessons from pathology. *BMC Med*. 2014;12:206. DOI: 10.1186/S12916-014-0206-2
11. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*. 2013;36(Pt 9):2697–2706. DOI: 10.1093/brain/awt188
12. Kapasi A., DeCarli C., Schneider J.A. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol*. 2017;134(2):171–186. DOI: 10.1007/s00401-017-1717-7
13. Wallin A., Kapaki E., Boban M. et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease — a consensus report. *BMC Neurol*. 2017;17(1):102. DOI: 10.1186/s12883-017-0877-3
14. Dobrynina L.A., Shabalina A.A., Zabitova M.R. et al. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease. *Brain Sci*. 2019;9(10):266. DOI: 10.3390/brainsci9100266
15. Garwood C.J., Ratcliffe L.E., Simpson J.E. et al. Review: astrocytes in Alzheimer's disease and other age-associated dementias: a supporting player with a central role. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2017;43(4):281–298. DOI: 10.1111/nan.12338

16. Oeckl P., Halbgebauer S., Anderl-Straub S. et al. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 2019;67(2):481–488. DOI: 10.3233/JAD-180325
17. Plog B.A., Dashnaw M.L., Hitomi E. et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the lymphatic system. *J. Neurosci.* 2015;35(2):518–526. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3742-14.2015
18. Sharquie I.K., Gawwam G.A., Abdullah S.F. Serum glial fibrillary acidic protein: a surrogate marker of the activity of multiple sclerosis. *Medeni Med. J.* 2020;35(3):212–218. DOI: 10.5222/MMJ.2020.48265
19. Elahi F.M., Casaletto K.B., La Joie R. et al. Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2020;16(4):681–695. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.09.004
20. Jesse S., Steinacker P., Cepek L. et al. Glial fibrillary acidic protein and protein S-100B: different concentration pattern of glial proteins in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and Creutzfeldt–Jakob disease. *J. Alzheimers Dis.* 2009;17(3):541–551. DOI: 10.3233/JAD-2009-1075
21. Cicognola C., Janelidze S., Hertze J. et al. Plasma glial fibrillary acidic protein detects Alzheimer pathology and predicts future conversion to Alzheimer dementia in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimer's Res. Ther.* 2021;13(1):1–9. DOI: 10.1186/s13195-021-00804-9
22. Thijssen E.H., Verberk I.M.W., Stoops E. et al. Amyloid, pTau, NfL, and GFAP as biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2020;16(S5):38179. DOI: 10.1002/alz.038179
23. Chatterjee P., Pedrini S., Stoops E. et al. Plasma glial fibrillary acidic protein is elevated in cognitively normal older adults at risk of Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry.* 2021;11(1):1–10. DOI: 10.1038/s41398-020-01137-1
24. Karikari T.K., Hourregue C., Cognat E. et al. Differences between plasma and cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein levels across the Alzheimer disease continuum. *JAMA Neurol.* 2021;78(12):1471–1483. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.3671
25. Pereira J.B., Janelidze S., Smith R. et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain.* 2021;144(11):3505–3516. DOI: 10.1093/brain/awab223
26. Verberk I.M.W., Laarhuis M.B., van den Bosch K.A. et al. Serum markers glial fibrillary acidic protein and neurofilament light for prognosis and monitoring in cognitively normal older people: a prospective memory clinic-based cohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2(2):E87–E95. DOI: 10.1016/S2666-7568(20)30061-1
27. Shir D., Graff-Radford J., Hofnening E.I. et al. Association of plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) with neuroimaging of Alzheimer's disease and vascular pathology. *Alzheimers Dement. (Amst).* 2022;14(1):e12291. DOI: 10.1002/dad2.12291
28. Amalia L. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): Neuroinflammation biomarker in acute ischemic stroke. *J. Inflamm. Res.* 2021;14:7501–7506. DOI: 10.2147/JIR.S342097
29. Puspitasari V., Gunawan P.Y., Wiradarma H.D. et al. Glial fibrillary acidic protein serum level as a predictor of clinical outcome in ischemic stroke. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(9):1471–1474. DOI: 10.3889/oamjms.2019.326
30. Huss A., Abdelhak A., Mayer B. et al. Association of serum GFAP with functional and neurocognitive outcome in sporadic small vessel disease. *Biomedicines.* 2022;10(8):1869. DOI: 10.3390/biomedicines10081869
31. Katayama T., Sawada J., Takahashi K. et al. Meta-analysis of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase levels in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimers Res. Therapy.* 2021;13(1):163. DOI: 10.1186/s13195-021-00907-3
32. Olsson B., Lautner R., Andreasson U. et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):673–684. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3
33. Schmidt F.M., Mergl R., Stach B. et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE) in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2014;570:81–85. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.04.007
34. Palumbo B., Siepi D., Sabalich I. et al. Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase: a further marker of Alzheimer's disease? *Funct. Neurol.* 2008;23(2):93–96.
35. Wallin A., Blennow K., Rosengren L. Cerebrospinal fluid markers of pathogenetic processes in vascular dementia, with special reference to the subcortical subtype. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1999;13(Suppl 3):S102–S105.
36. González-Quevedo A., García S.G., Concepción O.F. et al. Increased serum S-100B and neuron specific enolase — Potential markers of early nervous system involvement in essential hypertension. *Clin. Biochem.* 2011;44(2–3):154–159. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.11.006
37. Polyakova M., Mueller K., Arelin K. et al. Increased serum NSE and S100B indicate neuronal and glial alterations in subjects under 71 Years with mild neurocognitive disorder/mild cognitive impairment. *Front. Cell Neurosci.* 2022;16:788150. DOI: 10.3389/fncel.2022.788150
38. Perrot R., Berges R., Bocquet A. et al. Review of the multiple aspects of neurofilament functions, and their possible contribution to neurodegeneration. *Mol. Neurobiol.* 2008;38(1):27–65. DOI: 10.1007/s12035-008-8033-0
39. Mattsson N., Andreasson U., Zetterberg H. et al. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2017;74(5):557–566. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.6117
40. de Wolf F., Ghanbari M., Licher S. et al. Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid- β levels and risk of dementia: a population-based cohort study. *Brain.* 2020;143(4):1220–1232. DOI: 10.1093/brain/awaa054
41. Egle M., Loubiere L., Maceski A. et al. Neurofilament light chain predicts future dementia risk in cerebral small vessel disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2021;92(6):582–589. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325681
42. Ma W., Zhang J., Xu J. et al. Elevated levels of serum neurofilament light chain associated with cognitive impairment in vascular dementia. *Dis. Markers.* 2020;2020:6612871. DOI: 10.1155/2020/6612871
43. Jonsson M., Zetterberg H., van Straaten E. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions — cross-sectional results from the LADIS study. *Eur. J. Neurol.* 2010;17(3):377–382. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02808.x
44. Bjerke M., Zetterberg H., Edman Å. et al. Cerebrospinal fluid matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in combination with subcortical and cortical biomarkers in vascular dementia and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2011;27(3):665–676. DOI: 10.3233/JAD-2011-110566
45. Skillback T., Farahmand B., Bartlett J.W. et al. CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival. *Neurology.* 2014;83(21):1945–1953. DOI: 10.1212/WNL.000000000000010
46. Rosenberg G.A., Wallin A., Wardlaw J.M. 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
47. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian 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
48. 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.
49. Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kalashnikova L.A. et al. Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018;12(4):5–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1
50. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Информация об авторах

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., г.н.с., руководитель 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Цыпуштанова Мария Михайловна — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4231-3895>

Шабалина Алла Анатольевна — д.м.н., в.н.с., руководитель отдела лабораторной диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Шамтиева Камила Витальевна — к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

Макарова Ангелина Геннадьевна — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

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

Бицьева Элина Таймуразовна — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1464-0722>

Бырочкина Александра Андреевна — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2285-2533>

Гейнц Анастасия Александровна — ординатор 6-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН; anastasiyatarasova75@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-1836-2515>

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.), chief researcher, Head, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Maria M. Tsypushanova — postgraduate student, neurologist, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4231-3895>

Alla A. Shabalina — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Department of laboratory diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Kamila V. Shamtieva — Cand. Sci. (Med.), researcher, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

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

Viktoria V. Trubitsyna — postgraduate student, radiologist, Department of radiation diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7898-6541>

Elna T. Bitsieva — postgraduate student, neurologist, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1464-0722>

Alexandra A. Byrочкиna — postgraduate student, neurologist, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2285-2533>

Anastasia A. Geints — resident of the 6th neurological department of the Research Center of Neurology; anastasiyatarasova75@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-1836-2515>

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.



Трёхгодичная выживаемость и динамика уровня сознания у пациентов с последствиями тяжёлых повреждений головного мозга на амбулаторном этапе

Ю.Ю. Некрасова¹, А.В. Гречко¹, М.М. Канарский¹, И.В. Борисов¹, П. Прадхан¹, А.В. Мухин¹, Д.С. Янкевич¹, М.В. Петрова^{1,2}

¹ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Статистические данные о пациентах с хроническими нарушениями сознания (ХНС) во всём мире представлены недостаточно полно. В России данные такого рода отсутствуют.

Целью работы было проведение первого в России исследования выживаемости и динамики уровня сознания у пациентов с ХНС на амбулаторном этапе после выписки из стационара, а также поиск предикторов выживаемости и повышения уровня сознания.

Материалы и методы. Все участники исследования ($n = 142$) проходили лечение и реабилитацию в ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» с января 2016 г. по январь 2020 г. Изменения в жизненном статусе и уровне сознания фиксировались в контрольных точках, соответствующих 3, 6, 12, 24 и 36 мес от события, повлёкшего ХНС, на стационарном и амбулаторном этапах. Для проведения анализа выживаемости был использован метод Каплана–Мейера. Для определения корреляции между предикторами выживаемости и положительной динамикой уровня сознания на исходном уровне и через 36 мес после травмы использовали модель логистической регрессии.

Результаты. Смертность в исследуемой группе через 3 года после события, повлёкшего ХНС, составила 86,6%. Независимо от выживаемости, в течение 3 лет после повреждения головного мозга у 22,5% пациентов значимо (с восстановлением коммуникативных навыков) повысился уровень сознания. Регрессионный анализ показал значимую окончательную модель для 142 пациентов, в которой более молодой возраст и более высокий общий балл по шкале CRS-R были достоверно связаны с выживаемостью. Применение модели логистической регрессии к выжившим пациентам для поиска предикторов положительной динамики уровня сознания не дало значимых результатов.

Выводы. Продемонстрированная в исследовании высокая смертность среди пациентов, повысивших уровень сознания при выписке из стационара, может свидетельствовать о нефункциональности амбулаторного этапа реабилитации на текущий момент и необходимости мер по его совершенствованию. Авторы надеются, что полученные данные лягут в основу их разработки.

Ключевые слова: хронические нарушения сознания; выживаемость; эволюция уровня сознания; амбулаторный этап реабилитации

Этическое утверждение. Информированное согласие с разъяснением деталей исследования получено во всех случаях от родственников или законных представителей пациентов. В случае отсутствия последних документ о согласии заверен тремя подписями присутствующих сотрудников ФГБНУ ФНКЦ РР. Исследование одобрено этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол 5/20/4 от 23.12.2020).

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: 141534, Россия, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777, к. 1. ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии». E-mail: nekrasova84@yandex.ru. Некрасова Ю.Ю.

Для цитирования: Некрасова Ю.Ю., Гречко А.В., Канарский М.М., Борисов И.В., Прадхан П., Мухин А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В. Трёхгодичная выживаемость и динамика уровня сознания у пациентов с последствиями тяжёлых повреждений головного мозга на амбулаторном этапе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(3):31–40.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.4>

Поступила 26.12.2022 / Принята в печать 18.05.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Three-Year Survival Rate and Changes in the Level of Consciousness in Outpatients After Severe Brain Injuries

Iuliia Yu. Nekrasova¹, Andrey V. Grechko¹, Mikhail M. Kanarskii¹, Ilya V. Borisov¹, Pranil Pradhan¹, Alexey V. Mukhin¹, Dmitry S. Yankevich¹, Marina V. Petrova^{1,2}

¹Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow region, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. There is a worldwide lack of statistical data about the patients with chronic disorders of consciousness (DOC). In Russia, there are no such data at all. **Objective:** to perform the first study in Russia to assess the survival rate and changes in the level of consciousness in outpatients with the chronic DOC after their hospital discharge as well as to identify the predictors of survival and improvement in the level of consciousness.

Materials and methods. All the participants ($n = 142$) underwent their treatment and rehabilitation in Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology from January 2016 to January 2020. We recorded the changes in patient's vital status and their level of consciousness at the end-points of 3, 6, 12, 24, and 36 months from the brain injury (both for hospital and outpatient stages). We used the Kaplan–Meier method to assess the survival rate. We also used the logistic regression model to determine the correlation between the predictors of the survival and the improvement in the level of consciousness at baseline and 36 months after the injury.

Results. The mortality rate in the study group 3 years after the brain injury was 86.6%. Regardless of the survival rate, the level of consciousness had significantly improved (i.e., they regained communication) in 22.5% of patients within 3 years after the index event. The statistically significant final model of the regression analysis (for 142 patients) showed that younger age and higher overall CRS-R score improved the survival rate. The logistic regression model used to determine the predictors of the improvement in the level of consciousness among the survivors gave no significant results.

Conclusions. High mortality rate among the outpatients, whose level of consciousness had improved at discharge, proves the ineffectiveness of the outpatient rehabilitation. Thus, we need to find a way to improve it. The authors hope that the data obtained in this study will form the basis of their research.

Keywords: chronic disorders of consciousness; survival rate; improvement in the level of consciousness; ambulatory rehabilitation

Ethics approval. The patients' relatives or legal representatives have signed the informed consent form providing all the details about the study. In case there were no legal representatives, three attending members of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology have signed the informed consent form. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (protocol No. 5, December 23, 2020).

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: 141534, Russia, Moscow Region, Solnechnogorsk district, Lytkino village, 777, build. 1. Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. E-mail: nekrasova84@yandex.ru. Nekrasova I. Yu.

For citation: Nekrasova I. Yu., Grechko A. V., Kanarskii M. M., Borisov I. V., Pradhan P., Mukhin A. V., Yankevich D. S., Petrova M. V. Three-year survival rate and changes in the level of consciousness in outpatients after severe brain injuries. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):31–40. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.4>

Received 26.12.2022 / Accepted 18.05.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Эпидемиологический переход, наблюдаемый в последние годы в западных странах, приводит к увеличению числа пациентов, переживших тяжёлое приобретённое повреждение головного мозга (ГМ), вызванное черепно-мозговой травмой, сосудистыми катастрофами, глобальной ишемией и другими причинами. В первые дни после события тяжёлое повреждение ГМ обычно вызывает коматозное состояние, являющееся, по сути, транзиторным острым нарушением сознания и разрешающимся в 12–14% случаев [1] хроническим нарушением сознания (ХНС). ХНС характеризуется наличием бодрствования на фоне полного или почти полного отсутствия содержания сознания (осознания себя и окружающей действительности). Содержание сознания обычно проявляет себя в интенциональном поведении, отсутствие которого в настоящее время чаще всего

интерпретируется как признак отсутствия восприятия себя и окружающего.

К ХНС относятся такие состояния, как вегетативное состояние (ВС) [2] или, в современной терминологии, синдром безответного (ареактивного) бодрствования [3] и состояние минимального сознания (СМС) [4]. Наряду с отсутствием преднамеренного поведения у больных в ВС отсутствуют признаки целенаправленного реагирования на внешние раздражители, понимания речи и поддержания внимания при нерегулярном чередовании состояний сна и бодрствования [5]. Они не контролируют функции тазовых органов и имеют частично или полностью сохранные стволовые и спинномозговые рефлексы. СМС — клиническое состояние, сопровождающееся выраженными нарушениями сознания, при котором, тем не менее, имеются отчётливые, хотя и минимальные и часто неустойчивые, признаки

интенционального поведения [6]. Пациенты в СМС могут фиксировать взгляд на значимом объекте и демонстрировать эмоциональные реакции, такие как улыбка или плач, в ответ на стимулы в случае СМС— либо следовать инструкциям и давать простой ответ на вопрос (например, да/нет) с помощью жестов в случае СМС+.

Распространённость ХНС в мире составляет около 0,5–5,0 случаев на 100 000 населения [7], количество новых случаев составляет 2,5 на 100 000 населения в год [8]. В Германии, по данным исследования W.S. van Eyr и соавт. [9], 1500–5000 человек постоянно живут в ВС, распространённость ВС на 100 000 населения в Австралии составляет 3,36 случая, в Нидерландах — 0,2 [10], в Японии — 1,9 [11], в США — 4–10 [1]. Расхождение между вышеприведёнными цифрами может быть связано с различными критериями включения в исследования, низким методологическим качеством некоторых исследований, а также с вопросами окончания жизни таких пациентов в странах, где соответствующее законодательство имеет место [12, 13].

Продолжительность жизни таких пациентов после повреждения ГМ оценивается в среднем в 2–5 лет [14, 15], хотя наблюдались случаи с гораздо большей продолжительностью этого состояния — вплоть до десятков лет [16, 17]. После стабилизации соматического состояния и разрешения инфекционных осложнений такие пациенты в силу дороговизны нахождения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) оказываются дома, где качество ухода ограничено компетенциями родственников, зачастую не обладающих специальными навыками по ведению длительно иммобилизованных пациентов с низким уровнем сознания. Специализированных центров для пациентов, обладающих низким когнитивным потенциалом с минимальной возможностью реинтеграции в социум, в России недостаточно. Это, в свою очередь, приводит к соматическим осложнениям и возвращению пациента в ОРИТ. Образуется замкнутый круг, в котором и сам пациент, и его родственники, и система здравоохранения несут обоюдные и значительные потери.

В этих условиях затраты на пациента с ХНС вне острого этапа, хотя с трудом подлежат подсчёту в силу объективных причин, оцениваются достаточно высоко. Так, один день пребывания пациента в больнице длительного пребывания оценивается в 262 евро [18]. С другой стороны, домашний уход за ребёнком в ВС в США в последнее десятилетие XX в. стоил $129\,000 \pm 51\,000$ долл. в 1-й год после события, повлёкшего ХНС. Затраты на 2-й год снизились в среднем на 32 000 долл. США на 1 пациента [19]. С поправкой на инфляцию можно подсчитать, что сегодня эта сумма составила бы примерно 237 тыс. долл. V. Covelli и соавт. сообщают о расходах в размере 1000 евро в месяц на 1 пациента [20]. В России данные такого рода, включая статистические, полностью отсутствуют. Для этой группы пациентов не существует отдельного регистра, что значительно затрудняет их статистический учёт.

Наше когортное лонгитюдное исследование является первым в России, выполненным на относительно большой группе пациентов с ХНС, в котором были собраны данные о выживаемости и динамике уровня сознания пациентов, поступивших на лечение и реабилитацию в ФГБНУ ФНКЦ РР и выписанных после прохождения курса лечения и реабилитации.

Материалы и методы

Участники исследования

В нашем исследовании приняли участие 142 пациента (81 мужчина и 61 женщина; медианный возраст — 45 [32; 60] лет) с ХНС, поступившие в ФГБНУ ФНКЦ РР с января 2016 г. по январь 2020 г. Основной компетенцией ФГБНУ ФНКЦ РР является ранняя реабилитация в отделениях реанимации пациентов вне острого этапа болезни. Таким образом, к концу периода сбора данных у всех пациентов период после события, повлёкшего ХНС, составил более 3 лет.

Критериями включения в исследование были ХНС вследствие тяжёлых повреждений головного мозга. Этиологии ХНС, рассмотренные в данном исследовании: черепно-мозговая травма (ЧМТ), аноксическое повреждение головного мозга, сосудистые катастрофы, а также в меньшей пропорции инфекционные заболевания центральной нервной системы, последствия оперативных вмешательств.

Во время лечения и реабилитации в ФГБНУ ФНКЦ РР пациенты получали медикаментозную терапию. В число принимаемых препаратов входили β -адреноблокаторы, миорелаксанты, антиконвульсанты, бензодиазепины и Z-препараты для повышения консолидации сна. Для уменьшения спастичности, помимо центральных миорелаксантов, применяли препараты дофаминергической группы, такие как агонисты дофаминовых рецепторов и предшественники дофамина. Немедикаментозная терапия включала мультимодальную сенсорную стимуляцию наиболее сохраненных афферентных анализаторов, транскраниальную магнитную стимуляцию и стимуляцию постоянными токами. Верификацию наиболее интактных анализаторов проводили нейрофизиологическими методами, в том числе с помощью вызванных потенциалов головного мозга. С пациентами проводили занятия логопед и нейропсихолог. С целью профилактики соматических осложнений и синдрома последствий интенсивной терапии больным назначали симптоматическую терапию, мобилизационные мероприятия (вертикализацию), массаж и другие физиотерапевтические процедуры в доступном им объёме.

К критериям невключения относили: отсутствие угнетения сознания до комы вследствие повреждения центральной нервной системы в острейшем периоде, возраст старше 80 лет, левополушарные ишемические инсульты в связи с проблемой дифференциальной диагностики тотальной афазии, агнозии и апраксии от СМС—.

Оценка уровня сознания и сбор данных

Два независимых невролога перед включением в исследование установили участникам диагноз ХНС, подтвердив его по стандартизованным клиническим критериям для ВС, СМС+ и СМС— с использованием русскоязычной версии шкалы CRS-R при включении в исследование. В случаях разногласия между неврологами в отношении диагноза для установления степени ХНС использовали инструментальные методы диагностики: электроэнцефалограмму, полисомнографию, когнитивные вызванные потенциалы. С целью исключения из когорты пациентов с синдромом запятого человека мы провели компьютерное или маг-

нитно-резонансное томографическое исследование и исключили пациентов с характерным для данного синдрома структурным повреждением ствола головного мозга.

Далее во время пребывания в стационаре еженедельно проводили контроль уровня сознания по шкале CRS-R. При каждой оценке медицинский персонал, участвующий в лечении пациентов, тщательно опрашивался для учёта возможных флуктуаций уровня сознания. У всех пациентов во время оценки уровня сознания контролировали наличие электролитных, метаболических, инфекционных и других нарушений, которые могли повлиять на уровень сознания.

Изменения жизненного статуса и состояния сознания участников исследования регистрировали в 5 контрольных точках: через 3, 6, 12, 24 и 36 мес после события, приведшего к ХНС. Выбор контрольных точек обоснован более пристальным вниманием к 1-му году восстановления после повреждения головного мозга. После выписки из стационара оценку уровня сознания проводили посредством телекоммуникаций с родственниками (опекунами) и самими больными, если последнее было возможно. Кроме того, неврологи проводили видеоконференции для оценки состояния пациента в 70% описанных случаев. В остальных 30% случаев жизненный статус и уровень сознания оценивали со слов родственников. В случае летального исхода собиралась информация о дате смерти пациента.

Учитывая возможные ограничения дистанционной диагностики, мы решили разделить пациентов с ХНС в зависимости от возможности коммуникации (коммуницирующие/

некоммуницирующие пациенты), что отражает степень повреждения центральной нервной системы. К группе некоммуницирующих пациентов нами были отнесены пациенты в ВС и СМС⁻, к группе коммуницирующих — пациенты в СМС⁺ и сознании. В случаях, когда родственники сомневались в наличии или отсутствии коммуникации или фиксировали признаки коммуникации однократно, пациенты относились нами к некоммуницирующей группе. Это связано с тенденцией родственников «преувеличивать» уровень коммуникативности их близкого, и принятый нами подход, как мы полагаем, позволяет снизить погрешность при дистанционном определении уровня сознания.

Систематизация полученных данных

Собранные сведения были сведены в базу данных пациентов с ХНС, проходивших лечение и реабилитацию в ФГБНУ ФНКЦ РР. ER-модель (entity–relationship модель или модель «сущность–связь») данных, заносящихся в базу, представлен на рис. 1.

База данных включает в себя 5 связанных таблиц. Пациент, поступающий на лечение и реабилитацию в ФГБНУ ФНКЦ РР, вносится в базу данных со следующими атрибутами: ФИО, № истории болезни, возраст, пол, диагноз, этиология заболевания, дата события, повлёкшего повреждение ГМ, дата поступления в ФГБНУ ФНКЦ РР, уровень сознания при поступлении, оценки по шкалам (CRS-R, Шкала комы Глазго и др.). После выписки пациента отслеживается его новое местонахождение (другой стационар, учреждение паллиативной помощи, дом), в базу данных

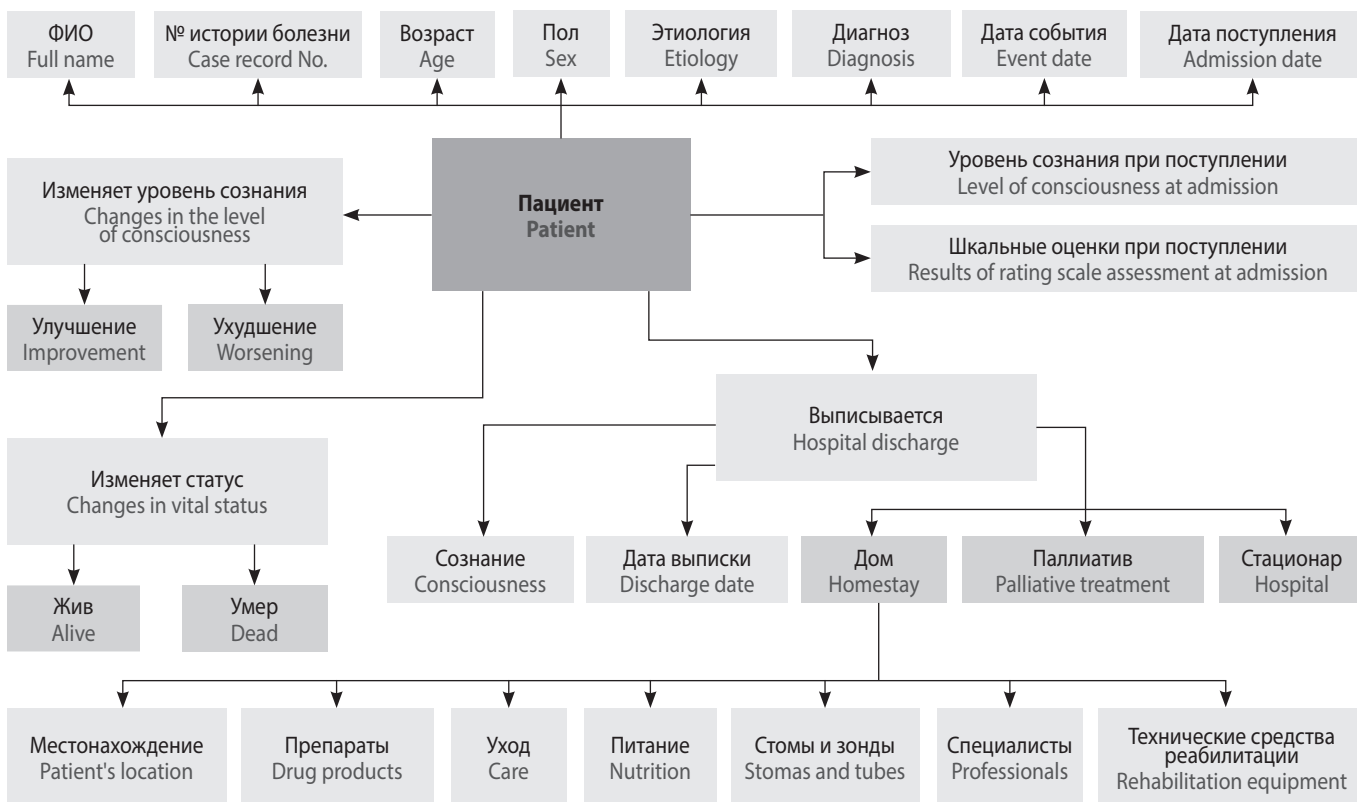


Рис. 1. ER-модель базы данных пациентов с ХНС.

Fig. 1. ER data model for patients with CDC.

заносятся дата выписки из ФГБНУ ФНКЦ РР, уровень сознания, шкальные оценки при выписке. Если пациент после выписки находится дома, в базу данных заносятся сведения о домашней реабилитационной среде:

- город (село, деревня);
- кем осуществляется уход за пациентом (родственники, сиделка и пр.);
- наличие медицинских стом и зондов;
- каким питанием пользуется пациент (домашнее или специализированные смеси);
- какие препараты принимает пациент на постоянной основе;
- какие технические средства реабилитации имеются в наличии;
- к каким специалистам обращается пациент (его родственники) для удовлетворения реабилитационных потребностей пациента;
- приблизительная сумма месячных затрат на пациента.

Данные, внесённые в базу, пополняются регулярно в указанных выше точках от даты события, повлёкшего ХНС, в атомарной форме.

На основании полученных данных автоматически рассчитываются следующие показатели:

- число дней от события до госпитализации в ФГБНУ ФНКЦ РР;
- число дней госпитализации;
- дата смерти;
- число дней дожития от повреждения ГМ до смерти;
- бинарный показатель «смерть в отделении»;
- статус (жив/умер) через 3, 6, 12, 24, 36 мес от даты события;
- бинарный показатель «улучшение по сознанию» через 3, 6, 12, 24, 36 мес от даты события;
- бинарный показатель «значимые улучшение по сознанию» через 3, 6, 12, 24, 36 мес от даты события;
- бинарный показатель «ухудшение по сознанию» через 3, 6, 12, 24, 36 мес от даты события;
- бинарный показатель «коммуникация при поступлении»;
- бинарный показатель «коммуникация» через 3, 6, 12, 24, 36 мес от даты события.

База данных имеет в наличии дополнительные поля для комментариев, ссылок на результаты дополнительных исследований, анализов.

Для управления базой данных была разработана система управления базой данных в реляционной системе «Microsoft Office Access».

Статистические методы

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись с использованием программы «Statistica v. 10» (разработчик — «StatSoft Inc.»). Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для проверки характера распределения интервальных переменных использовали непараметрический тест Колмогорова–Смирнова, для определения наличия взаимосвязей

между качественными переменными — тест χ^2 Пирсона. Для установления силы связей рассчитывали коэффициент V Крамера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для проведения анализа выживаемости был использован метод Каплана–Мейера. Для определения взаимосвязей переменных, собранных при включении в исследование, с двумя показателями исхода (жив/умер или коммуницирует/не коммуницирует) мы провели многопараметрический логистический регрессионный анализ. Выбор модели обусловлен отсутствием информации о статусе пациентов в периоды между контрольными точками исследования [21–23].

Юридические вопросы

Информированное согласие с разъяснением деталей исследования получено во всех случаях от родственников или законных представителей пациентов. В случае отсутствия последних документ о согласии заверен подписями 3 присутствующих сотрудников ФГБНУ ФНКЦ РР. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ ФНКЦ РР (протокол № 5/20/4 от 23.12.2020).

Исследование выполнено согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, утверждённой на 18-й генеральной Ассамблее ВМА (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964), с изменениями 59-й Генеральной Ассамблее ВМА (Сеул, октябрь 2008); Конституции Российской Федерации, ст. 21; Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказам Минздрава России.

Результаты

Демографические и клинические данные

Клинические данные пациентов, принявших участие в исследовании, сведены в табл. 1. В группе из 142 человек по этиологии преобладала ЧМТ (35,9%). Больше количество лиц мужского пола среди пациентов с последствиями ЧМТ объясняется в целом более активным участием этой гендерной группы в травмоопасных видах деятельности. Второе место по частоте причин, приводящих к ХНС в рассматриваемой выборке, занимают аноксическое поражение и последствия сосудистых катастроф (29,6%), другие причины — 4,9% от общего числа пациентов. По уровню сознания 62,7% составили пациенты в ВС, 27,5% — в СМС⁻, 9,8% — в СМС⁺.

Смертность

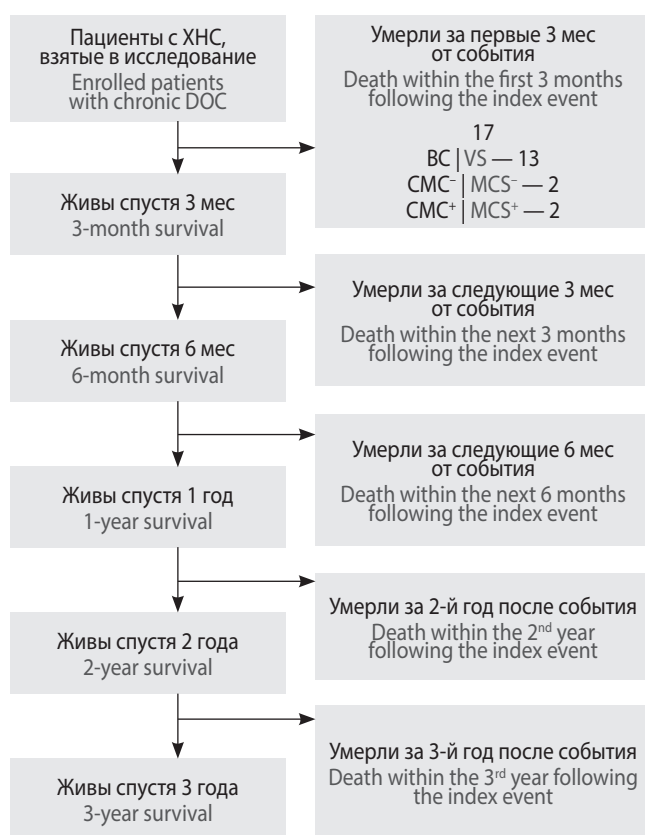
Для всех 142 участников был строго соблюден протокол исследования. Единственной причиной неучастия во всех этапах протокола была смерть пациента. При невозможности установления контакта с пациентом на последующей контрольной точке пациент выбивал из исследования начиная с этапа включения в исследование. Таким образом, для всех 142 пациентов в каждой контрольной точке известен его статус (жив/умер) и уровень сознания у живых по редуцированной нами системе (коммуницирует/не коммуницирует). Поточковая диаграмма исследования с учётом летальных исходов представлена на рис. 2.

В течение 1-го года после события смертность составила 61,9% (88 человек) от общего числа участников исследо-

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов на момент начала исследования

Table 1. Baseline patients' demographic and clinical data

Этиология Etiology	Всего (мужчины/женщины) Total (men/women)	BC VS	CMC ⁻ MCS ⁻	CMC ⁺ MCS ⁺	Медианное количество баллов по шкале CRS-R Median CRS-R score
Аноксическое поражение головного мозга Anoxic brain injury	42 (18/24)	31	11	0	6 [4; 7]
ЧМТ Traumatic brain injury	51 (37/14)	26	17	8	8 [6; 13]
Сосудистые катастрофы Cerebrovascular accidents	42 (22/20)	29	7	6	7 [5; 10]
Другое Other	7 (4/3)	3	4	0	7 [4; 9]
Всего по уровню сознания Total (according to the level of consciousness)	142	89	39	14	7 [5; 10]

Рис. 2. Протокол исследования.
Fig. 2. Study protocol.

вания (табл. 2). Из них за первые 3 мес умерло 17 человек (11,9% от общего числа участников исследования). К моменту прохождения второй контрольной точки (через 6 мес после события, повлёкшего ХНС) умер 41 больной (28,9% от общего числа участников исследования).

В течение 2 лет после события умерло 111 пациентов, т.е. общая смертность в контрольной точке, соответствующей 24 мес после травмы, составила 78,2% от общего числа участников исследования.

Таблица 2. Смертность пациентов, включённых в исследование, в зависимости от уровня сознания на протяжении 3 лет от события, повлёкшего ХНС

Table 2. Mortality rate in patients enrolled in the study, according to their level of consciousness within 3 years after the brain injury

Уровень сознания Level of consciousness	Срок после события, повлёкшего ХНС, мес Time after the brain injury				
	3	6	12	24	36
Всего Total	17	41	88	111	123
BC VS	13	29	61	76	82
CMC ⁻ MCS ⁻	2	7	21	26	31
CMC ⁺ MCS ⁺	2	5	6	9	10

Смертность в исследуемой группе через 3 года после события, повлёкшего ХНС, составила 123 (86,6%) человека из 142 участников исследования. После прохождения последней контрольной точки выжили 19 человек.

В группе некоммуницирующих больных, первоначально насчитывавшей 128 человек, в последней контрольной точке (через 36 мес после повреждения головного мозга) умерло 113 (88,3%) человек, что составило 90,1% от общего числа участников исследования. Группа коммуницирующих пациентов включала 14 человек. В течение 3 лет умерло 10 (71,4%) пациентов, что составило 7% от общего числа участников исследования. Таким образом, определяется статистически значимая прямая средняя корреляция между 36-месячной выживаемостью и исходным уровнем сознания ($\chi^2 = 6,835$; $p = 0,033$; M Крамера = 0,22).

Смертность пациентов в зависимости от этиологии ХНС представлена в табл. 3. Смертность среди пострадавших с ЧМТ в течение 36 мес после травмы составила 78,4% от числа пациентов с ЧМТ на момент начала исследования (см. табл. 1). Из группы пациентов с аноксическим поражением головного мозга к завершению исследования умерло 90,5%, среди пациентов с последствиями сосудистых поражений — 92,8%. Корреляция между травматической этиологией и исходом заболевания в контрольной точке 36 мес прямая, сильная ($\chi^2 = 70,835$; $p < 0,01$; V Крамера = 0,706).

Таблица 3. Смертность пациентов, включённых в исследование, в зависимости от этиологии заболевания на протяжении 3 лет от события, повлёкшего ХНС

Table 3. Mortality rate in patients enrolled in the study, according to the disorder etiology within 3 years after the brain injury

Этиология Etiology	Срок после события, повлёкшего ХНС, мес Time after the brain injury				
	3	6	12	24	36
Всего Total	17	41	88	111	123
ЧМТ Traumatic brain injury	1	5	27	37	40
Аноксия Apoxic brain injury	7	14	28	33	38
Сосудистые катастрофы Cerebrovascular accidents	7	20	31	37	39
Другое Other	2	2	2	4	6

Для оценки выживаемости в течение 36 мес после события, повлёкшего ХНС, использовалась оценка по методу Каплана–Мейера (рис. 3). Самый высокий процент смертности приходится на 1-й год после травмы.

Динамика уровня сознания

В течение 1-го года после повреждения ГМ у 63 больных отмечалось повышение уровня сознания. При этом у 26 пациентов из 63 (18,3% от общего числа участников исследования) произошло существенное улучшение уровня сознания, т.е. переход из некоммуницирующей группы в коммуницирующую (табл. 4). В течение 2-го года после по-

Таблица 4. Динамика уровня сознания пациентов, включённых в исследование, на протяжении 3 лет от события, повлёкшего ХНС

Table 4. Changes in the level of consciousness in patients enrolled in the study within 3 years after the CDC-inducing event

Уровень сознания Level of consciousness	Значимое повышение/снижение уровня сознания Significant improvement/worsening in the level of consciousness			Без изменения уровня сознания No change in the level of consciousness		
	за 1-й год within the 1 st year	за 2-й год within the 2 nd year	за 3-й год within the 3 rd year	за 1-й год within the 1 st year	за 2-й год within the 2 nd year	за 3-й год within the 3 rd year
	Всего Total	26	4	2	44	27
По уровню сознания According to the level of consciousness						
BC VS	13	1	1	25	12	6
CMC- MCS-	12	3	1	12	10	7
CMC+ MCS+	1	0	0	7	5	4
По этиологии ХНС According to the etiology of chronic DOC						
ЧМТ Traumatic brain injury	13	3	1	19	11	10
Аноксия Apoxic brain injury	7	0	0	11	9	4
Сосудистые катастрофы Cerebrovascular accidents	5	0	1	10	5	2
Другое Other	1	1	0	4	2	1

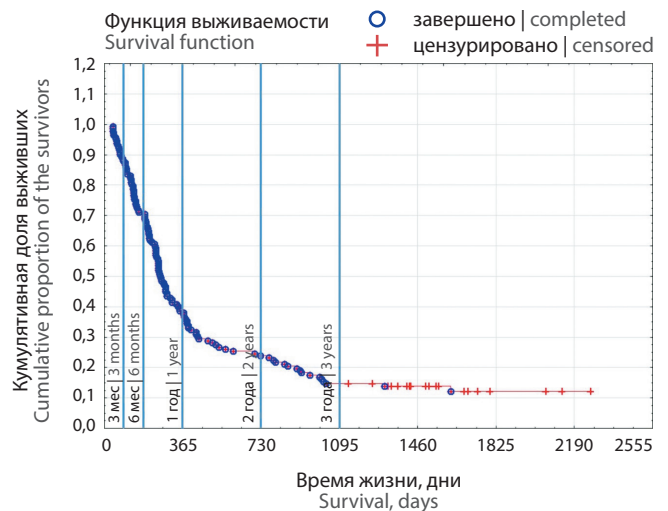


Рис. 3. Оценка выживаемости по методу Каплана–Мейера.
Fig. 3. Kaplan–Meier estimate.

вреждения ГМ уровень сознания существенно улучшился только у 4 больных. На 3-м году значимо повысили уровень сознания ещё 2 пациента.

Таким образом, независимо от выживаемости, в течение 3 лет после повреждения ГМ у 32 (22,5%) больных значимо повысился уровень сознания.

Количество коммуницирующих пациентов через 3 года после повреждения ГМ было относительно выше при травматической этиологии ХНС. Тем не менее статистически значимая корреляция между этими факторами отсутствует ($p = 0,067$).

Факторы, влияющие на выживаемость и динамику уровня сознания на амбулаторном этапе

Для построения модели логистической регрессии использовались данные о выживаемости и динамике уровня сознания, полученные в контрольной точке «24 мес», в которой количество выживших пациентов составило 31 человек, в то время как в точке «36 мес» количество выживших пациентов статистически не репрезентативно (19 человек).

При построении модели были рассмотрены следующие параметры:

- пол: 0 — мужской; 1 — женский;
- этиология: 0 — черепно-мозговая травма; 1 — нетравматическое поражение ГМ (аноксия и прочие повреждения);
- сознание: 0 — отсутствие коммуникации; 1 — наличие коммуникации;
- исход: 0 — умерли; 1 — выжили.

Регрессионный анализ показал значимую окончательную модель для 142 пациентов (коэффициент правдоподобия: $\chi^2 = 46,591$; $p < 0,001$). В этой модели более молодой возраст и более высокий общий балл CRS-R были достоверно связаны с выживаемостью, тогда как пол, этиология и уровень сознания при поступлении в ФГБНУ ФНКЦ РР (коммуникативная/не коммуникативная группа) — нет (табл. 5).

Применение модели логистической регрессии к выжившим в течение года (3 лет) пациентам для поиска предикторов положительной динамики уровня сознания не дало значимых результатов ($\chi^2 = 5,63$; $p = 0,22$).

Обсуждение

Целью исследования являлись сбор и оценка демографических, анамнестических и клинических данных по отдалённому результату (до 36 мес) у лиц с тяжёлыми приобретёнными повреждениями ГМ в вегетативном состоянии (ВС) или в состоянии минимального сознания (СМС).

По результатам исследования представляется, что рассматриваемая выборка является репрезентативной по демо-

графическим данным. Так, эпидемиологические данные, полученные в результате проведённого исследования, говорят о преобладании ЧМТ среди этиологий, приводящих к ХНС, что согласуется с данными других крупных исследований [24]. Пациенты с последствиями ЧМТ в среднем моложе, чем представители других нозологических форм, что также подтверждается результатами исследований других авторов [25, 26].

В части этиологии ХНС полученные результаты не расходятся с данными других исследований [25], а именно: аноксическое поражение является самой неблагоприятной причиной нарушений сознания в отношении положительной динамики уровня сознания, а также годичной выживаемости. По результатам исследования можно заключить, что в группе пациентов с ЧМТ исходный уровень сознания можно считать надёжным предиктором выживаемости. У пациентов с сосудистыми поражениями ГМ отмечается высокая смертность, сопоставимая со смертностью пациентов с последствиями аноксического поражения. Стоит отметить, что для данной этиологической группы критически важными для благоприятного прогноза в отношении выживаемости являются первые 6 мес.

На основании проведённого регрессионного анализа можно сделать вывод о том, что половозрастные характеристики не влияют на выживаемость и динамику уровня сознания, однако более молодой возраст можно считать благоприятным фактором в отношении выживаемости. Более высокий балл по шкале CRS-R, выявленный при первичном осмотре, коррелирует с положительной динамикой в отношении выживаемости, что также согласуется с данными других исследований [27, 28].

Проведённое исследование показало, что демографические и клинические характеристики пациентов с ХНС могут помочь в прогнозировании долгосрочной смертности и клинической эволюции. А именно: предикторами благоприятного исхода в отношении выживаемости можно назвать более молодой возраст и травматическую этиологию ХНС в зависимости от степени поражения ГМ. Наиболее неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости и повышения уровня сознания представлен в группе с аноксическим и сосудистым поражением.

Таблица 5. Применение модели логистической регрессии к поиску предикторов выживаемости пациентов с ХНС

Table 5. Determining the predictors of the survival in patients with CDC via the logistic regression model

Фактор Factor	Эталон Reference	β	p	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
Возраст Age		-0,05	< 0,001	0,94 (0,92-0,97)
Пол (мужчины) Sex (men)	Женщины Women	-0,17	0,61	0,84 (0,43-1,63)
Этиология (ЧМТ) Etiology (traumatic brain injury)	Нетравматическая Non-traumatic	-0,12	0,74	0,88 (0,42-1,84)
Статус (некоммуницирующий — ВС и СМС-) Status (non-communicating — VS и MCS-)	Коммуницирующий — СМС+ Communicating — MCS+	-0,65	0,47	0,52 (0,08-3,2)
CRS-R		0,25	< 0,001	1,29 (1,08-1,53)

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note. OR — odds ratio; CI — confidence interval.

Несмотря на то, что СМС— является убедительным маркером благоприятной динамики уровня сознания, частота перехода пациентов из группы некоммуницирующих в группу коммуницирующих является чрезвычайно низкой, что ставит под сомнение необходимость дивергенции ВС и СМС— в группе некоммуницирующих пациентов для долгосрочного прогноза.

Заключение

Продемонстрированная в исследовании высокая смертность среди пациентов, повысивших уровень сознания при выписке из стационара, может говорить о нефункциональности амбулаторного этапа реабилитации на текущий момент и о необходимости мер по его совершенствованию в части профилактики последствий ПИТ-синдрома (комплекс патологических состояний, развившихся или обострившихся в связи с проведением интенсивной терапии и ограничивающих повседневную активность) при уходе за пациентом на дому. Из полученных данных также следует, что подавляющее большинство пациентов, повысивших уровень сознания и обретших способность коммуницировать, не восстанавливаются функционально и требуют контроля и комплекса реабилитационных мероприятий со стороны родственников и социальных служб.

Список источников / References

1. 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
2. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. *Lancet.* 1972;299(7753):734–737. DOI: 10.1016/S0140-6736(72)90242-5
3. Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med.* 2010;8:68. DOI: 10.1186/1741-7015-8-68
4. Owen A.M. Detecting consciousness: a unique role for neuroimaging. *Annu. Rev. Psychol.* 2013;64(1):109–133. DOI: 10.1146/annurev-psy-113011-143729
5. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2018;91(10):450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926
6. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58(3):349–353. DOI: 10.1212/WNL.58.3.349
7. Wade D.T. How many patients in a prolonged disorder of consciousness might need a best interests meeting about starting or continuing gastrostomy feeding? *Clin. Rehabil.* 2018;32(11):1551–1564. DOI: 10.1177/0269215518777285
8. Pichler G., Fazekas F. Cardiopulmonary arrest is the most frequent cause of the unresponsive wakefulness syndrome: a prospective population-based cohort study in Austria. *Resuscitation.* 2016;103:94–98. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.02.023
9. van Erp W.S., Aben A.M.L., Lavrijsen J.C.M. et al. Unexpected emergence from the vegetative state: delayed discovery rather than late recovery of consciousness. *J. Neurol.* 2019;266(12):3144–3149. DOI: 10.1007/s00415-019-09542-3
10. Goudarzi F., Abedi H., Zarea K. Information seeking experiences of family caregivers of patients with persistent vegetative state: a qualitative study. *Iran J. Nurs. Midwifery Res.* 2020;25(5):393–400. DOI: 10.4103/ijnmr.IJNMR.187.18
11. Kodama N., Suzuki J. Vegetative state patients in Japan. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 1976;16(PT1):155–160. DOI: 10.2176/nmc.16pt1.155
12. Mroz S., Dierickx S., Deliens L. et al. Assisted dying around the world: a status questionnaire. *Ann. Palliat. Med.* 2021;10(3):3540–3553. DOI: 10.21037/apm-20-637
13. Fins J.J. Disorders of consciousness and disordered care: families, caregivers, and narratives of necessity. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2013;94(10):1934–1939. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.12.028

К ограничениям проведённого исследования можно отнести:

1. Дистанционный метод определения уровня сознания на постгоспитальном этапе, что не исключает ошибок в дифференциальной диагностике ХНС. Для минимизации ошибочных результатов мы отказались от шкальной оценки, которую возможно провести только при непосредственном контакте с пациентом.
2. Относительно небольшую длительность проведённого исследования. В контексте тенденций к отмене термина «перманентный» в отношении ХНС более рационально оценить вышеперечисленные показатели на более длительном этапе.
3. В данном исследовании не учитывался фактор коморбидности у пациентов ФГБНУ ФНКЦ РР, а также причины смерти пациентов дома в силу сложности сбора данных такого рода.
4. Риск наличия систематической ошибки отбора ввиду того, что пациенты, с которыми была потеряна связь, игнорировались в анализе.

Дальнейшие исследования должны быть посвящены особенностям протекания осложнений иммобилизационного синдрома во всех подгруппах с ХНС, т.к. высокий уровень сознания в совокупности с тяжёлым функциональным дефицитом не снимает соматических рисков, что также продемонстрировано в нашем исследовании.

14. Practice parameters: assessment and management of patients in the persistent vegetative state (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1995;45(5):1015–1018. DOI: 10.1212/wnl.45.5.1015
15. Парфенов А.Л., Петрова М.В., Пичугина И.М., Лугинина Е.В. Формирование коморбидности у пациентов с тяжёлым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор). *Общая реаниматология.* 2020;16(4):72–89. Parfenov A.L., Petrova M.V., Pichugina I.M., Luginina E.V. Comorbidity development in patients with severe brain injury resulting in chronic critical condition (review). *General Reanimatology.* 2020;16(4):72–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-72-89
16. Leonardi M., Giovannetti A.M., Pagani M. et al. Burden and needs of 487 caregivers of patients in vegetative state and in minimally conscious state: results from a national study. *Brain Injury.* 2012;26(10):1201–1210. DOI: 10.3109/02699052.2012.667589
17. Lavrijsen J.C.M. Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in Dutch nursing homes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005;76(10):1420–1424. DOI: 10.1136/jnnp.2004.058198
18. Raso M.G., Arcuri F., Liperoti S. et al. Telemonitoring of patients with chronic traumatic brain injury: a pilot study. *Front. Neurol.* 2021;12:598777. DOI: 10.3389/fneur.2021.598777
19. Fields A.I., Coble D.H., Pollack M.M. et al. Outcomes of children in a persistent vegetative state. *Crit. Care Med.* 1993;21(12):1890–1894. DOI: 10.1097/00003246-199312000-00016
20. Covelli V., Cerniauskaite M., Leonardi M. et al. A qualitative study on perceptions of changes reported by caregivers of patients in vegetative state and minimally conscious state: the “Time Gap Experience”. *Sci. World J.* 2014;2014:1–9. DOI: 10.1155/2014/657321
21. Estraneo A., De Bellis F., Masotta O. et al. Demographical and clinical indices for long-term evolution of patients in vegetative or in minimally conscious state. *Brain Injury.* 2019;33(13–14):1633–1639. DOI: 10.1080/02699052.2019.1658220
22. Estraneo A., Moretta P., Loreto V. et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology.* 2013;80(5):464–470. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0f31
23. Estraneo A., Fiorenza S., Magliacano A., et al. Multicenter prospective study on predictors of short-term outcome in disorders of consciousness. *Neurology.* 2020;95(11):e1488–e1499. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010254
24. 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. 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. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1

25. Steppacher I., Kaps M., Kissler J. Will time heal? A long-term follow-up of severe disorders of consciousness. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2014;1(6):401–408. DOI: 10.1002/acn3.63

Информация об авторах

Некрасова Юлия Юрьевна — к.т.н., н.с., ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8501>

Гречко Андрей Вячеславович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3318-796X>

Канарский Михаил Михайлович — м.н.с. ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7635-1048>

Борисов Илья Владимирович — м.н.с. ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5707-118X>

Прадхан Правнил — м.н.с. ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3505-7504>

Мухин Алексей Вячеславович — врач ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1086-9354>

Янкевич Дмитрий Станиславович — к.м.н., зам. руководителя НИИ реабилитологии по инновациям, зав. лаб. двигательной реабилитации, восстановления глотания и речи ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>

Петрова Марина Владимировна — д.м.н., профессор, зам. директора по научно-клинической деятельности ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия; зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Вклад авторов. Некрасова Ю.Ю., Канарский М.М. — создание концепции исследования, проведение исследования; Борисов И.В. — анализ данных, программное обеспечение; Прадхан П., Мухин А.В. — проведение исследования; Гречко А.В., Петрова М.В., Янкевич Д.С. — руководство научно-исследовательской работой.

26. Estraneo A., Moretta P., Loreto V. et al. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology*. 2010;75(3):239–245. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8cc

27. Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A. et al. Longitudinal assessment of clinical signs of recovery in patients with unresponsive wakefulness syndrome after traumatic or nontraumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2017;34(2):535–539. DOI: 10.1089/neu.2016.4418

28. Lee H.Y., Park J.H., Kim A.R. et al. Neurobehavioral recovery in patients who emerged from prolonged disorder of consciousness: a retrospective study. *BMC Neurol.* 2020;20(1):198. DOI: 10.1186/s12883-020-01758-5

Information about the authors

Iuliia Yu. Nekrasova — Cand. Sci. (Tech.), researcher, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8501>

Andrey V. Grechko — D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3318-796X>

Mikhail M. Kanarskii — junior researcher, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7635-1048>

Ilya V. Borisov — junior researcher, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5707-118X>

Pravnil Pradhan — junior researcher, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3505-7504>

Aleksey V. Mukhin — physician, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1086-9354>

Dmitry S. Yankevich — Cand. Sci. (Med.), Deputy Head, Research Institute of Rehabilitology for Innovations, Head, Laboratory of motor rehabilitation, restoration of swallowing and speech, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>

Marina V. Petrova — D. Sci. (Med.), Prof., Deputy director for scientific and clinical activities, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia; Head, Department of anesthesiology and resuscitation, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Author contribution. Nekrasova I.Yu., Kanarskii M.M. — creation of the concept of research, conducting research; Borisov I.V. — data analysis, software; Pradhan P., Mukhin A.V. — conducting research; Grechko A.V., Petrova M.V., Yankevich D.S. — management of research work.



Клинические маркеры неблагоприятного течения рассеянного склероза

М.С. Матросова¹, Г.Н. Бельская¹, В.В. Брюхов¹, Е.В. Попова^{2,3}, М.В. Кротенкова¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Аннотация

Цель исследования — изучение возможных клинических маркеров, ассоциированных с неблагоприятным течением рассеянного склероза (РС) и его переходом в прогрессирующую форму.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены пациенты с ремиттирующим, вторично-прогрессирующим, первично-прогрессирующим РС и здоровые добровольцы. Для комплексной клинической оценки обследуемые проходили тест на оценку времени прохождения 25 футов (T25-FW), тест с 9 отверстиями (9-HPT), тест на сопоставление символов и цифр (SDMT), тест на оценку уровня утомленности (Fatigue), заполняли анкеты MSProDiscuss, после чего было проведено межгрупповое сравнение результатов.

Результаты. Выявлены значимые различия в выполнении большинства тестов испытуемыми разных групп и предложен объединённый клинический показатель, включающий в себя результаты тестов T25-FW, SDMT и 9-HPT (выполнялся как правой, так и левой рукой).

Обсуждение. Объединённый клинический показатель может стать полезным инструментом в клинической практике для оценки более вероятного типа течения РС у пациента в конкретный момент времени.

Ключевые слова: рассеянный склероз; ремиттирующий рассеянный склероз; прогрессирующий рассеянный склероз; объединённый клинический показатель

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-8/20 от 25.11.2020).

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, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: matrosova@neurology.ru. Матросова М.С.

Для цитирования: Матросова М.С., Бельская Г.Н., Брюхов В.В., Попова Е.В., Кротенкова М.В. Клинические маркеры неблагоприятного течения рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(3):41–48.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.5>

Поступила 05.05.2023 / Принята в печать 31.05.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Clinical Markers for Unfavorable Course of Multiple Sclerosis

Mariya S. Matrosova¹, Galina N. Belskaya¹, Vasilij V. Bryukhov¹, Ekaterina V. Popova^{2,3}, Marina V. Krotenkova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study possible clinical markers associated with the unfavorable course of multiple sclerosis and its transition to a progressive subtype.

Materials and methods. This prospective study included healthy volunteers and patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), secondary progressive multiple sclerosis (SPMS), primary progressive multiple sclerosis (PPMS). For a comprehensive clinical evaluation, the participants completed the Timed 25-Foot Walk Test (T25-FW), Nine-Hole Peg Test (9-HPT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Fatigue test, and MSProDiscuss questionnaires. Then we compared the results between the groups.

Results. We found significant differences between the groups in regard to most of the tests. Furthermore, we proposed a composite clinical score (CCS) based on T25-FW, SDMT, and 9-HPT results (for both hands).

Discussion. Our CCS can be a useful clinical tool to determine the most likely course of multiple sclerosis at a certain timepoint.

Keywords: multiple sclerosis; relapsing-remitting multiple sclerosis; progressive multiple sclerosis; composite clinical score

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 9-8/20, November 25, 2020).

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: matrosova@neurology.ru. Matrosova M.S.

For citation: Matrosova M.S., Belskaya G.N., Bryukhov V.V., Popova E.V., Krotenkova M.V. Clinical markers for unfavorable course of multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):41–48. (In Russ.)
DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.5>

Received 05.05.2023 / Accepted 31.05.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Несмотря на тот факт, что рассеянный склероз (РС) является одним из наиболее распространённых и активно изучаемых заболеваний центральной нервной системы, не существует чётких критериев перехода ремиттирующего РС (ПРС) во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) [1–4]. Прогрессирование заболевания устанавливается на основании клинической картины, стойкого нарастания неврологического дефицита, что характеризуется повышением балла по расширенной шкале оценки инвалидности EDSS (Expanded Disability Status Scale) вне связи с обострением заболевания, в течение минимум 6 мес от появления неврологических нарушений [5, 6]. Тем не менее обострения могут встречаться и при ВПРС, а шкала EDSS больше связана со способностью пациента к передвижению и самообслуживанию, но плохо учитывает функцию верхних конечностей и когнитивную деятельность, что также может затруднять диагностику ВПРС [7, 8]. Это приводит к тому, что в стандартной клинической практике диагноз ВПРС ставится чаще всего ретроспективно, не ранее чем через 12 мес от его начала [6, 9].

В клинической практике зачастую используются дополнительные клинические тесты, позволяющие предположить наличие прогрессирования заболевания точнее, чем шкала EDSS [5, 8]: тест оценки времени прохождения 7,62 м, или 25 футов (T25-FW) — для оценки функций нижних конечностей, тест с 9 отверстиями (9-HPT) — для оценки функции верхних конечностей и мелкой моторики, а также тест на сопоставление символов и цифр (Symbol-Digit Modality Test — SDMT), тест на быстрый устный счёт (Paced Auditory Serial Addition Test — PASAT), которые выявляют снижение когнитивных функций [6, 8, 11, 12]. T25-FW, 9-HPT и PASAT являются частью составной функциональной шкалы при РС, балл по которой рассчитывается как сумма средних показателей времени выполнения первых двух тестов и количества правильных ответов PASAT, делённая на 3 [13]. PASAT достаточно сложен для выполнения, занимает много времени и требует подготовки, в то время как SDMT достаточно прост в выполнении и показал хороший результат в выявлении прогрессирования когнитивного дефицита даже у педиатрических пациентов [12, 14, 15].

Пациенты с РС очень часто жалуются на общую слабость и повышенную утомляемость, что также более характерно для ВПРС, поэтому существуют анкеты для их выявления — шкала оценки утомлённости (Fatigue Impact Scale, Fatigue) и её вариации [16, 17]. Относительно недавно

была разработана онлайн-анкета MProDiscuss (Multiple Sclerosis Progression Discussion Tool), которая рассчитывает риск развития прогрессирования РС как низкий, средний или высокий, опираясь на возраст пациента, балл EDSS, клиническую и МРТ-картину, наблюдающуюся у пациента в течение последних 6 мес [18, 19].

Таким образом, несмотря на большое количество существующих тестов, рекомендованных для выявления прогрессирования РС, все они требуют длительного динамического контроля и комплексной оценки для подтверждения ухудшения неврологического статуса, в то время как ранняя диагностика прогрессирующего течения РС (ПРС) может быть крайне важна для пациента [20, 21]. Поиск возможных инструментов, позволяющих выявлять ВПРС на ранних стадиях, может сыграть важную роль в диагностике ПРС и способствовать своевременному переходу на более высокоэффективную терапию.

Цель исследования — изучение возможных клинических маркеров, ассоциированных с неблагоприятным течением РС и его переходом в прогрессирующую форму.

Материал и методы

Пациенты

Все пациенты были заранее осведомлены о предстоящем исследовании и подписали добровольное информированное согласие на его проведение. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-8/20 от 25.11.2020).

Общий объём исследуемой выборки составил 133 участника: 50 человек (из них 37 женщин) в возрасте 18–57 лет (здесь и далее: медиана [1-й; 3-й квартили]) — 34 [27; 41]) были включены в группу ПРС; 17 (из них 10 женщин) в возрасте 37–61 лет (46,0 [43,0; 54,0]) — в группу первично прогрессирующего РС (ППРС); 23 (из них 15 женщин) в возрасте 24–66 лет (49 [39; 55]) — в группу ВПРС; 43 (из них 31 женщина) в возрасте 23–58 лет (33 [27; 46]) — в контрольную группу. Испытуемые из группы контроля были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами группы ПРС, не имели жалоб со стороны центральной нервной системы и структурной патологии головного мозга при МРТ.

Критериями включения во все группы был возраст от 18 лет, для включения в основные группы, помимо этого, требовалось наличие установленного диагноза РС с уточнением типа течения заболевания.

Клиническая оценка

Для всех пациентов были известны возраст и балл по EDSS. Всем испытуемым были пройдены следующие тесты и шкалы:

- тест T25-FW для оценки функций нижних конечностей;
- тест 9-HPT, выполненный поочерёдно доминантной (9-HPT D) и недоминантной (9-HPT ND) руками, — для оценки функции верхних конечностей;
- тест SDMT — для оценки когнитивных функций;
- анкета MSProDiscuss — для оценки вероятности прогрессирования заболевания;
- анкета Fatigue — для оценки утомляемости.

Протокол МРТ

Всем испытуемым было проведено МРТ-исследование головного мозга на магнитно-резонансном томографе «Siemens Magnetom Prisma» с величиной магнитной индукции 3 Тл, оснащённом 64-канальной головной катушкой. МРТ-протокол включал в себя стандартные режимы T2 и T2-FLAIR (с подавлением МР-сигнала от свободной жидкости), а также дополнительный режим T1-MP2RAGE со следующими параметрами: TR/TE = 5000/2,98 мс, T1/TI2 = 700/2500 мс, FA1/FA2 = 4°/5°, TF = 176, FOV = 256 мм, толщина среза 1,0 мм, размер вокселя 1,0 × 1,0 × 1,0 мм, ширина полосы пропускания 240 Гц/пиксель, TA = 8 мин 22 с.

На основе режима T1-MP2RAGE было осуществлено морфометрическое исследование. Сегментация головного мозга каждого пациента проводилась на основе режима T1-MP2RAGE с использованием программы «Statistical Parametric Mapping» на базе MathLab. Объем серого и белого вещества для каждого пациента был рассчитан с помощью инструмента «Computational Anatomy Toolbox» [22]. Кроме того, отдельно был рассчитан объем подушек таламуса с двух сторон. Для анализа использовался относительный объем белого вещества (относительно всего интракраниального объема) и относительный объем подушек таламуса (относительно объема серого вещества).

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с применением программного пакета «SPSS Statistics v. 23.0» («IBM»).

Во всех случаях использовались двусторонние варианты статистических критериев. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$ (при апостериорных попарных сравнениях — при скорректированном уровне значимости $p_{adj} < 0,05$). Тип распределения количественных показателей оценивали путём анализа частотных гистограмм. Для описания количественных переменных использовали медиану и квартили, а также среднее и стандартное отклонение (при нормальном распределении). Для описания категориальных переменных использовали частоту и долю (в процентах).

Сравнение групп по количественным переменным проводили с помощью параметрических методов. Для сравнения 3 и более групп по количественным переменным с нормальным распределением использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными попарными сравнениями. При апостериорных попарных сравнениях для поправки на множественные сравнения применяли метод Бонферрони или Даннетта.

Связь между двумя количественными переменными или между категориальной и количественной переменной с поправкой на возраст оценивали с помощью общей линейной модели, между двумя категориальными переменными — с помощью множественной логистической регрессии.

Результаты

Группы значимо различались по всем оцениваемым клиническим характеристикам: баллу по шкалам EDSS и Fatigue, результатам тестов T25-FW, 9-HPT D, 9-HPT ND, SDMT, результатам опросника MSProDiscuss. После введения поправки на возраст выявленные различия сохраняли статистическую значимость.

Апостериорный анализ показал, что все группы при попарных сравнениях значимо отличались друг от друга по шкале EDSS. Различия по шкале Fatigue были значимыми между группами ВППС и РС, а также ВППС и контроля. Различия результатов теста T25-FW оказались значимыми при всех попарных сравнениях групп, за исключением сравнения групп ПППС и ВППС. Различия результатов тестов 9-HPT D, 9-HPT ND и SDMT были значимыми при всех попарных сравнениях, за исключением сравнения групп ПППС и ВППС, а также сравнения групп РС и контроля (рис. 1).

Несмотря на выявленные различия между группами, данные тесты не могут быть использованы по отдельности для выявления признаков прогрессирования РС, поскольку заболевание характеризуется вариабельностью клинической картины и может задействовать разные функциональные системы, что требует комплексной неврологической оценки [1]. В качестве инструмента для комплексной клинической оценки РС был создан объединённый клинический показатель (ОКП). Он учитывал результаты оценки когнитивного статуса (тест SDMT), двигательных функций верхних (тесты 9-HPT D и 9-HPT ND) и нижних (тест T25-FW) конечностей. При общей клинической оценке РС благоприятным вариантом считалось нахождение участника в группе РС. Неблагоприятным течением считалось нахождение в группе ПРС, объединяющей пациентов с ПППС и ВППС.

Для снятия ограничений, связанных с различиями единиц измерения вышеуказанных показателей, была проведена их стандартизация по формуле:

$$Z = \frac{(\text{значение для данного пациента}) - (\text{среднее значение})}{\text{стандартное отклонение}} \quad (1)$$

Среднее значение и стандартное отклонение каждого показателя были рассчитаны для исследуемой выборки пациентов с РС, после чего были получены формулы стандартизации отдельных показателей и рассчитаны коэффициенты для каждого показателя.

Расчёт ОКП РС производился путём суммирования Z-значений отдельных показателей. Поскольку сравнения групп РС и ПРС показали, что пациенты с ПРС имеют более высокие баллы тестов T25-FW, 9-HPT D, 9-HPT ND, но менее высокий балл SDMT, последний добавляли в формулу с инверсией знака:

$$\text{ОКП РС (исходный расчёт)} = Z_{T25-FW} + Z_{9-HPT D} + Z_{9-HPT ND} - Z_{SDMT} \quad (2)$$

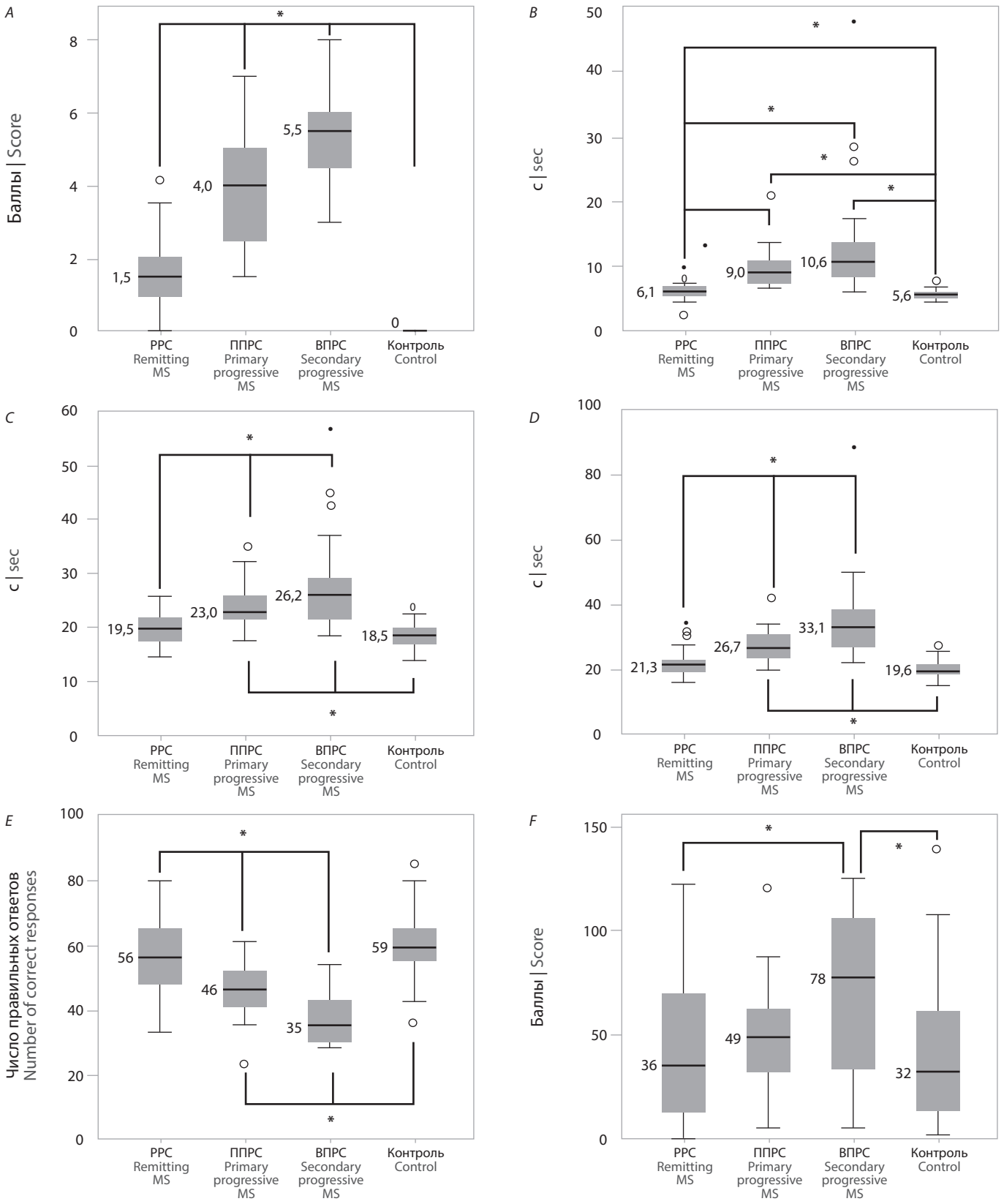


Рис. 1. Результаты оценки обследуемых по шкале EDSS (A), тесту T25-FW (B), тесту 9-HPT D (C), тесту 9-HPT ND (D), тесту SDMT (E); шкале Fatigue (F). * $p < 0,05$. * и ● — отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.
Fig. 1. Testing results: EDSS score (A), N25-FW test (B), 9-HPT D test (C), 9-HPT ND test (D), SDMT test (E); Fatigue Severity scale (F). * $p < 0,05$. * and ● stand for the outliers in overall population.

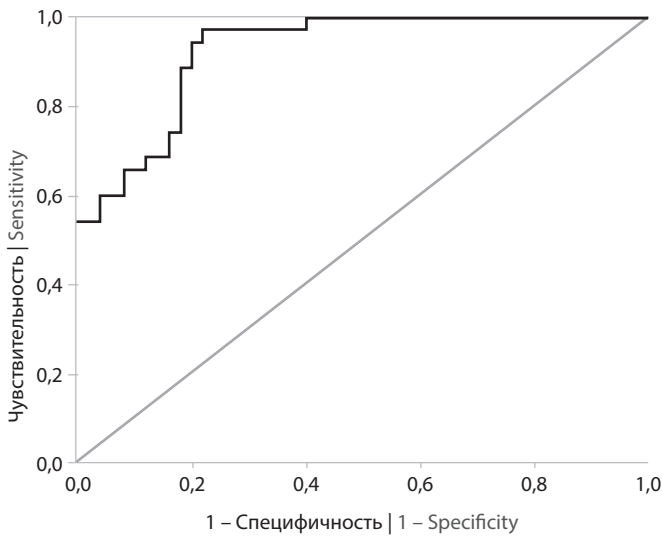


Рис. 2. ROC-кривая для объединённого клинического показателя РС.
Fig. 2. ROC curve: composite clinical score for the multiple sclerosis.

Путём преобразования вышеуказанной формулы исходный расчёт ОКП приобрёл вид:

$$\text{ОКП РС (исходный расчёт)} = 0,168 \times \text{T25-FW (c)} + 0,153 \times 9\text{-НРТ D (c)} + 0,102 \times 9\text{-НРТ ND (c)} - 0,075 \times \text{SDMT (число правильных ответов)} - 3,935. \quad (3)$$

Для облегчения интерпретации в итоговой формуле к показателю «ОКП РС (исходный расчёт)» прибавили коэффициент, который сместил порог к нулевому значению:

$$\text{ОКП} = \text{ОКП РС (исходный расчёт)} + 0,886. \quad (4)$$

Путём преобразования итоговая формула расчета ОКП РС приобрела вид:

$$\text{ОКП} = 0,168 \times \text{T25-FW (c)} + 0,153 \times 9\text{-НРТ D (c)} + 0,102 \times 9\text{-НРТ ND (c)} - 0,075 \times \text{SDMT (число правильных ответов)} - 3,049. \quad (5)$$

Для оценки возможностей использования ОКП РС в качестве маркера течения заболевания (PPC/ПРС) применяли

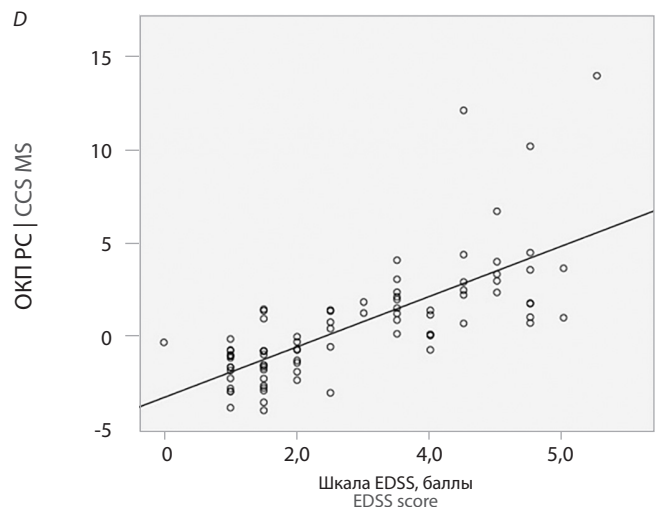
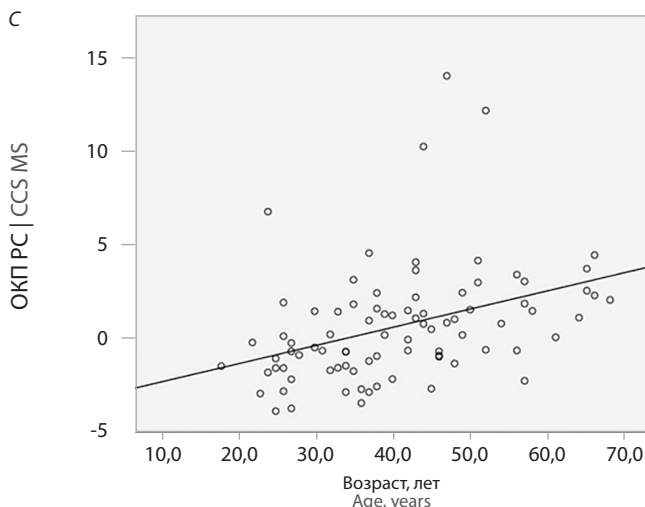
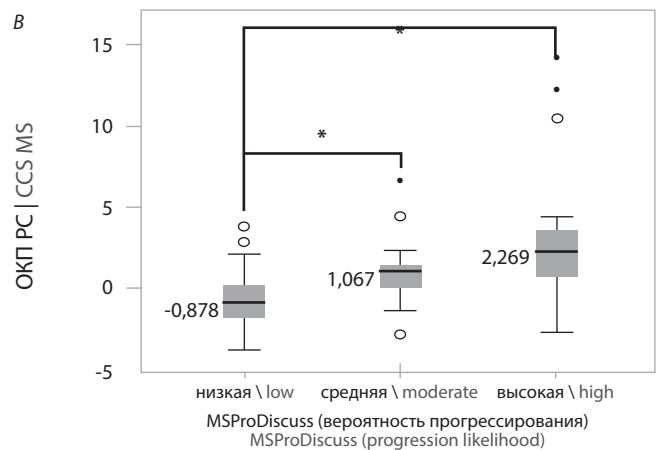
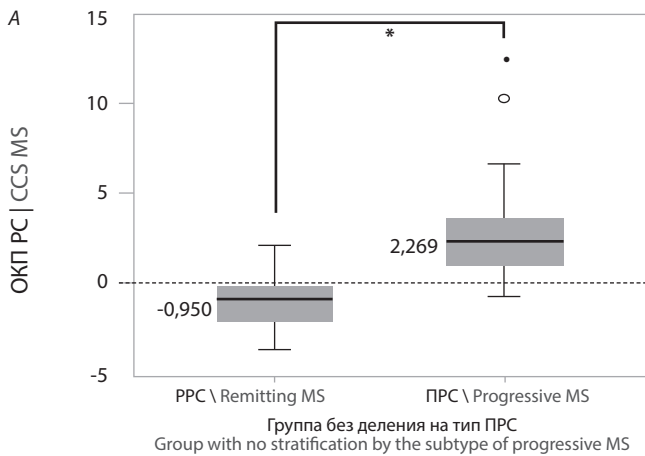


Рис. 3. Различия ОКП РС между группами пациентов с PPC и ПРС (A), связь результата ОКП РС с вероятностью прогрессирования по шкале MSProDiscuss (B), возрастом пациентов (C) и баллом по шкале EDSS (D).

* $p < 0,05$; ° и ● (на верхних графиках) — отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки; ° (на нижних графиках) — каждое отдельное измерение.

Fig. 3. Differences in CCS MS between the RRMS and PPMS groups (A). Correlation between CCS MS and probability of MS progression according to the MSProDiscuss score (B), patient's age (C), and EDSS score (D).

* $p < 0.05$; ° and ● stand for the outliers in overall population (upper charts)/every individual result (lower charts).

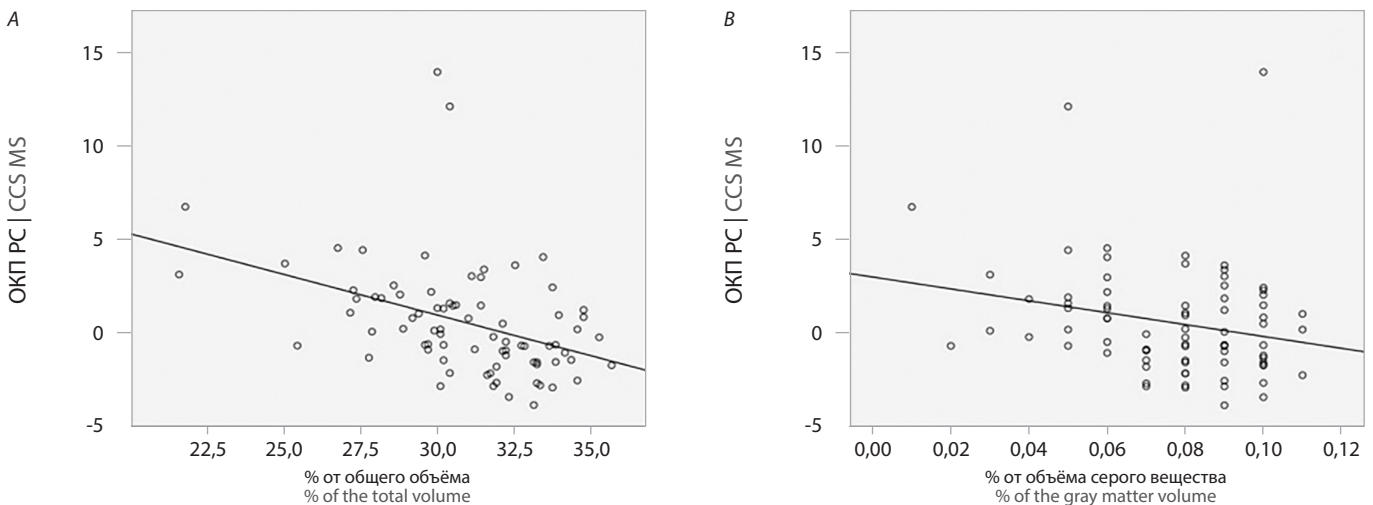


Рис. 4. Связь ОКП РС с относительным объёмом белого вещества (А) и с относительным объёмом подушки таламуса (В).
Fig. 4. CCS MS correlation with the relative volume of white matter (A) and with the relative volume of the pulvinar (B).

метод ROC-анализа (рис. 2). Пороговое значение определяли по максимальному индексу Йодена, который рассчитывается как сумма чувствительности и специфичности минус 1. Оптимальное пороговое значение для показателя «ОКП РС» было определено на уровне 0,00 (вероятность попадания в группу ПРС повышается при значении показателя $\geq 0,00$). Чувствительность и специфичность для этой точки составили 97,0% и 78,0% соответственно.

Площадь под кривой для ОКП РС оказалась большей, чем для большинства отдельных показателей, лежащих в основе ОКП РС (тестов 9-НРТ D, 9-НРТ ND и SDMT): 0,926 [0,874; 0,977]. Отличия ROC кривой от диагональной опорной линии были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Медиана итогового ОКП у пациентов с ПРС составила $-0,95$ [$-2,14; -0,21$] (диапазон значений $-3,84-2,03$). Медиана итогового ОКП у пациентов с ПРС составила $2,27$ [0,94; 3,68] (диапазон значений $-0,68-13,87$) (рис. 3, А). При этом была выявлена связь с результатами опросника MSProDiscuss. Апостериорный анализ показал, что различия были значимы между низкой и средней, а также низкой и высокой вероятностью прогрессирования РС (рис. 3, В). Кроме того, ОКП РС оказался значимо связанным с возрастом пациентов (коэффициент корреляции Спирмена = 0,491; $p < 0,001$) и баллом по шкале EDSS (коэффициент корреляции Спирмена = 0,781; $p < 0,001$) (рис. 3, С, D).

При сопоставлении с данными МРТ (рис. 4) выявленная корреляция ОКП с относительным объёмом белого вещества и относительным объёмом подушки таламуса оказалась статистически значимой (коэффициенты корреляции Спирмена $-0,476$ и $-0,236$; $p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно).

Обсуждение

Результаты выполнения клинических тестов ожидаемо показали значимые различия между группами, однако частую различий между группой ПРС и группой контроля не выявлено, вероятно, по причине слабо выраженного неврологического дефицита у пациентов с ПРС. При этом наименее существенные различия между группами продемонстрировала шкала Fatigue, что может быть связано с

её субъективностью. Так, большую роль может играть снижение критики пациентов с РС к своему состоянию, и, наоборот, повышенная утомляемость испытуемых из группы контроля, большинство из которых являются лицами трудоспособного возраста, в связи с преимущественным выполнением теста в вечернее время. В связи с данным фактом шкала не была включена в расчёт ОКП.

Тест SDMT был выбран нами как более простой и специфический, по сравнению с PASAT, тест на оценку когнитивных нарушений. Кроме того, именно SDMT рекомендуется в качестве инструмента когнитивного мониторинга во многих клинических исследованиях [12, 23].

В нашем исследовании ROC-анализ показал, что ОКП может оказаться удобным и полезным инструментом для одномоментной оценки состояния пациентов с РС и определения наиболее вероятного типа течения заболевания в конкретный момент времени, однако он не может быть использован в качестве предиктора прогрессирования заболевания в будущем, поскольку для этого требуется проведение продольных исследований. Кроме того, важно учитывать, что исследование проводилось на небольшой выборке (50 пациентов с ПРС и 40 пациентов с РС), что также может влиять на точность полученных коэффициентов в уравнении, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований ОКП на большей выборке пациентов. Тем не менее сопоставимость результатов данной шкалы с результатами анкеты MSProDiscuss и корреляция с баллом по шкале оценки инвалидности EDSS позволяет судить о возможности применения показателя в клинической практике. При этом, чем ближе результат пациента к пороговому (которое было определено на уровне 0,00), тем осторожнее следует относиться к его интерпретации, поскольку нельзя исключить, что более высокие значения будут выявлены у пациентов с агрессивным РС, а также в период обострения, в связи с чем при обострении использовать показатель не рекомендуется [9]. Кроме того, достаточно сложная для запоминания и расчёта формула ОКП ограничивает его применение в стандартной клинической практике, в связи с чем представляется полезным разработать онлайн-калькулятор, позволяющий автоматически рассчитывать ОКП для каждого пациента.

Согласно данным литературы, помимо глобальной атрофии вещества головного мозга, характерной для ПРС, отдельное внимание уделяется оценке объёма таламуса, который является одной из первых структур, подвергающихся атрофи-

ческим изменениям при РС [24]. В связи с этим выявленная корреляция ОКП с данными морфометрии является показательной с точки зрения соответствия клинической оценки МРТ-признакам прогрессирования заболевания.

Список источников / References

1. Захарова М.Н., Абрамова А.А., Аскарова Л.Ш. и др. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения. М.; 2018. Zakharova M.N., Abramova A.A., Askarova L.Sh. et al. Multiple sclerosis: issues of diagnosis and treatment. Moscow; 2018. DOI: 10.25697/MM.2018.01.11
2. Mahad D.H., Trapp B.D., Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183–193. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X
3. Kutzelnigg A., Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handb. Clin. Neurol.* 2014;122:15–58. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00002-9
4. Katz Sand I., Krieger S., Farrell C., Miller A.E. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2014;20(12):1654–1657. DOI: 10.1177/1352458514521517
5. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444. DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444
6. Хачанова Н.В., Бойко А.Н., Бахтиярова К.З. и др. Рекомендации экспертного совещания «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):172–175. Khachanova N.V., Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z. et al. Recommendations from the Expert Meeting «Secondary progressive multiple sclerosis: unresolved issues and prospects». *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):172–175. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-172-175
7. Rudick R.A., Polman C.H., Cohen J.A. et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult. Scler.* 2009;15(8):984–997. DOI: 10.1177/1352458509106212
8. Meyer-Moock S., Maeurer Y.S., Feng M. et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:58. DOI: 10.1186/1471-2377-14-58
9. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560
10. Sikes E.M., Cederberg K.L., Sandroff B.M. et al. Quantitative Synthesis of Timed 25-Foot Walk Performance in Multiple Sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2020;101(3):524–534. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.08.488
11. Benedict R.H., DeLuca J., Phillips G. et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2017;23(5):721–733. DOI: 10.1177/1352458517690821
12. Strober L., DeLuca J., Benedict R.H. et al. Symbol Digit Modalities Test: a valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2019;25(13):1781–1790. DOI: 10.1177/1352458518808204
13. Fischer J.S., Rudick R.A., Cutter G.R., Reingold S.C. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult. Scler.* 1999;5(4):244–250. DOI: 10.1177/135245859900500409
14. Orbach R., Zhao Z., Wang Y.C. et al. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e45409. DOI: 10.1371/journal.pone.0045409
15. Brenton J.N., Koshiya H., Woolbright E., Goldman M.D. The Multiple Sclerosis Functional Composite and Symbol Digit Modalities Test as outcome measures in pediatric multiple sclerosis. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2019;5(2):2055217319846141. DOI: 10.1177/2055217319846141
16. Лащ Н.Ю., Бойко А.Н. Утомляемость при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(1):82–85. Lashch N.Yu., Boiko A.N. Multiple sclerosis-related fatigue and possibilities of its correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(1):82–85. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-1-82-85
17. Beckerman H., Eijssen I.C., van Meeteren J. et al. Fatigue profiles in patients with multiple sclerosis are based on severity of fatigue and not on dimensions of fatigue. *Sci. Rep.* 2020;10:4167. DOI: 10.1038/s41598-020-61076-1
18. Ziemssen T., Piani-Meier D., Bennett B. et al. A physician-completed digital tool for evaluating disease progression (multiple sclerosis progression discussion tool): validation study. *J. Med. Internet Res.* 2020;22(2):e16932. DOI: 10.2196/16932
19. Волков А.И., Попова Е.В. Новые инструменты для раннего выявления прогрессирования рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуск. 2020;120(7–2):43–47. Volkov A.I., Popova E.V. New tools for early detection of multiple sclerosis progression: MSProDiscuss questionnaire. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(7–2):43–47. DOI: 10.17116/jnevro202012007243
20. Hamdy E., Talaat F., Ramadan I. et al. Diagnosing 'transition' to secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): a step-by-step approach for clinicians. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;60:103718. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103718
21. Симанив Т.О., Захарова М.Н. Сложность дифференциальной диагностики первично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Medica mente.* 2018;4(1):29–32. Simaniv T.O., Zakharova M.N. Difficulty of differential diagnosis in primary-progressive multiple sclerosis. *Medica Mente.* 2018;4(1):29–32. DOI: 10.25697/MM.2018.01.07
22. Gaser C., Dahnke R., Thompson P.M. et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. CAT — a computational anatomy toolbox for the analysis of structural MRI data. *bioRxiv.* 2022.06.11.495736. DOI: 10.1101/2022.06.11.495736
23. Sumowski J.F., Benedict R., Enzinger C. et al. Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. *Neurology.* 2018;90(6):278–288. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004977
24. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Переседова А.В., Кротенкова М.В. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном склерозе: данные МРТ-морфометрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2014;114(10-2):50–56. Krotenkova I.A., Briukhov V.V., Peresedova A.V., Krotenkova M.V. Atrophy of the central nervous system in multiple sclerosis: MRI-morphometry results. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(10-2):50–56.

Информация об авторах

Матросова Мария Сергеевна — врач-рентгенолог, аспирант ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-4604-7288>

Бельская Галина Николаевна — д.м.н., профессор, зав. многопрофильным клинико-диагностическим центром ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>

Брюхов Василий Валерьевич — к.м.н., врач-рентгенолог, с.н.с., ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>

Попова Екатерина Валериевна — д.м.н., зав. межкрупного отделения рассеянного склероза ГБУЗ «ГКБ 24 ДЗМ», Москва, Россия; доцент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., г.н.с., рук. отдела лучевой диагностики, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Вклад авторов. *Матросова М.С.* — проведение исследования, анализ данных; *Бельская Г.Н.* — создание концепции исследования, курирование данных, руководство научно-исследовательской работой; *Брюхов В.В.* — курирование данных, руководство научно-исследовательской работой; *Попова Е.В.* — курирование данных; *Кротенкова М.В.* — курирование данных, руководство научно-исследовательской работой.

Information about the authors

Mariya S. Matrosova — radiologist, PhD student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0003-4604-7288>

Galina N. Belskaya — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Multidisciplinary clinical and diagnostic center, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>

Vasily V. Bryukhov — Cand. Sci. (Med.), radiologist, senior researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>

Ekaterina V. Popova — D. Sci. (Med.), Head, Multiple sclerosis center, City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia; Assoc. Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

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

Author contribution. *Matrosova M.S.* — conducting research, data analysis; *Belskaya G.N.* — creation of the research concept, data curation, research work management; *Bryukhov V.V.* — curation of data, management of research work; *Popova E.V.* — curation of data; *Krotenkova M.V.* — curation of data, management of research work.



Особенности экспрессии Arc/Arg3.1 в ткани головного мозга при обучении животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера

М.В. Рязанова, А.С. Аверчук, А.В. Ставровская, Н.А. Розанова, С.В. Новикова, А.Б. Салмина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Arc/Arg3.1 является общепризнанным маркером активации нейронов при обучении и запоминании. Некоторые экспериментальные данные свидетельствуют об экспрессии Arc/Arg3.1 в постмитотических нейронах нейрогенных ниш, однако остаётся неясной роль такой экспрессии в регуляции нейрогенеза, стимулированного процессом обучения или воспоминания, в норме и при патологии.

Цель исследования — оценить динамику экспрессии белка Arc/Arg3.1 в постмитотических нейронах и уровня пролиферативной активности клеток нейрогенных ниш у животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера.

Материалы и методы. Для исследования были использованы две группы мышей линии C57Bl/6J — контрольная ($n = 15$) и опытная ($n = 15$), которым билатерально в СА1 области гиппокампа был введён физиологический раствор или олигомеры бета-амилоида 25–35 соответственно. Когнитивные функции оценивали в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ) начиная с 9-х суток после оперативного вмешательства. Через 1 ч после выполнения каждой сессии теста осуществляли забор ткани головного мозга для иммуногистохимической оценки экспрессии Arc/Arg3.1 и маркера пролиферации клеток PCNA.

Результаты. В субгранулярной зоне гиппокампа на 11-е сутки достоверно увеличивалось количество Arc/Arg3.1⁺NeuN⁺-клеток. У животных с моделью нейродегенерации 1-я и 2-я сессии теста УРПИ сопровождалась существенным увеличением количества Arc/Arg3.1⁺NeuN⁺-клеток, но к 11-м суткам эксперимента их число достоверно уменьшалось. В субвентрикулярной зоне, как и в субгранулярной зоне, в контроле регистрировали увеличение числа Arc/Arg3.1⁺-клеток после 3-й сессии, а у животных с моделью болезни Альцгеймера — лишь после 2-й сессии в тесте УРПИ. Сохранность экспрессии Arc/Arg3.1 в субвентрикулярной зоне сопровождается увеличенной экспрессией маркера пролиферации PCNA, тогда как в субгранулярной зоне гиппокампа токсическое действие бета-амилоида на 9-е сутки подавляло пролиферативную активность клеток.

Заключение. Постмитотические нейроны нейрогенных ниш сохраняют способность к экспрессии Arc/Arg3.1 при активации на фоне токсического действия бета-амилоида 25–35 *in vivo*. Наши результаты демонстрируют транзиторное увеличение чувствительности постмитотических нейронов нейрогенных ниш к обучающим стимулам на ранних стадиях развития нейродегенерации альцгеймеровского типа.

Ключевые слова: Arc/Arg3.1; болезнь Альцгеймера; пластичность; нейрогенез; нейрогенная ниша

Этическое утверждение. Все исследования выполняли с учётом принципов гуманного обращения с животными, протоколы были утверждены решением Локального этического комитета Научного центра неврологии (протокол № 5-3/22 от 01.06.2022).

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-15-00126, <https://rscf.ru/project/22-15-00126>

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

Адрес для корреспонденции: 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. ФГБНУ НЦН. E-mail: mashenka.ryazanova@list.ru. Рязанова М.В.

Для цитирования: Рязанова М.В., Аверчук А.С., Ставровская А.В., Розанова Н.А., Новикова С.В., Салмина А.Б. Особенности экспрессии Arc/Arg3.1 в ткани головного мозга при обучении животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(3):49–56.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.6>

Поступила 10.03.2023 / Принята в печать 22.05.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Arc/Arg3.1 Expression in the Brain Tissues During the Learning Process in Alzheimer's Disease Animal Models

Maria V. Ryazanova, Anton S. Averchuk, Alla V. Stavrovskaya, Natalia A. Rozanova, Svetlana V. Novikova, Alla B. Salmina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Arc/Arg3.1 is a common marker of neuronal activation for learning and memorizing. Some experimental data show the Arc/Arg3.1 expression in the post-mitotic neurons of the neurogenic niches. At the same time, we still have to understand the importance of such an expression for neurogenesis induced by the learning or memorizing processes, in health and in disease.

Objective: to evaluate the changes in Arc/Arg3.1 expression in the post-mitotic neurons and to assess the proliferative activity of the neurogenic niche cells in Alzheimer's disease animal models.

Materials and methods. We divided the C57Bl/6B mice into 2 groups: experimental ($n = 15$) and control ($n = 15$). The experimental group were injected with the amyloid- β oligomers 25–35 in their CA1 hippocampal region while the control mice received normal saline injections in the same region. Passive Avoidance Test (PAT) was used to assess the cognitive functions from the day 9 after the intervention. One hour after each test session we collected the samples of brain tissues to immunohistochemically assess them for the Arc/Arg3.1 expression and PCNA cell proliferation marker.

Results. At day 11 the count of Arc/Arg3.1⁺NeuN⁺ cells in the subgranular zone had significantly increased. In animal neurodegeneration models the 1st and 2nd PAT sessions were associated with a significant increase in Arc/Arg3.1⁺NeuN⁺ cells, although by the day 11 their count significantly decreased. The count of Arc/Arg3.1⁺ cells in the subventricular and subgranular zones had increased after the 3rd PAT session in the control group while in Alzheimer's disease animal models this was observed only after the 2nd PAT session. Preserved Arc/Arg3.1 expression in the subventricular zone is associated with the increased PCNA cell proliferation marker expression. At the same time, the toxic effect of the amyloid- β oligomers suppressed the cells' proliferative activity in the subgranular zone at day 9.

Conclusions. Despite the toxic effect of the amyloid- β oligomers 25–35, the post-mitotic neurons of the neurogenic niches retained the ability to express Arc/Arg3.1 in vivo. The obtained results show a transient increase in sensitivity of the post-mitotic neurons of the neurogenic niches for the learning stimuli in the early stages of the Alzheimer-type neurodegeneration.

Keywords: Arc/Arg3.1; Alzheimer's disease; plasticity; neurogenesis; neurogenic niche

Ethics approval. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 5-3/22, June 1, 2022).

Source of funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00126, <https://rscf.ru/project/22-15-00126>.

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

For correspondence: 105064, Russia, Moscow, Obukha per., 5. Research Center of Neurology. E-mail: mashenka.ryazanova@list.ru. Ryazanova M.V.

For citation: Ryazanova M.V., Averchuk A.S., Stavrovskaya A.V., Rozanova N.A., Novikova S.V., Salmina A.B. Arc/Arg3.1 expression in the brain tissues during the learning process in Alzheimer's disease animal models. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):49–56. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.6>

Received 10.03.2023 / Accepted 22.05.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) — одна из форм нейродегенерации, которая характеризуется специфическими изменениями в продукции бета-амилоида (A β) и его аккумуляции во внеклеточном пространстве, накоплением фосфорилированного тау-белка в нейронах, приводящим к повреждению и гибели клеток головного мозга, нарушением нейрон-глиальных взаимодействий, повреждением гематоэнцефалического барьера, активацией микроглии и развитием нейровоспаления, а также изменением процессов нейрогенеза, существенно снижающим регенеративный потенциал ткани [1–3].

Нейрогенез во взрослом зрелом мозге признается важным механизмом пластичности [4]. В так называемых классических нейрогенных нишах, к числу которых относятся субгранулярная зона гиппокампа (SGZ) и субвентрикулярная зона (SVZ), осуществляется поддержание популяции нейральных стволовых и прогениторных клеток, а также их рекрутинг с пролиферацией, дифференцировкой и миграцией вновь образованных незрелых клеток нейрональной природы в различные регионы мозга [5]. Из SGZ зоны незрелые клетки мигрируют в гранулярный слой гиппокампа и встраиваются в предсуществующие нейронные ансамбли, чья активность важна для реализации процессов обучения, запоминания [6], из SVZ незрелые клетки направляются у грызунов по ростральному миграционному тракту к обонятельным луковицам, а также в поврежденные регионы головного мозга для восполнения тканевого дефекта [7].

Основными стимулами, индуцирующими нейрогенез в постнатальном периоде, являются обучение, обработка информации и её запоминание, пребывание в обогащенной (многостимульной) среде, физическая активность, дей-

ствие некоторых фармакологических агентов, что значительно меняет состав микроокружения в нейрогенной нише [8–10]. Несмотря на то, что SVZ традиционно рассматривается как источник новых нейронов для восстановления ткани при повреждении, а SGZ — как продуцент новых клеток для формирования памяти, некоторые данные свидетельствуют о том, что вклад SVZ в процессы опыт-индуцированной пластичности мозга может быть не менее актуален [7]. Старение и хроническая нейродегенерация нарушают процессы нейрогенеза в SGZ и SVZ, что может быть ключевой причиной развития и прогрессирования когнитивной дисфункции, нарушений сложных форм поведения и несостоятельности репаративных пластических механизмов [5, 11–13]. Активация зрелых нейронов в процессе обучения, формирования памяти и при индукции воспоминаний маркируется экспрессией генов немедленного раннего ответа (immediate early genes, IEGs), например, *c-fos*, *Arc/Arg3.1* [14]. В частности, экспрессия гена *Arc/Arg3.1*, регистрируемая в нейронах гиппокампа, миндалевидного тела и некоторых других регионах мозга, важна для обеспечения механизмов формирования долговременной памяти [15]. В нейронах *Arc/Arg3.1* формирует синаптическую пластичность, влияя на структуру цитоскелета, эндоцитоз АМРА-рецепторов, регулирует экспрессию генов через модуляцию ацетилирования гистоновых белков хроматина, участвует в регуляции протеолиза белка-предшественника амилоида и Notch [16, 17]. Некоторые специфические свойства *Arc/Arg3.1*, определяемые его способностью к транспорту из клетки в клетку за счёт ретровирус-подобного механизма [18], вероятно, дополняют широкий спектр функциональной активности *Arc/Arg3.1*, важной для «маркировки» или «отбора» постмитотических нейронов, способных консолидировать и длительно воспроизводить информацию. В этом контексте интерес представляют нейроны нейрогенных ниш — как молодые, вновь образованные NeuN⁺-

нейробласты/нейроны, так и зрелые постмитотические NeuN⁺-нейроны, которые не только активируются при обучении и запоминании, но и способны регулировать процессы нейрогенеза [19]. В последние годы активно обсуждается роль aberrантной экспрессии Arc в патогенезе хронической нейродегенерации, что может быть связано с нарушением механизма формирования долговременной потенциации/депрессии, дизрегуляцией синаптической передачи [20–22].

Нейрогенез — постоянный процесс в зрелом головном мозге, в течение которого клетки претерпевают значительные морфологические, метаболические, функциональные и электрофизиологические изменения [23]. Эти события можно регистрировать по последовательным изменениям экспрессии белков, маркирующих стволовые и прогениторные клетки (например, Nestin, Pax6), нейробласты (NeuroD1), тогда как стадия созревания вновь сформированных нейронов сопровождается появлением в них экспрессии белка NeuN [24]. В работе [25] показано, что молодые нейроны, образующиеся в нейрогенных нишах головного мозга, начиная с 1-го дня постмитотического периода развития экспрессируют Arc/Arg3.1, но не другие IEGs, и, вероятно, такая ранняя экспрессия Arc в молодых клетках маркировала ту субпопуляцию, которая имела самую высокую выживаемость и способность встраиваться в предсуществующие нейрональные ансамбли. Кроме того, экспрессия *Fos* и *Zif268* в молодых нейронах значимо меняется при моделировании судорожного синдрома [26], а нейрогенез и экспрессия *Fos* в молодых нейронах зубчатой извилины гиппокампа коррелируют с её восстановлением после повреждения [27]. Таким образом, экспрессия IEGs в постмитотических нейронах нейрогенных ниш может характеризовать сохранность механизмов нейрогенеза и интеграции постмитотических нейронов в новые нейрональные ансамбли при действии стимулов, влияющих на обучение и запоминание.

Поэтому целью нашей работы стала оценка экспрессии Arc/Arg3.1 в постмитотических нейронах и маркера пролиферации — PCNA в NeuN⁺-клетках нейрогенных ниш при формировании долговременной памяти у животных с экспериментальной моделью БА.

Материалы и методы

Животные

В эксперименте использовали 30 мышей C57BL/6 (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, филиал «Андреевка») массой 30–35 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария с неограниченным доступом к пище и воде, с 12-часовым чередованием суточной освещённости.

Для анестезии использовали золетил-100 («Virbac Sante Animale»), разведение исходного раствора (100 мг/мл) физиологическим раствором в соотношении 1 : 4, который вводили внутримышечно из расчёта 1,5 мг действующего вещества на 25 г веса, и ксилу («Interchemie werken «De Adelaar» B.V.»), разведение исходного раствора физиологическим раствором в соотношении 1 : 2, которую вводили внутримышечно из расчёта 0,6 мг на 25 г веса. Мышам 1-й группы ($n = 15$) через просверленные в их черепе отверстия билатерально, в поле CA1 гиппокампа, вводили по 2 мкл 1M раствора A β_{25-35} («Sigma-Aldrich Co.») в физиологиче-

ском растворе, 2-й группы ($n = 15$) — растворитель в том же объёме по аналогичным стереотаксическим координатам билатерально (AP — 2,0; ML — 1,9; DV — 1,3).

Все исследования выполняли с учётом принципов гуманного обращения с животными, протоколы были утверждены решением Локального этического комитета Научного центра неврологии (протокол № 5-3/22 от 01.06.2022).

Протокол обучения животных и получения биологического материала

Оценку механизмов опыт-индуцированной пластичности мозга осуществляли с использованием теста условной реакции пассивного избегания (УРПИ) и программы «ShutAvoid 1.8.03» на установке «Panlab Harvard Apparatus» по стандартному протоколу начиная с 9-х суток после операции и далее (11, 17, 24, 38-е сутки), как описано нами ранее [28]. Для интегральной оценки сохранности или нарушения когнитивной/запоминания учитывали время перехода мыши из освещённого отсека камеры в тёмный отсек. На 9-е сутки (1-я сессия) животные находились в камере для привыкания к обстановке (реакция «привыкание»), на 10-е сутки (2-я сессия) животные получали неизбежное болевое воздействие (0,2 мА, 3 с) после захода в тёмный отсек (реакция «обучение» в ответ на действие аверсивного раздражителя), на 11-е сутки (3-я сессия) и далее (до 38 сут) после операции выполняли оценку когнитивной функции (реакция «воспоминание»).

В каждой временной точке выполняли забор биологического материала (ткань головного мозга) от 5 животных 1-й и 2-й групп через 1 ч после оценки когнитивных функций [28].

Иммуногистохимическое исследование

Животных выводили из эксперимента методом цервикальной дислокации в виварии под наблюдением ветеринара и сотрудника вивария. Полученный биоматериал фиксировали в 10% формалине («Histoline»). Образцы хранили при 4°C. Затем при помощи криостата «Tissue-Tek® Cryo3» («Sakura-Finetek») изготавливали срезы мозга толщиной 10 мкм. Через 1 сут проводили иммуногистохимическое окрашивание образцов, для чего срезы трижды отмывали в фосфатно-солевом буфере (PBS) по 5 мин, обрабатывали 20 мин 0,1% раствором Triton X-100 («Calbiochem Biochemicals») с PBS на шейкере, проводили трёхкратную промывку PBS и инкубацию срезов с первичными антителами: anti-NeuN («Abcam», ab104224, разведение 1 : 200, мышинные моноклональные), anti-ARC/ARG3.1 («FineTest», 1 : 100, кроличьи поликлональные), мышинные моноклональные PCNA («Abcam», ab29, разведение 1 : 20 000) в течение ночи при 4°C. Для того чтобы блокировать неспецифичное связывание, разведение антител проводили в «IHC Diluent» («Leica»). На следующий день трижды производили промывку в PBS, а затем в 0,1% растворе Triton X-100 с PBS, срезы инкубировали со вторичными антителами: ослиные анти-мышинные антитела, меченные «Alexa Fluor 488» («Abcam», ab150105, разведение 1 : 500), козьи анти-кроличьи антитела, меченные «Elab Fluor 594» («Elabscience», E-AB-1060, разведение, 1 : 200) в течение 2 ч. Затем последовательно промывали в Triton X-100 с PBS, PBS и дистиллированной воде 3 раза по 5 мин и заключали под покровное стекло с помощью «Fluoroshield Mounting with DAPI» («Sigma Aldrich», F6057), данная монтирующая жидкость параллельно осуществляет окрашивание ядер DAPI.

Визуализацию производили с использованием системы визуализации «EVOS M7000» («Thermo Fisher Scientific»). Изображения обрабатывали плагином для программы «ImageJ» [29].

Статистический анализ

Данные поведенческого тестирования обрабатывали с использованием однофакторного анализа ANOVA и теста Фишера, статистическую обработку результатов иммуногистохимического исследования проводили с использованием критерия U-теста Манна–Уитни в программном пакете для статистического анализа «Statistica v. 12.0» («StatSoft Inc.»). Результаты считали значимыми при $p < 0.05$. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения.

Результаты

Как мы показали ранее, в период до 24 сут развития нейродегенерации в указанных условиях эксперимента формирование когнитивного дефицита у животных ещё не наблюдается, но формируется тенденция к нарушению процессов запоминания, которая становится достоверно значимой по сравнению с ложнооперированными животными к 38 сут

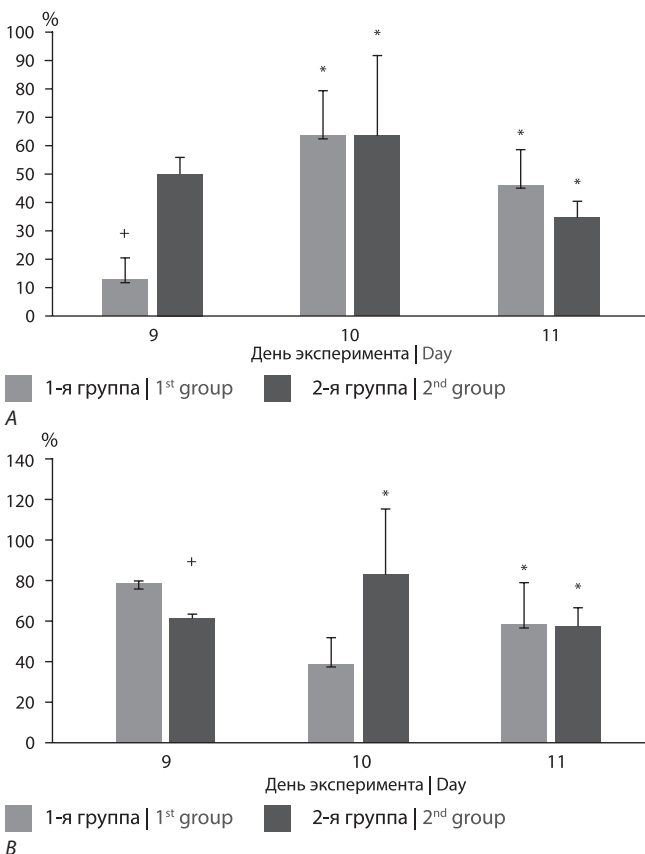


Рис. 1. Изменение экспрессии NeuN⁺-клеток (из расчёта на 100 DAPI⁺-клеток) в SGZ (A) и в SVZ (B) головного мозга исследуемых животных.

* $p < 0,05$ по сравнению с 9-ми сутками; + $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Fig. 1. Changes in NeuN⁺ cells expression (per 100 DAPI⁺ cells) in the subgranular (A) and subventricular (B) zones: the experimental (1st) and control (2nd) groups.

* $p < 0.05$ comparing to day 9; + $p < 0.05$ comparing to the 2nd group.

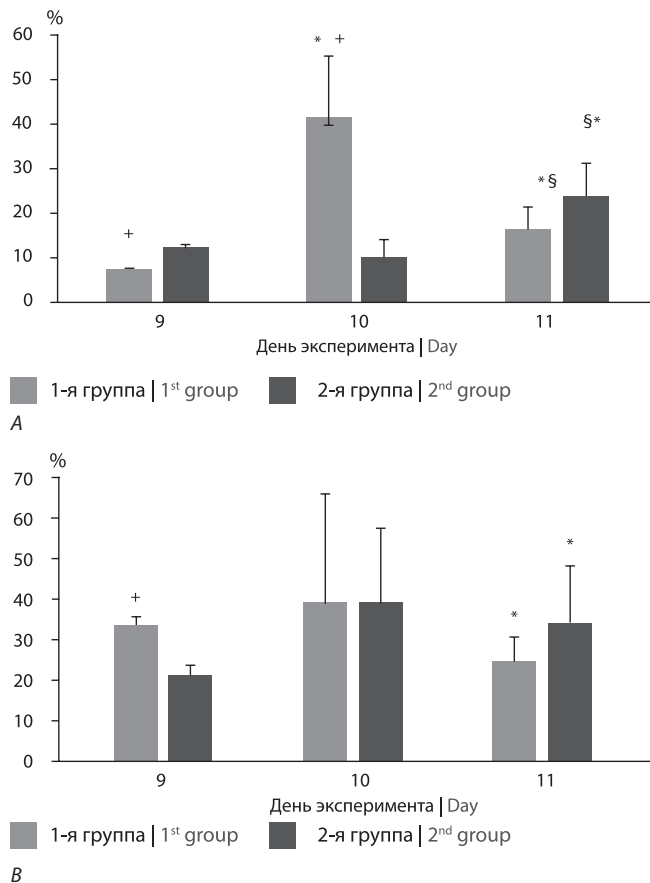


Рис. 2. Изменение экспрессии Arc/Arg3.1⁺-клеток (из расчёта на 100 DAPI⁺-клеток) в SGZ (A) и в SVZ (B) головного мозга исследуемых животных.

* $p < 0,05$ по сравнению с 9-ми сутками; § $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками; + $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой

Fig. 2. Changes in Arc/Arg3.1⁺ cells expression (per 100 DAPI⁺ cells) in the subgranular (A) and subventricular (B) zones: the experimental (1st) and control (2nd) groups.

* $p < 0.05$ comparing to day 9; § $p < 0.05$ comparing to day 10; + $p < 0.05$ comparing to the 2nd group.

[28]. Вместе с тем интересно было установить, какие изменения могут регистрироваться в нейрогенных нишах экспериментальных животных на самой ранней стадии развития нейродегенерации альцгеймеровского типа (первые 11 сут после введения Аβ в ткань головного мозга). Мы зарегистрировали, что общее количество постмитотических нейронов в SGZ гиппокампа у животных контрольной группы изначально существенно превышало таковое при действии Аβ_{25–35}. Число NeuN⁺-клеток после 1-й сессии в тесте УРПИ (адаптация к новому контексту) и после 2-й сессии в тесте УРПИ (применение неизбежного болевого раздражителя как авersive сигнала) значимо не менялось по сравнению с контролем на раннем этапе развития нейродегенерации (рис. 1, A), что свидетельствует об отсутствии нейротоксического эффекта Аβ в отношении постмитотических нейронов в нейрогенных нишах. Примечательно, что число постмитотических нейронов в SVZ было повышено у животных экспериментальной группы уже на 9-е сутки развития нейродегенерации и, в отличие от контроля, применение авersive раздражителя на 10-е сутки не сопровождалось увеличением числа NeuN⁺-клеток в SVZ (рис. 1, B).

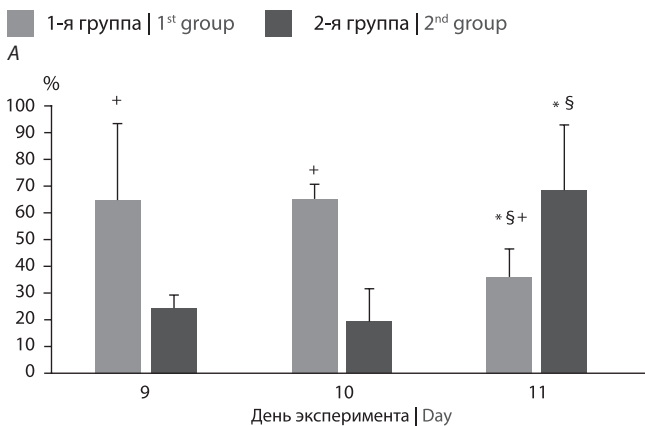
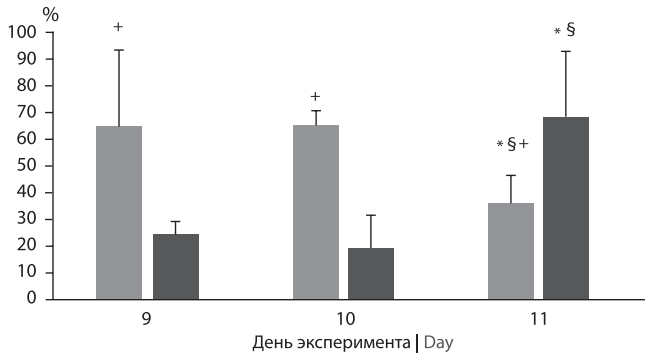


Рис. 3. Коэкспрессия Arc/Arg3.1 и NeuN в клетках SGZ (A) и SVZ (B) головного мозга исследуемых животных.

* $p < 0,05$ по сравнению с 9-ми сутками; § $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками; + $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Fig. 3. The Arc/Arg3.1 and NeuN cells co-expression in the subgranular (A) and subventricular (B) zones: the experimental (1st) and control (2nd) groups.

* $p < 0.05$ comparing to day 9; § $p < 0.05$ comparing to day 10; + $p < 0.05$ comparing to the 2nd group.

Мы проанализировали какое количество клеток в обеих нейрогенных нишах экспрессировало Arc/Arg3.1 и каков вклад постмитотических нейронов в эту экспрессию. При оценке общего количества Arc/Arg3.1⁺-клеток в SGZ обращает на себя внимание значительное увеличение их числа у животных 1-й группы после 2-й сессии (аверсивный раздражитель) (рис. 2, A). У животных 2-й группы существенный рост Arc/Arg3.1⁺-клеток регистрировали лишь к 3-й сессии (пребывание животного в условиях, призванных индуцировать эмоциональный след памяти страха, но без неизбежного болевого раздражителя). В SVZ мы зарегистрировали лишь исходное увеличение числа Arc/Arg3.1⁺-клеток у животных 1-й группы — после пребывания в новом контексте (9-е сутки эксперимента), но после действия аверсивного раздражителя (10-е сутки) их число значимо не менялось, как и во 2-й группе (рис. 2, B).

Наиболее показательной оказалась динамика числа клеток, в которых регистрировали коэкспрессию Arc/Arg3.1 и NeuN: в SGZ гиппокампа возвращение животных в условия, индуцирующие след эмоциональной памяти страха (3-я сессия в протоколе УРПИ, 11-е сутки эксперимента), вызывало достоверное увеличение Arc/Arg3.1⁺NeuN⁺-

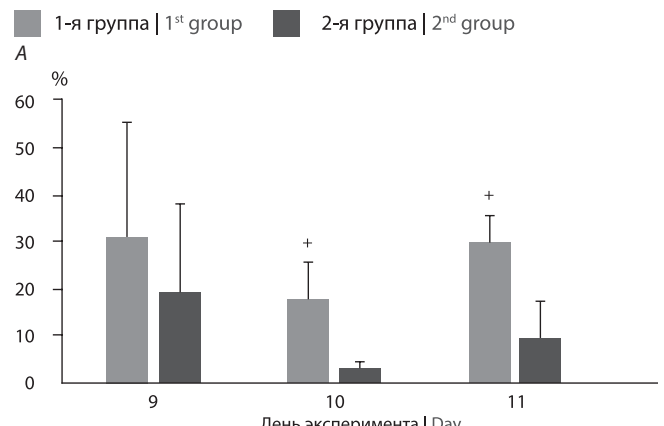
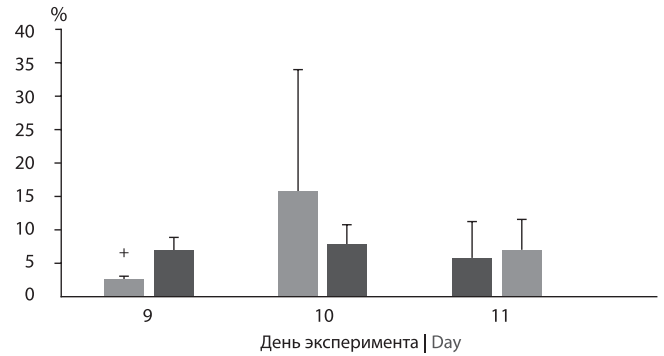


Рис. 4. Изменение пролиферирующих PCNA⁺-клеток в в SGZ (A) и в SVZ (B).

* $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Fig. 4. Changes in PCNA⁺ cell proliferation marker in the subgranular (A) and subventricular (B) zones.

* $p < 0.05$ comparing to the 2nd group.

клеток (рис. 3, A). У животных с моделью нейродегенерации 1-я и 2-я сессии сопровождались существенным увеличением количества Arc/Arg3.1⁺NeuN⁺-клеток, но к 11-м суткам эксперимента их число достоверно уменьшалось (рис. 3, A). В SVZ исходное количество Arc/Arg3.1⁺NeuN⁺-клеток было незначительно выше у животных 1-й группы, но в целом динамика изменения числа постмитотических нейронов с экспрессией Arc/Arg3.1 не отличалась от таковой во 2-й группе (рис. 3, B).

Далее мы проанализировали количество пролиферирующих клеток в обеих нейрогенных нишах. В 1-й группе, по сравнению со 2-й группой, пролиферация была подавлена на 9-е сутки и далее восстанавливалась до контрольного уровня в SGZ (рис. 4, A). В SVZ число PCNA⁺-клеток на 10-е и 11-е сутки эксперимента было достоверно выше у животных с моделью БА (рис. 4, B).

Обсуждение

Оценка экспрессии Arc/Arg3.1, как правило, осуществляется с целью идентификации нейронов, активируемых в процессе обучения или запоминания и демонстрирующих изменения синаптической пластичности, характерной для этих событий [16, 17]. Имеются единичные наблюдения о том, что экспрессия этого белка регистрируется в ранних,

вновь образованных постмитотических нейронах клеток нейрогенных ниш, что связывают с увеличенной способностью таких клеток к выживанию и последующей интеграции в нейронные сети [25]. Вместе с тем недавние наблюдения говорят о том, что и зрелые нейроны в составе нейрогенных ниш участвуют в регуляции нейрогенеза [19] и, вероятно, могут быть вовлечены в механизмы его индукции при действии соответствующих стимулов. Мы предположили, что число постмитотических (как юных, так и зрелых) NeuN⁺-нейронов, экспрессирующих Arc/Arg3.1, в нейрогенных нишах головного мозга должно изменяться при формировании и воспроизведении долговременной памяти, а при развитии нейродегенерации — характеризовать сохранившийся пул клеток, обеспечивающих пластичность головного мозга.

Используя модель БА с интрагиппокампальным введением Аβ, которая позволяет оценить события, протекающие на самых ранних — досимптоматических — этапах развития нейродегенерации, и тест УРПИ, регистрирующий формирование долговременной памяти в ответ на предьявление контекста и неизбегаемого авersiveного (болевого) раздражителя, мы оценили динамику экспрессии Arc/Arg3.1 и сопоставили её с общим числом пролиферирующих PCNA⁺-клеток в нейрогенных нишах животных. Общее число постмитотических нейронов и пролиферативный потенциал были подавлены в SGZ гиппокампа к 9-м суткам развития патологического процесса, но далее эти параметры сохранялись на уровне контроля после 2-й и 3-й сессий УРПИ (обучение и воспоминание в исходном контексте соответственно). Таким образом, у животных с экспериментальной моделью БА на ранней стадии формирования нейродегенерации сохранены пластические возможности SGZ гиппокампа, что, вероятно, следует расценивать как адекватную адаптацию к прогрессирующему снижению функционально активных синапсов в зубчатой извилине гиппокампа уже на ранней стадии развития БА [30].

Показательными стали результаты оценки экспрессии Arc/Arg3.1 в SGZ у животных с ранней стадией нейродегенерации альцгеймеровского типа: по сравнению с контролем они демонстрировали раннее (2-я сессия УРПИ — предьявление авersiveного раздражителя) значительное увеличение экспрессии этого белка в клетках SGZ в целом. В постмитотических NeuN⁺-нейронах мы регистрировали ещё более выраженное увеличение экспрессии уже после 1-й сессии (знакомство с новым контекстом). Однако пребывание в заданном контексте (3-я сессия УРПИ, регистрирующая длительность латентного периода как индикатора сформированного следа памяти страха) у этих животных, в отличие от контроля, сопровождалось снижением числа Arc/Arg3.1-экспрессирующих клеток, в том числе постмитотических нейронов.

Список источников / References

1. Scopa C., Marrocco F., Latina V. et al. Impaired adult neurogenesis is an early event in Alzheimer's disease neurodegeneration, mediated by intracellular Aβ oligomers. *Cell Death Differ.* 2020;27(3):934–948. DOI: 10.1038/s41418-019-0409-3
2. Бурнашева А.О., Стефанова Н.А., Рудницкая Е.А. Нейрогенез в зрелом головном мозге: изменения при старении и развитии болезни Альцгеймера. *Успехи геронтологии.* 2020;33(6):1080–1087. Burnyashva A.O., Stefanova N.A., Rudnitskaya E.A. Adult neurogenesis: alterations with aging and Alzheimer's disease development. *Advances in gerontology.* 2020;33(6):1080–1087. DOI: 10.34922/AE.2020.33.6.008

Из этого следуют два важных заключения:

- а) постмитотические нейроны в SGZ гиппокампа при экспозиции к Аβ демонстрируют повышенную способность к активации и экспрессии Arc/Arg3.1 при действии нового окружения или болевого раздражителя;
- б) формированию выраженного когнитивного дефицита — к 38-м суткам развития нейродегенерации [28] — предшествует подавление экспрессии Arc/Arg3.1 в NeuN⁺-клетках SGZ гиппокампа.

Недавние исследования, выполненные на трансгенных животных с экспериментальной БА, впервые показали, что периоду пониженной активности гиппокампальных и кортикальных нейронов при токсическом действии Аβ предшествует их гиперактивность *in vitro* [31]. Наши результаты свидетельствуют об аналогичном феномене в SGZ гиппокампа *in vivo* уже на самой ранней стадии развития нейродегенерации: высокая ответная реакция нейронов на внешние стимулы (новое окружение или обучение) быстро трансформируется в подавление ответа.

В SVZ общее число клеток и постмитотических нейронов, экспрессирующих Arc/Arg3.1, аналогичным образом увеличивается после 1-й сессии УРПИ (знакомство с новым окружением) у животных с моделью нейродегенерации по сравнению с животными контрольной группы. Как и в SGZ, в контроле мы регистрировали увеличение числа Arc/Arg3.1⁺-клеток после 3-й сессии, а у животных с моделью БА — увеличение количества Arc/Arg3.1⁺NeuN⁺-клеток после 2-й сессии в тесте УРПИ. С учётом доминирующего вклада SVZ в процессы восстановления ткани головного мозга мы можем предполагать активацию репаративного нейрогенеза и увеличение числа Arc/Arg3.1⁺-клеток в этой нейрогенной нише вследствие повреждения. Действительно, было показано, что в непосредственной близости от амилоидных бляшек нейроны демонстрируют парадоксально увеличенную экспрессию Arc [32]. С учётом роли белка Arc/Arg3.1 в регуляции многих физиологических процессов в клетках [33] логично расширять изменения экспрессии Arc/Arg3.1 в SVZ как маркер сохранности популяции нейронов с высокой жизнеспособностью [25] и, очевидно, важных для процессов восстановления. Однако уже после 10-х суток общее число Arc/Arg3.1⁺-клеток в SVZ у животных с нейродегенерацией снижается, что может отражать истощение такого механизма компенсации.

В целом, полученные нами результаты свидетельствуют о транзитном увеличении чувствительности постмитотических (образованных на разных этапах онтогенеза) NeuN⁺-нейронов SGZ гиппокампа и SVZ к действию когнитивных стимулов на ранних стадиях развития нейродегенерации альцгеймеровского типа.

3. Komleva Y.K., Lopatina O.L., Gorina Y.V. et al. Expression of NLRP3 inflammasomes in neurogenic niche contributes to the effect of spatial learning in physiological conditions but not in Alzheimer's type neurodegeneration. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2022;42(5):1355–1371. DOI: 10.1007/s10571-020-01021-y
4. Pozhilenkova E.A., Lopatina O.L., Komleva Y.K. et al. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Rev. Neurosci.* 2017;28(4):397–415. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0071
5. Salmina A.B., Kapkaeva M.R., Vetchinova A.S., Illarishkin S.N. Novel approaches used to examine and control neurogenesis in Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9608. DOI: 10.3390/ijms22179608

6. Pan Y.W., Storm D.R., Xia Z. Role of adult neurogenesis in hippocampus-dependent memory, contextual fear extinction and remote contextual memory: new insights from ERK5 MAP kinase. *Neurobiol. Learn Mem.* 2013;105:81–92. DOI: 10.1016/j.nlm.2013.07.011
7. Cutler R.R., Kokovay E. Rejuvenating subventricular zone neurogenesis in the aging brain. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2020;50:1–8. DOI: 10.1016/j.coph.2019.10.005
8. Lopatina O.L., Malinovskaya N.A., Komleva Y.K. et al. Excitation/inhibition imbalance and impaired neurogenesis in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Rev. Neurosci.* 2019;30(8):807–820. DOI: 10.1515/revneuro-2019-0014
9. Salmin V.V., Komleva Y.K., Kuvacheva N.V. et al. Differential roles of environmental enrichment in Alzheimer's type of neurodegeneration and physiological aging. *Front. Aging Neurosci.* 2017;9:245. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00245
10. Costa V., Lugert S., Jagasia R. Role of adult hippocampal neurogenesis in cognition in physiology and disease: pharmacological targets and biomarkers. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2015;228:99–155. DOI: 10.1007/978-3-319-16522-6_4
11. Berg D.A., Cho K.O., Jang M.H. Adult neurogenesis as a regenerative strategy for brain repair. *Front. Mol. Neurosci.* 2022;15:1041009. DOI: 10.3389/fnmol.2022.1041009
12. Моргун А.В., Осипова Е.Д., Бойцова Е.Б. и др. Астроцит-опосредованные механизмы регуляции нейрогенеза в модели нейрогенной ниши in vitro при действии A β 1–42. *Биомедицинская химия.* 2019;65(5):366–373. Morgun A.V., Osipova E.D., Boytsova E.B. et al. Astroglia-mediated regulation of cell development in the model of neurogenic niche in vitro treated with A β 1–42. *Biomed. Khim.* 2019;65(5):366–373. DOI: 10.18097/PBMC20196505366
13. Trinchero M.F., Herrero M., Schinder A.F. Rejuvenating the brain with chronic exercise through adult neurogenesis. *Front. Neurosci.* 2019;13:1000. DOI: 10.3389/fnins.2019.01000
14. Minatohara K., Akiyoshi M., Okuno H. Role of immediate-early genes in synaptic plasticity and neuronal ensembles underlying the memory trace. *Front. Mol. Neurosci.* 2016;8:78. DOI: 10.3389/fnmol.2015.00078
15. Tzingounis A.V., Nicoll R.A. Arc/Arg3.1: linking gene expression to synaptic plasticity and memory. *Neuron.* 2006;52(3):403–407. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.10.016
16. Epstein I., Finkbeiner S. The Arc of cognition: signaling cascades regulating Arc and implications for cognitive function and disease. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2018;77:63–72. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.09.023
17. Wall M.J., Corrèa S.A. The mechanistic link between Arc/Arg3.1 expression and AMPA receptor endocytosis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2018;77:17–24. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.09.005
18. Ashley J., Cordy B., Lucia D. et al. Retrovirus-like Gag protein Arc1 binds RNA and traffics across synaptic boutons. *Cell.* 2018;172(1–2):262–274. DOI: 10.1016/j.cell.2017.12.022
19. Saito K., Koike T., Kawashima F. et al. Identification of NeuN immunopositive cells in the adult mouse subventricular zone. *J. Comp. Neurol.* 2018;526(12):1927–1942. DOI: 10.1002/cne.24463
20. Morin J.P., Díaz-Cintra S., Bermúdez-Rattoni F., Delint-Ramírez I. Decreased levels of NMDA but not AMPA receptors in the lipid-raft fraction of 3xTg-AD model of Alzheimer's disease: relation to Arc/Arg3.1 protein expression. *Neurochem. Int.* 2016;100:159–163. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.09.013
21. Wilkerson J.R., Albanesi J.P., Huber K.M. Roles for Arc in metabotropic glutamate receptor-dependent LTD and synapse elimination: Implications in health and disease. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2018;77:51–62. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.09.035
22. Wu J., Petralia R.S., Kurushima H. et al. Arc/Arg3.1 regulates an endosomal pathway essential for activity-dependent β -amyloid generation. *Cell.* 2011;147(3):615–628. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.036
23. McAvoy K., Besnard A., Sahay A. Adult hippocampal neurogenesis and pattern separation in DG: a role for feedback inhibition in modulating sparseness to govern population-based coding. *Front. Syst. Neurosci.* 2015;9:120. DOI: 10.3389/fnsys.2015.00120
24. Attardo A., Fabel K., Krebs J. et al. Tis21 expression marks not only populations of neurogenic precursor cells but also new postmitotic neurons in adult hippocampal neurogenesis. *Cereb. Cortex.* 2010;20(2):304–314. DOI: 10.1093/cercor/bhp100
25. Kuipers S.D., Tiron A., Soule J. et al. Selective survival and maturation of adult-born dentate granule cells expressing the immediate early gene Arc/Arg3.1. *PLoS One.* 2009;4(3):e4885. DOI: 10.1371/journal.pone.0004885
26. Kalinina A., Maletta T., Carr J. et al. Spatial exploration induced expression of immediate early genes Fos and Zif268 in adult-born neurons is reduced after pentylentetrazole kindling. *Brain Res. Bull.* 2019;152:74–84. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.07.003
27. Aguilar-Arredondo A., Zepeda A. Memory retrieval-induced activation of adult-born neurons generated in response to damage to the dentate gyrus. *Brain. Struct. Funct.* 2018;223(6):2859–2877. DOI: 10.1007/s00429-018-1664-7
28. Аверчук А.С., Рязанова М.В., Баранич Т.И. и др. Нейротоксическое действие бета-амилоида сопровождается изменением митохондриальной динамики и аутофагии нейронов и клеток церебрального эндотелия в экспериментальной модели болезни Альцгеймера. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2023;175(3):2–8. Averchuk A.S., Ryazanova M.V., Baranich T.I. et al. The neurotoxic effect of β -amyloid is accompanied by changes in the mitochondrial dynamics and autophagy in neurons and brain endothelial cells in the experimental model of Alzheimer's disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2023;175(3):315–320.
29. Патент РФ № 2020612777. Плагин для программы ImageJ для подсчета флуоресцентных меток на микрофотографиях / В.В. Салмин, А.Б. Салмина, А.В. Моргун. Бюл. № 3. Опубликовано 03.03.2020. Patent of the Russian Federation No. 2020612777. Plug-in for the ImageJ program for counting fluorescent marks on microphotographs / V.V. Salmin, A.B. Salmina, A.V. Morgun. Bull. No. 3. Published 03.03.2020.
30. Scheff S.W., Price D.A., Schmitt F.A., Mufson E.J. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging.* 2006;27(10):1372–1384. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.012
31. Martinsson I., Quintino L., Garcia M.G. et al. A β /amyloid precursor protein-induced hyperexcitability and dysregulation of homeostatic synaptic plasticity in neuron models of Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2022;14:946297. DOI: 10.3389/fnagi.2022.946297
32. Rudinskiy N., Hawkes J.M., Betensky R.A. et al. Orchestrated experience-driven Arc responses are disrupted in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat. Neurosci.* 2012;15(10):1422–1429. DOI: 10.1038/nn.3199
33. Penrod R.D., Kumar J., Smith L.N. et al. Activity regulated cytoskeleton associated protein (Arc/Arg3.1) regulates anxiety and novelty related behaviors. *Genes Brain Behav.* 2019;18(7):e12561. DOI: 10.1111/gbb.12561

Информация об авторах

Рязанова Мария Владимировна — аспирант, лаборант-исследователь, лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0700-4912>

Аверчук Антон Сергеевич — к.б.н., доцент, лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1284-6711>

Ставровская Алла Вадимовна — к.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы и нейрофармакологии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8689-0934>

Розанова Наталья Александровна — лаборант-исследователь, лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9619-4679>

Новикова Светлана Викторовна — м.н.с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0008-3905-1928>

Салмина Алла Борисовна — д.м.н., профессор, г.н.с., зав. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

Вклад авторов. *Рязанова М.В.* — разработка дизайна, выполнение тестирования и иммуногистохимических исследований, написание рукописи; *Аверчук А.С.* — выполнение иммуногистохимических исследований, обработка данных; *Розанова Н.А., Новикова С.В.* — подготовка срезов, выполнение иммуногистохимических исследований; *Ставровская А.В.* — выполнение операции, тестирование животных, обработка данных; *Салмина А.Б.* — создание концепции исследования, разработка дизайна, обработка полученных данных, редактирование рукописи.

Information about the authors

Maria V. Ryazanova — postgraduate student, research assistant, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0700-4912>

Anton S. Averchuk — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1284-6711>

Alla V. Stavrovskaya — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system and neuropharmacology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8689-0934>

Natalia A. Rozanova — research assistant, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9619-4679>

Svetlana V. Novikova — junior researcher, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0008-3905-1928>

Alla B. Salmina — D. Sci. (Med.), Prof., chief researcher, Head, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

Author contribution. *Ryazanova M.V.* — design development, testing and immunohistochemical staining, manuscript writing; *Averchuk A.S.* — performing immunohistochemical staining, data processing; *Rozanova N.A., Novikova S.V.* — preparation of slices, performing immunohistochemical staining; *Stavrovskaya A.V.* — performing surgery, animal testing, data processing; *Salmina A.B.* — creation of the research concept, design development, processing of the received data, editing of the manuscript.



Патофизиологические и биомеханические основы индуцированных растяжением травм периферических нервов

Ю.В. Каракулова¹, Г.З. Клоян², С.В. Муравьев³, И.Д. Шитоев^{2,3}, В.Н. Никитин², М.Д. Иванова²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия;

²ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Пермь, Россия;

³ООО «Йорд Тех», Пермь, Россия

Аннотация

Цель работы — изучить патофизиологические и биомеханические аспекты процесса растяжения нерва, сформировать биомеханическую модель развития стрейч-травмы нерва.

Материалы и методы. Проанализированы и обобщены литературные данные открытых источников (eLibrary, Scopus, Web of Science, PubMed) с неограниченной глубиной поиска. Поиск проводился по следующим ключевым словам: растяжение нерва, stretching nerve, biomechanical nerve stretching, nerve stretching injury.

Результаты. Представлены основные исторические сведения, данные о биохимических, нейрофизиологических и биомеханических явлениях стрейч-травмы нерва. Обобщены объективные данные экспериментальных работ в области процесса растяжения нерва.

Выводы. Показано, что нерв представляет собой гетерогенный эластичный тяж, который может быть незначительно растянут в физиологических условиях за счёт его оболочечных структур. В растянутом нерве рано деформируются и становятся необратимыми ишемические повреждения. При этом наступают нарушения проводимости с исходом в грубый неврологический дефект. При растяжении нерва более чем на треть происходит его разрыв — очерёдность возникновения фрагментации невралных структур при разрыве нерва при его натяжении остаётся неоднозначной.

Ключевые слова: нерв; стретчинг-травмы; растяжение нерва; проводимость; седалищный нерв

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Пермского научно-образовательного центра мирового уровня «Рациональное недропользование».

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

Адрес для корреспонденции: 614990, Россия, Пермь, Комсомольский просп., д. 29. ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет». E-mail: kloyang@mail.ru. Клоян Г.З.

Для цитирования: Каракулова Ю.В., Клоян Г.З., Муравьев С.В., Шитоев И.Д., Никитин В.Н., Иванова М.Д. Патофизиологические и биомеханические основы индуцированных растяжением травм периферических нервов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(3):57–65.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.7>

Поступила 18.11.2022 / Принята в печать 09.01.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Pathophysiology and Biomechanics of Stretch-Induced Peripheral Nerve Injuries

Yulia V. Karakulova¹, Gayane Z. Kloyan², Sergey V. Muravev³, Ivan D. Shitoev^{2,3}, Vladislav N. Nikitin², Maria D. Ivanova²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

²Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia;

³Yord Tech, Perm, Russia

Abstract

Objective: to investigate pathophysiology and biomechanics of the nerve stretching and to form a biomechanical model of a nerve stretch injury.

Materials and methods. We analyzed and summarized the data from open access sources (eLibrary, Scopus, Web of Science, PubMed) with unlimited search depth. A search was performed using the following keywords: *растяжение нерва* (English: nerve stretching), stretching nerve, biomechanical nerve stretching, nerve stretching injury.

Results. Here are presented key historical information and biochemical, neurophysiological, and biomechanical events related to a nerve stretch injury. Objective experimental data on the nerve stretching process are summarized.

Conclusions. A nerve is a heterogeneous elastic cord, which can be slightly stretched under physiological conditions due to the involvement of its sheath structures. In a stretched nerve, ischemic lesions have an early onset and further become irreversible. Nerve conduction disorders occur, resulting in a severe neurological deficit. When the nerve is stretched by more than a third, it ruptures and the sequence in which fragmented neural structures occur during nerve tension remains unclear.

Keywords: nerve, stretch injuries, nerve stretching, conduction, sciatic nerve

Source of funding. The study was supported by Perm World-class Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use".

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

For correspondence: 614990, Russia, Perm, Komsomolsky prospekt, 29. Perm National Research Polytechnic University. E-mail: kloyang@mail.ru. Kloyan G.Z.

For citation: Karakulova Yu.V., Kloyan G.Z., Muravev S.V., Shitoev I.D., Nikitin V.N., Ivanova M.D. Pathophysiology and biomechanics of stretch-induced peripheral nerve injuries. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):57–65. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.7>

Received 18.11.2022 / Accepted 09.01.2023 / Published 25.09.2023

Введение

На фрагменте фрески капеллы святого Ангела в Сен-Сюльпис (Париж, Франция) изображена сцена схватки Иакова с ангелом (Быт. 32:27, 28; повторно в Быт. 35:10; Эжен Делакруа, 1861 г.; рис. 1). На этом изображении бог в лице ангела сжимает бедро Иакова, привлекая его к себе. При этом известно (цит. Быт. 32:25–33), что ангел, «увидев, что не одолевает его, коснулся состава бедра его и повредил состав бедра у Иакова», а затем «коснулся жилы на составе бедра Иакова». По результатам этой схватки Иаков остался хромым, а ряд нейрохирургов считает, что «жила», которой «коснулся» ангел, являлась седалищным нервом. Его повреждение, судя по изображению соперников на фреске Э. Делакруа, — прецедент травмы нерва, возможно, вследствие растяжения, произошедший около 3500 лет назад [1–3].



Рис. 1. Борьба Иакова с ангелом, фрагмент. Роспись капеллы св. Ангела. Э. Делакруа, 1861 г.
Источник: www.artchive.ru (свободный доступ).

Fig. 1. Jacob Wrestling with the Angel, a fragment. Chapel of The Holy Angels, Saint-Sulpice, Paris. Eugene Delacroix, 1861.
Source: www.artchive.ru (open access).

Современная нейротравматология и военно-полевая хирургия обладают обширным багажом сведений о механизмах развития травм нервов. Фундаментальные принципы классификации травм нервов основываются на изученных патофизиологических аспектах развития травматического поражения отдельных компонентов в составе нерва [4].

Клинические аспекты травм нервов в большей степени изучены с позиции описания клинической картины травм по причине компрессии, разрыва (или надрыва) и рассечения нерва. При этом раздел неврологии, посвященный диагностике и лечению компрессионно-ишемической невропатии, в том числе с туннельными синдромами, находится в компетенции как неврологов, так и нейрохирургов, а поражения нервов с явным нарушением их анатомической целостности (надрывы и разрывы, рассечения) вызывают у клиницистов не меньший интерес, особенно с позиции их качественного оперативного лечения и проводящей функции. При этом незаслуженно мало внимания уделяется поражениям нервов по причине их растяжения. Отчасти это связано с тем, что травматические поражения нервов становятся неврологическим «раритетом», тогда как с позиции биомеханики растяжение нерва (РН) — логическое «звено», объединяющее уменьшение сечения нерва и, как следствие, компрессию, а также разрыв или, точнее, «незавершенный разрыв» в единую патофизиологическую смысловую конструкцию.

Цель работы — изучить патофизиологические и биомеханические аспекты процесса РН, сформировать биомеханическую модель развития стрейч-травмы нерва.

Проведён анализ данных открытых источников (eLibrary, Scopus, Web of Science, PubMed), глубина поиска не ограничена. Поиск проводился по следующим ключевым словам: растяжение нерва, stretching nerve, biomechanical nerve stretching, nerve stretching injury.

История изучения растяжения нерва

Исторический пул научных сведений о травмах нерва по причине их растяжения можно принципиально разделить на две основные группы на основании характера источника данных, которые могли быть получены в ходе эксперимента на животных или по результатам клинических наблюдений. Следует отметить, что данные экспериментальных исследований разрознены и неоднородны [5], что вызывает определённый скепсис в отношении возможности их унификации и одновременно с этим требует более пристального внимания к результатам немногочисленных клинических наблюдений [6].

На настоящий момент миновало ровно 150 лет с момента первого упоминания в периодической научной литературе результатов клинических наблюдений за пациентами с РН [5]. За это время отношение к РН радикально менялось на протяжении четырех эпох. Так, в *первую эпоху* с начала XIX в. влияние РН оценивалось как позитивное и использовалось для лечения пациентов с ишиасом и спинной сухоткой [7]. Такое оперативное пособие впервые было осуществлено в 1872 г. и за 20 лет приобрело широкую популярность [8]. Пользу от РН при ишиасе высоко оценивал Дж. Маршалл — анатом, хирург и президент Королевского колледжа хирургов. Именно он в 1883 г. продемонстрировал медицинской общественности изменения в седалищном нерве при его растяжении — до этого клинически благоприятной считалась лишь «эктазия» зрительного нерва [9]. К сожалению, терапевтический эффект такого вмешательства на седалищном нерве был очень краткосрочным, а круг осложнений — широким, что привело к тому, что нейроректазия как лечебная манипуляция более в клинической практике не использовалась [8].

Однако уже во времена, когда оперативное лечение экстрозий межпозвонковых дисков как основной причины радикулопатической боли осуществляли достаточно рутинно, процедуру РН, а вернее, «вытягивания» нерва проводили с диагностической целью: если при этом боль усиливалась, это свидетельствовало о том, что компрессия корешка продолжается за счёт рецидива экстрозии межпозвонкового диска [10]. Сейчас в хирургической клинической практике травмы нервов, вызванные их растяжением, рассматриваются с позиции их ятрогенного происхождения. Так, становятся известными случаи поражения бедренного нерва при использовании тазового ретрактора [11], нарушения целостности возвратного нерва при операциях на шейном отделе позвоночника [12]. Наиболее значимыми в патогенезе ятрогенных невропатий становятся поражения нервов конечностей при их неудачном позиционировании во время специальных укладок пациента (например, положение Транделенбурга), которые в большей степени характерны для женщин с избыточной массой тела [13]. Аналогичные невропатические явления описываются при обнаружении травмы полового нерва вследствие тракционных мероприятий при артроскопии тазобедренного сустава [14].

Вторая эпоха ознаменовалась внедрением методов электротерапии для лечения РН у пациентов — прежде всего перенёсших неполную травматическую ампутацию конечностей в боевых действиях [5]. Примечательно, что исключительно в хронологическом порядке вторая эпоха предшествовала первой, поскольку наиболее значимым её событием стала публикация в 1864 г. труда Julius Althaus «О параличе, невралгии и других поражениях нервной системы и их успешном лечении гальванизацией и фарадизацией» [15].

Третья эпоха изучения этого вопроса стала эпохой разногласий и интенсификации научного подхода к изучению патобиомеханических аспектов РН (stretch injury — стрейч-травма [16, 17]), тогда как заключительная, *четвертая эпоха* — современный этап изучения аспектов РН — обогащается всё большим количеством экспериментальных исследований [18]. Результаты этих исследований для построения полноценной картины целесообразно описать на основании основных их аспектов — предметов исследования: нейрофизиологических и биомеханических харак-

теристик процесса РН, предварительно изложив базовые особенности прикладной физиологии и анатомии нерва в состоянии нормы.

Анатомо-физиологические характеристики нерва

Наиболее ценной с точки зрения биомеханики особенностью нерва как органного образования является его цилиндрическая структура, которая определяет нерв как цилиндрический тяж, в сечении напоминающий многожильный провод [19]. Для унификации перспективных исследований следует рассмотреть структуру смешанного моторно-сенсорного (двигательного и чувствительного) периферического нерва человека. Началом такого нерва принято считать спинномозговой ганглий, который содержит тела чувствительных нейронов, тогда как тела двигательных нейронов находятся в передних рогах серого вещества спинного мозга, в задние рога которого погружаются короткие отростки — дендриты сенсорных нейронов на одном и том же уровне — в составе одного и того же сегмента спинного мозга [20].

Начинаясь от спинномозгового ганглия смешанный нерв может ветвиться, находясь в составе сплетений, однако за их пределами нерв вновь представляет собой единый тяж, который может через синаптическую щель направлять коллатерали своим эфферентам — скелетным мышцам или областям чувствительной иннервации, включающим рецепторные поля [21].

В свою очередь каждый аксон в составе нерва на протяжении окружен цепочкой шванновских клеток, охватывающих внутренний цилиндр аксона концентрически подобно рулону в объеме 10–200 оборотов, формируя таким образом мезаксон [22]. В такой многослойной структуре в местах тесного контакта оборотов леммоцита возникают двуслойные структуры, лишённые миелина, — насечки Шмидта–Лантермана [23, 24]. Смежные шванновские клетки образуют узкую щель обнажённой мембраны аксона — перехват Ранвье [25]. Миелинизированное нервное волокно на своём протяжении обладает неоднородной структурой. С этих позиций принято выделять ряд гистологических областей миелинизированного нерва: нодальную (в области перехвата Ранвье), паранодальную (место сближения шванновских клеток и аксона) и интранодальную (отрезки нервного волокна, покрытые компактным миелином) [26]. В указанных областях разные количество и плотность ионных каналов — так, перехваты Ранвье обладают значительным числом вольтажзависимых натриевых и медленных калиевых каналов, а юкстапаранодальные области содержат множество вольтажзависимых быстрых калиевых каналов, отделённых от натриевых каналов паранодальных участков белковыми соединениями [27].

Шванновские клетки выполняют функцию изоляции — препятствуют последовательной деполяризации мембраны аксона, обеспечивая saltatorное распространение импульса [28]. Кроме шванновских клеток каждый аксон покрыт эндоневрием — тонкой соединительнотканной мембраной, образующей перегородки на протяжении аксона в направлении периневрия — соединительной ткани, окружающей группу эндоневральных аксонов [29]. Функция шванновских клеток не ограничивается ускорением распространения потенциала действия за счёт изоляции цитолеммы аксона. Так, шванновские клетки играют зна-

чительную роль в эмбриогенезе нервного волокна, обеспечивая «точность» иннервации за счёт уменьшения разрастания коллатералей [30, 31]. Ещё одна функция миелина шванновских клеток — регенеративная. Она обеспечивает создание среды для выживания повреждённых нейронов в процессе валлеровской дегенерации [32] и последующего направленного роста аксонов в условиях невропатического процесса любого происхождения [30].

Периневрий содержит кровеносные сосуды — *vasa nervorum*, питающие структуры нервов, а в полости эндоневрия циркулирует низкопротеиновая эндоневральная жидкость [33]. Пучки нервных волокон, соединённые периневрием, собираются в структуру нерва плотной наружной соединительнотканной мембраной — эпиневрием, главная функция которого — изолирующая, барьерная, защитная.

Таким образом, концептуально важными образованиями нерва, определяющими его биомеханические свойства, являются внутренний цилиндр нерва, окружённый шванновскими клетками, и оболочечные структуры: эндоневрий, периневрий и эпиневрием.

Патонейрофизиологические характеристики растяжения нерва

Макроскопические биохимические и физиологические аспекты функционирования — принципиальные нарушения интраневральной микроциркуляции и проницаемости сосудов большеберцового нерва, подвергнутого растяжению, были обнаружены в одном из первых экспериментальных исследований, в ходе которого нерв был перерезан на 2 см выше лодыжки [34].

В другом исследовании оценивали кровоток в седалищном нерве, подвергнутом растяжению. Важным аспектом такого исследования является то, что кровоснабжение седалищного нерва осуществляется из двух источников: проксимально, из бассейна ягодичных артерий, и дистально, от ветвей подколенной артерии. Оказалось, что продольное РН более чем на 15,7% приводит к полной остановке кровотока в нерве [34–36].

Внутриаксональные процессы в нерве при его растяжении описаны М. О'Тооле и соавт., показавшими, что относительно быстрое удлинение аксона (более 4 мм в день) поддерживает почти половину медленного антеградного транспорта. Такие результаты подтверждают, что РН стимулирует его рост с сохранением достаточного уровня аксонального транспорта [37].

Помимо макроскопических структур нервного волокна, существуют механизмы, обеспечивающие противостояние мезаксона растяжению. Так, в ходе применения технологии «криотехника *in vivo*» проводилась криофиксация седалищного нерва изопентан-пропановым раствором при температуре -193°C с последующей иммуноидентификацией альбуминов и мембранного скелетного белка 4G, который преимущественно располагается в проекции насечек Шмидта–Лантермана. По результатам этого исследования оказалось, что белок 4.1G в вытянутом нервном волокне меняет свою геометрию, увеличиваясь в «высоту» на фоне уменьшения поперечного сечения нервного волокна, тогда как альбумины лишь перераспределяются вокруг кровеносных сосудов [38]. Такое явление, несмотря на

недостаточную изученность белка 4.1G, демонстрирует его защитные функции, углубляя уже полученные ранее данные о том, что этот белок обеспечивает адгезию мембранных белков и цитоскелета [39, 40].

РН приводит к каскаду событий, которые развиваются последовательно, при развитии определённой силы и скорости РН. К таким событиям можно отнести нарушение микроскопической и макроскопической структуры нерва. С этой позиции расстройств проводимости при нарушениях макроскопической структуры нервов кажутся очевидными [41], тогда как на микроскопическом уровне возникающие процессы неоднозначны и требуют пристального внимания. Уровень переносимого нервами напряжения и функциональные нарушения, возникающие в результате превышения этого порога, до конца не изучены.

Так, G. Theophilidis и соавт. показали, что натяжение седалищного нерва лягушки приводит к сокращению мышц бедра [42]. Исходя из этого авторы справедливо замечают, что в этом случае возбуждаются первичные афферентные волокна, которые либо обладают потенциалом передачи стимула в ответ на механическое натяжение, либо сам седалищный нерв имеет определённый пул механорецепторов.

I.M. Jou и соавт. оценивали проводимость периферической и центральной нервной системы в эксперименте на крысах [43]. У лабораторных животных 4 групп седалищный нерв был растянут вследствие оперативного удлинения бедренной кости на 8, 16, 24 или 32%. Оценивали амплитудно-скоростные параметры соматосенсорных вызванных потенциалов в отведении от LV–VI при электрической стимуляции седалищного нерва, а также интенсивность кровотока в проекции растянутого нерва методом лазерной доплеровской флоуметрии. Установлено, что удлинение бедренной кости на 8% приводит лишь к дефициту кровообращения, а удлинение на 24–32% — к глубокому неврологическому дефициту, связанному с необратимым механическим повреждением, через 30 мин после травмы.

К близкому критерию безопасного РН пришли T. Rickett и соавт., которые разработали экспериментальную электрофизиологическую установку, включающую камеру для микрофотографирования, датчик нагрузки и микроманипулятор [44]. По результатам этой работы было показано, что безопасный порог РН составляет 5%, при его преодолении возникает линейное падение амплитуды вызванного потенциала.

Схожие результаты получены E.J. Wall и соавт., которые при помощи разработанной ими установки подвергали растяжению большеберцовый нерв кролика *in vivo* на 6% или 12% его длины [45]. РН на 6% было минимально травматичным, а проводимость растянутого нерва восстанавливалась полностью на протяжении 1 ч. В то же время после РН на 12% проводимость практически не восстанавливалась. M.K. Kwan и соавт. соглашались со значением растяжения 6% как пороговым для нарушения проводимости, одновременно с этим называя его соразмерным 10% предельной прочности [46].

Такие объективные критерии возникновения невропатических расстройств кажутся безусловно важными, однако не позволяют дифференцировать природу неврологического дефицита, а именно установить причину нарушения

сенсорной и моторной проводимости, которая может быть связана как с механическим дефектом нерва, так и с фактом его острой ишемии. Именно поэтому S. Ochs и соавт. поставили перед собой цель изучить патонейрофизиологические процессы в растянутом нерве крыс и собак в условиях *in vitro* с обеспечением постоянной оксигенации нерва [47]. Результаты этого исследования показали, что приложение массы на растяжение в 2 г не приводит к значимым нарушениям. Приложение массы в диапазоне 8–98 г сопровождалось неоднозначным повышением и понижением амплитуды вызванных потенциалов без указания его модальности. Примечательно, что эта же группа авторов ранее указывала на явление «сегментация в виде бус» — приобретение аксоном вида нити бус за счёт поочерёдного утолщения и сужения, ограниченного цитоскелетом, которое авторы указывали в качестве причины снижения амплитуды вызванного потенциала из-за затруднений с его сальтаторным распространением [48]. Однако это не позволило установить причину нелинейной зависимости величины приложенной силы и изменения амплитуды вызванного потенциала, что авторы объясняют в свою очередь повышением осевого сопротивления растянутого аксона. Ещё более важным результатом этого эксперимента стал обнаруженный факт ингибирования РН при нарастании силы растяжения коллагеновых волокон нерва до предельных значений. Обработка образца нерва коллагеназой позволила авторам преодолеть растяжение волокон нерва и изучить характеристики растянутого нерва за пределами момента его перспективного разрыва. При преодолении осевого сопротивления коллагеновых волокон авторы эксперимента наблюдали «гиперболическую» депрессию вызванного потенциала, что уверенно интерпретировали как дальнейшее прогрессирующее повышение осевого сопротивления [47].

Другим важным нейрофизиологическим аспектом РН является его интенсивность. Так, в исследовании Н. Yamada показано, что высокоскоростное РН более благоприятно, несмотря на то, что оно приводит к быстрому падению амплитуды и латентности вызванного потенциала. В то же время медленное РН сопровождается постепенным нарастанием дефицита проведения, а предел депрессии вызванного потенциала более 40% чреват отсутствием перспектив к восстановлению повреждённого нерва [49].

Биомеханические аспекты растяжения нерва

Биомеханика растянутого нерва — сложный последовательный процесс, который может быть описан моделью неомогенного эластичного цилиндра, обладающего осевыми (в том числе цилиндрическими) образованиями с разными показателями эластичности. Такая модель в большей степени интерпретирует лабораторные эксперименты на удаленных фрагментах нервов в среду *in vitro*, результаты которых могут быть экстраполированы *in vivo* лишь отчасти, поскольку в живых объектах, теле человека в частности, нервы не являются свободно лежащими или линейно натянутыми тяжами, а перекидываются через ряд анатомических «балок» или блоков, что вкуче требует последовательного дедуктивного анализа сведений о биомеханике растянутого нерва.

Для оценки базовых биомеханических свойств нерва были осуществлены несколько наиболее фундаментальных исследований. М.К. Kwan и соавт. изучали эластические свойства нервов путём их растяжения у 18 кроликов в уста-

новке «INSTRON» («Instron Mechanical Testing Systems») со скоростью 1 см/мин [46]. В результате этой работы были получены объективные эластические показатели нервов, а именно напряжение *in situ* $11,7 \pm 1,5\%$, предельное напряжение $38,5 \pm 2,0\%$, прочность нервов на растяжение $11,7 \pm 0,7$ МПа. Важно заметить, что *in situ* минимальное напряжение составляет менее 0,05 МПа. Кроме этого, нервы кролика продемонстрировали нелинейную зависимость напряжения от деформации, поскольку нерв, обладая вязкоупругими свойствами, изначально имеет низкий модуль упругости, нарастающий с увеличением напряжения [10], а отношение напряжение—деформация модифицируется в линейную зависимость по достижении 20% деформации. Помимо этого, у всех нервов, подвергнутых растяжению, при микроскопическом исследовании обнаружены множественные разрывы оболочек на протяжении всей длины [50]. По результатам использования той же установки в эксперименте на 47 фрагментах нервов кроликов были получены сведения о предметных патоморфологических процессах, которые авторы резюмировали в тезисах о том, что эпиневрй обеспечивает эластические свойства нерва в условиях «физиологического» растяжения, однако он же подвергается разрыву при достижении порога эластичности нерва. Следует заметить, что в то же время авторы говорят о том, что до возникновения разрыва эпиневрия нарушение целостной структуры нервных волокон описывается нейрапраксией или аксонотмезисом. Выводы проведённой работы свидетельствуют о разрывах всех внутренних структур нерва за пределом порога эластичности, что позволяет судить о том, что интраневральные образования менее эластичны, чем эпиневрй [51]. Кроме того, в отдельных работах описаны следующие за разрывом эпиневрия драматические центростремительные повреждения отдельных аксонов в толще нерва, которые сопровождаются отделением миелиновой оболочки и сужением просвета аксонов [49].

Дуализм в оценке лидерства той или иной структуры в разрыве при РН усугубляется результатами исследований М.А. Mahan и соавт., которые оценивали микроструктуру седалищных нервов крыс Спрег-Доули, подвергнутых быстрому РН. Авторы предложили принцип сегрегации тяжести повреждения нерва по результатам его растяжения на 4 кластера: ложное растяжение, эластичное растяжение, неэластичное растяжение и разрыв при растяжении. Такой принцип основывается на моделях эндоневральных повреждений, предложенных авторами: потеря волокнистости (выпрямление) волокон и разрыв волокон («микроразрывы»), которые наступают последовательно от этапа к этапу при растяжении. В то же время факты разрыва эпиневрй не свидетельствовали о переходе растяжения с этапа на этап, тогда как наличие микроразрывов как раз характеризовало усугубление РН ($\chi^2 = 0,9897$) [16, 17]. Всё это в целом не позволяет установить лидерство конкретной структуры нерва при возникновении критического РН, ведущего к его разрушению.

Следует отметить, что кроме явно негативных эффектов РН в отдельных работах описываются позитивные с точки зрения саногенеза моменты. Так, Y. Saijilafu и соавт. представили экспериментальную модель, состоящую из жёстко зафиксированной культи нерва и разметочного шва, нанесённого на расстоянии 1 мм от точки жёсткой фиксации [52]. В течение 20 дней культя подвергалась растяжению, после чего была изучена её микроструктура. Обнаружены пре-

дикторы нейрорегенераторного процесса — признаки аксонального роста, что свидетельствует о стимуляции процесса восстановления под действием РН. На основании полученных обнадеживающих результатов было разработано оригинальное устройство — «растяжитель нервов», в котором используется контролируемое осевое растяжение путём создания отрицательного давления к культе нерва для ускорения темпов регенерации [53].

Примечательно, что результаты изучения биомеханики — а именно эластических свойств — нервов уже начинают использоваться в экспериментальных работах по протезированию нервов. Таким пионерским экспериментальным протезом стала биохимическая конструкция, состоящая из хитозанового наногеля (ACG), пептидов RGI и KLT, имитирующих нейротрофический фактор головного мозга и фактор роста эндотелия сосудов. Этот протез был привит лабораторной крысе в качестве замещения дефекта седалищного нерва протяжённостью 15 мм. В результате этой работы было показано, что привитие этого инновационного протеза способствует ориентации шванновских клеток, пролиферации и секреции нейротрофических факторов, усиливает регенерацию и реваскуляризацию нервов, а нангель из волокон хитозана восполняет эластическую функцию утраченной части нерва [54].

Современные представления о влиянии РН на биомеханические свойства нерва человека ограничиваются узким кругом исследований, наиболее репрезентативно объединённых в двух метаанализах.

В метаанализе T. Szikszay и соавт. были оценены результаты 22 исследований, в которых изучалось влияние движений конечностей на свойства срединного нерва (15 исследований), седалищного нерва (4 исследования) и большеберцового нерва (2 исследования). Авторы сделали вывод о существенной продольной и поперечной экскурсии нерва при движении конечностей [55], однако довольно равнодушно сообщили о повышенном механическом напряжении нерва и его малом вкладе в биомеханическое обеспечение движения в суставе, что является неоспоримым фактом, однако требует предметного изучения по причине неоднородности материалов и методов исследований, включённых в метаанализ [46].

В метаанализе E. Thomas и соавт. были предложены конкретные значения физических свойств нервов при их растяжении. По данным 10 исследований, проведённых в 9 случаях на здоровых испытуемых, показано, что в результате натяжения нерва снижаются его жёсткость (–15,6%) и пороговое значение болевого давления (–1,9 кг), последнее к тому же оказывалось повышенным при растяжении мышц [56]. Объективные результаты проведённого исследования обнадеживают, однако, по заключению авторов, требуется лонгитюдное исследование.

Несмотря на то что в первом метаанализе в большей степени были изучены исследования длинных нервов верхних конечностей, более репрезентативны результаты работ, посвящённых проблеме растяжения длинных нервов нижних конечностей, а именно — седалищного нерва и его крупных ветвей: больше- и малоберцового нерва. До рассмотрения результатов этих работ следует отметить, что седалищный нерв — протяжённый смешанный нервный тяж, который вариативно может быть представлен как изолированным

нервным стволом с ответвлением больше- и малоберцового нерва в области средней трети бедра нижней конечности, так и объединёнными указанными нервами, берущими начало непосредственно от соответствующих корешков спинного мозга [21].

Важным патоморфологическим аспектом для рассмотрения седалищного нерва и его ветвей в качестве модели изучения РН является то, что малоберцовый и большеберцовый нерв различаются по своим биомеханическим свойствам. Большеберцовый нерв обладает гистобиомеханическим преимуществом при растяжении, тогда как малоберцовый нерв при приложении аналогичного усилия разрушается быстрее путём «разволокнения», что объясняется большим калибром и соответственно большей численностью содержащихся волокон большеберцового нерва. Эти данные подтверждаются объективными сведениями, полученными при изучении механических свойств, жёсткости и деформации посмертно извлечённых большеберцовых и малоберцовых нервов. Оказалось, что большеберцовый нерв может выдерживать нагрузку на растяжение в 1,7 раза большую, чем малоберцовый [57].

Практическую ценность рассмотрения седалищного нерва в качестве целевой модели РН продемонстрировали J. Freiwald и соавт., изучавшие необходимость проведения растяжки перед выполнением спортивной нагрузки [58]. Результаты их работы и данные других исследователей свидетельствуют о том, что РН приводит к ограничению движений при выполнении теста «подъём прямой ноги».

Такое заключение подтверждается анатомическими предпосылками, полученными L.R. Robinson и соавт. [59]. По данным магнитно-резонансной томографии в разных положениях бедра авторы получили сведения о том, что седалищный нерв располагается в среднем на расстоянии 41 мм от головки бедренной кости, а при сгибании бедра «затрачивается» около 64 мм седалищного нерва, что сопровождается изменением проводимости малоберцового нерва. Эти данные требуют дальнейшего изучения натяжения нервов относительно периартикулярных тканей.

С позиции биомеханики седалищный нерв вместе с его ветвями на протяжении нижней конечности в направлении сверху вниз преодолевает на своём пути, помимо тазобедренного сустава, проекцию коленного сустава и жёстко крепится в области стопы. С этих позиций изучение натяжения седалищного нерва при выполнении движений в голеностопном суставе требует пристального внимания. R.J. Andrade и соавт. оценивали максимальный диапазон движений в суставе (range of motion — ROM) у испытуемых в положении покоя и с согнутым под углом 90° бедром [60]. Одновременно методом эластографии оценивали жёсткость седалищного нерва. Полученные результаты свидетельствуют о том, что растяжение седалищного нерва при сгибании бедра приводит к снижению ригидности нерва на $13,3 \pm 7,9\%$ ($p < 0,001$) и увеличению максимального тыльного сгибания стопы на $6,4 \pm 2,6^\circ$. Снижение жёсткости седалищного нерва обладало достоверной ($p = 0,026$) положительной корреляционной связью с ROM при сгибании спины. Важно заметить, что при получении всех этих данных не регистрировалось изменение жёсткости мышц голени и бедра; этот факт позволяет судить о том, что растяжение седалищного нерва может увеличить объём движений в кинематически связанных структурах — позвоночнике и голе-



Рис. 2. Интегративная логическая схема механизмов развития стрейч-травмы нерва.

Синим цветом обозначено схематическое изображение нерастянутого нерва, красным — подвергнутого растяжению.

Fig. 2. Integrative logical scheme of nerve stretch injury mechanisms.

An unstretched nerve and a stretched nerve are highlighted in blue and red, respectively.

ностопном суставе. Логичным продолжением проведённой работы стало более масштабное исследование, в котором приняли участие 60 здоровых испытуемых, разделённых на 3 группы [61]. В первых двух группах испытуемые в течение 3 мес выполняли физические упражнения, направленные на растяжение подошвенных мышц-сгибателей стопы и седалищного нерва соответственно, в третьей группе физические упражнения не проводились. У испытуемых всех групп оценивали ROM голеностопного сустава, жёсткость седалищного нерва (методом эластографии) и архитектуру трёхглавой мышцы бедра (при помощи ультразвукового исследования). Выявлен ряд достоверных отличий в группах, где проводились физические упражнения. У испытуемых, выполнявших растяжение мышц, обнаружено повышение ROM голеностопного сустава на 7,3°, снижение жёсткости трицепса бедра и удлинение пучков икроножной мышцы в среднем на 0,4 см. В группе испытуемых, которые выполняли растяжение, направленное на седалищный нерв, показано значительное повышение ROM голеностопного сустава (на 9,9°) и значительное снижение жёсткости седалищного нерва по сравнению с контрольной группой. В то же время в этой группе не обнаружено достоверных изменений мышц. Эти данные, очевидно, свидетельствуют о выраженных эффектах упражнений на растяжку с точки зрения клинической медицины. Однако, с точки зрения изучения биомеханических аспектов РН, кажется логичным сделать глобальный вывод о том, что периферические нервы подвергаются физиологическому растяжению, которое приводит к увеличению подвижности в кинематически связанных цепях. Такое РН имеет довольно долговременный эффект и требует дальнейшего изучения *in vivo*.

Выводы

Актуальность изучения описанных процессов, протекающих в толще нервных стволов, остаётся неоспоримой с

позиции того, что РН как механическое явление кажется интегративной моделью с позиции развития всего ассортимента патоморфологических и патофизиологических процессов, протекающих в травмированном нерве независимо от природы и механизма травмы. Этот тезис подтверждается тем, что в процессе растяжения наблюдаются явления, в большей степени характерные для компрессии нерва ввиду уменьшения сечения растянутого нерва, которые, однако, логично отличаются от явлений, происходящих при компрессии, значительной протяжённостью патоморфологического очага. В то же время и компрессия, и РН при приложении достаточного усилия завершаются нарушением анатомической целостности повреждённого нерва вплоть до его полного разрыва. Такая патогенетическая конвергенция этих процессов позволяет рассматривать РН как более масштабную картину любой травмы нерва.

С целью резюмировать основные факты, представленные в литературе, и объединить их в единую гипотетическую конструкцию с фиксацией её «контрольных точек» была разработана логическая схема (рис. 2). Она позволит опираться на полученные ранее сведения как на вводные данные для проведения последующих экспериментальных работ.

Такая схема объединяет основные вехи в изучении процессов РН, которые в целом укладываются в ряд логических выводов:

1. Нерв представляет собой гетерогенный эластичный тяж, который может быть растянут в физиологических условиях в пределах 5–6% прежде всего за счёт его оболочечных структур.
2. Ишемические повреждения растянутого нерва дебютируют при его растяжении на 8% и становятся необратимыми при растяжении на 15,7%.
3. Фатальное нарушение проводимости нерва возникает при его растяжении на 12%, при достижении растяжения

в объёме 24–32% от исходной длины возникает грубый неврологический дефицит.

4. Полный разрыв нерва наступает при его растяжении на 38,5% без возникновения установленного лидерства той или иной невральнoй структуры в этом процессе.

Безусловно, такие выводы в большей степени строятся на основании данных, полученных в эксперименте на животных, и требуют осторожной экстраполяции в клинику нервных болезней и нейрохирургии, а также обязательно проведения исследований в области электронейрофизиологии в экспериментах с натяжением длинных нервов при высокоамплитудных движениях конечностей. Вектор дальнейшего исследования механизмов травм нервов, индуцированных растяжением, вероятно, должен строиться в направлении построения более точных и приближенных к *in vivo* биомеханических моделей, которые позволят определить пограничные физические показатели процесса РН. Такие объективные критерии, которые в полной мере могут быть интегрированы в клиническую практику, позволят чётко разграничить процессы РН на «безопасные» и перспективные с позиции развития невропатий.

Список источников / References

1. Золотов А.С., Пак О.И. К вопросу об истории хирургических операций при ранениях периферических нервов. Травматология и ортопедия России. 2013;3(69):162–166. Zolotov A.S., Pak O.I. To the question of the history of surgical operations for injuries of peripheral nerves. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2013;3(69):162–166.
2. Cornwall R., Radomislj T.E. Nerve injury in traumatic dislocation of the hip. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2000;(377):84–91. DOI: 10.1097/00003086-200008000-00012
3. Siemionow M., Sonmez E. Peripheral nerve injuries. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010: 523–538. DOI: 10.1007/978-1-84882-513-0_37
4. Ходулев В.И., Нечипуренко Н.И. Компрессионно-ишемические невропатии: анатомо-морфологические особенности, патофизиологические паттерны, клиника. *Медицинские новости*. 2018;(1):27–32. Khodulev V.I., Nepochurenko N.I. Compression-ischemic neuropathy: anatomical and morphological features, pathophysiological patterns, clinic. *Meditsinskie novosti*. 2018;(1):27–32.
5. Mahan M.A. Nerve stretching: a history of tension. *J. Neurosurg.* 2019;132(1):252–259. DOI: 10.3171/2018.8.JNS173181
6. Попович М.И. Тraction injury of elements of the neurovascular bundle. *Orenburgskii meditsinskii vestnik*. 2014;II(3):19–23. Popovich M.I. Traction injury of elements of the neurovascular bundle. *Orenburgskii meditsinskii vestnik*. 2014;II(3):19–23.
7. Никонов А.А., Максимова М.Ю. Клинический случай позднего нейросифилиса с симптомами спинной сухотки и прогрессирующего паралича. Нервные болезни. 2021;(3):44–48. Nikonov A.A., Maksimova M.Yu. Clinical case of late neurosyphilis with symptoms of dorsal tautness and progressive paralysis. *Nervnye bolezni*. 2021;(3):44–48. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12354
8. Silver J.R., Weiner M.F. Nerve-stretching in the 19th century. *J. Med. Biogr.* 2016;24(4):537–545. DOI: 10.1177/0967772014565565
9. Sugar O. Victor Horsley, John Marshall, nerve stretching, and the nervi nervorum. *Surg Neurol.* 1990;34(3):184–187. DOI: 10.1016/0090-3019(90)90071-v
10. Adams J.E., Inman V.T. Stretching of the sciatic nerve; a means of relieving postoperative pain following removal of ruptured lumbar intervertebral discs. *Can. J. Med.* 1959;91(1):24–26.
11. Schofield P.F. Femoral nerve injury as a complication of pelvic surgery. *Colorectal Dis.* 2002;4(4):264–265. DOI: 10.1046/j.1463-1318.2002.00351.x
12. Sengupta D.K., Grevitt M.P., Mehdiian S.M. Hypoglossal nerve injury as a complication of anterior surgery to the upper cervical spine. *Eur. Spine J.* 1999;8(1):78–80. DOI: 10.1007/s005860050131
13. Abdalmageed O.S., Bedaiwy M.A., Falcone T. Nerve injuries in gynecologic laparoscopy. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2017;24(1):16–27. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.09.004
14. Habib A., Haldane C.E., Ekhtiari S. et al. Pudendal nerve injury is a relatively common but transient complication of hip arthroscopy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018; 26(3): 969–975. DOI: 10.1007/s00167-017-4783-4
15. Lee S. Dictionary of National Biography: second supplement. London; 1901.
16. Mahan M.A., Yeoh S., Monson K., Light A. Rapid stretch injury to peripheral nerves: biomechanical results. *Neurosurgery*. 2019;85(1):E137–E144. DOI: 10.1093/neuros/nyy423
17. Warner W.S., Yeoh S., Light A. et al. Rapid-stretch injury to peripheral nerves: histologic results. *Neurosurgery*. 2020;86(3):437–445. DOI: 10.1093/neuros/nyz194
18. Ottestad E., Orlovich D.S. History of peripheral nerve stimulation — update for the 21st century. *Pain Med.* 2020;21(Suppl. 1):S3–S5. DOI: 10.1093/pm/pnaa165
19. Tekieh T., Shahzadi S., Rafii-Tabar H., Sasanpour P. Are deformed neurons electrophysiologically altered? A simulation study. *Current Applied Physics*. 2016;16(10):1413–1417. DOI: 10.1016/j.cap.2016.07.012
20. Фелтен Д.Л. О'Бэнион М.Л., Майда М.С. Неврология. Атлас с иллюстрациями Неттера. М.: 2018. 464 с. Felten D.L., O'Banion M.K., Maida M.S. Netter's atlas of neuroscience. Moscow; 2018. 464 p.
21. Николаев С.Г. Атлас по электромиографии. Иваново; 2015. 488 с. Nikolaev S.G. Atlas of electromyography. Ivanovo; 2015. 488 p.

физиологии в экспериментах с натяжением длинных нервов при высокоамплитудных движениях конечностей. Вектор дальнейшего исследования механизмов травм нервов, индуцированных растяжением, вероятно, должен строиться в направлении построения более точных и приближенных к *in vivo* биомеханических моделей, которые позволят определить пограничные физические показатели процесса РН. Такие объективные критерии, которые в полной мере могут быть интегрированы в клиническую практику, позволят чётко разграничить процессы РН на «безопасные» и перспективные с позиции развития невропатий.

22. Гриньох В.О., Смоляр Н.И., Ковалишин В.И. Ультраструктура слизистой оболочки ясен підлітків, хворих на хронічний катаральний гінгівіт, після комплексного лікування із застосуванням лазерної терапії та діадинамофорезу. *Український стоматологічний альманах*. 2012;(1):97–99. Grinyoh V.O., Smolyar N.I., Kovalishyn V.I. Ultrastructure of the mucous membrane of the gums of adolescents with chronic catarrhal gingivitis after complex treatment with the use of laser therapy and diadynamophoresis. *Ukrain's'kyj stomatologichnyj al'manah*. 2012;(1):97–99.
23. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. СПб.; 2002. 237 с. Bykov V.L. Cytology and general histology. Saint Petersburg; 2002. 237 p.
24. Сидоров А.В. Основы нейробиологии. Клетки и контакты нервной ткани. Минск; 2019. 139 с. Sidorov A.V. Fundamentals of neurobiology. Cells and contacts of nervous tissue. Minsk; 2019. 139 p.
25. Никитин С.С., Муртазина А.Ф., Дружинин Д.С. Блок проведения возбуждения по периферическому нерву как электрофизиологический феномен: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(1):12–23. Nikitin S.S., Murtazina A.F., Druzhinin D.S. Conduction block of excitation along the peripheral nerve as an electrophysiological phenomenon: a review of the literature. *Nervno-myshchnye bolezni*. 2019;9(1):12–23. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-12-23
26. Никитин С.С., Муртазина А.Ф., Дружинин Д.С. Блок проведения возбуждения по периферическому нерву как электрофизиологический феномен: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(1):12–23. Nikitin S.S., Murtazina A.F., Druzhinin D.S. Conduction block as an electrophysiological phenomenon: a review of the literature. *Nervno-myshchnye bolezni*. 2019;9(1):12–23. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-12-23
27. Arroyo E.J., Scherer S.S. On the molecular architecture of myelinated fibers. *Histochem. Cell Biol.* 2000;113(1):1–18. DOI: 10.1007/s004180050001
28. Челнокова А.А. Функциональные особенности рефлекторных и моторных ответов скелетных мышц в покое у лиц разного возраста. Новые исследования. 2012;(4):13–22. Chelnokova A.A. Functional features of reflex and motor responses of skeletal muscles at rest in people of different ages. *Novye issledovaniya*. 2012;(4):13–22.
29. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология, эмбриология, цитология. М.; 2012; 800 с. Afanasyev Y.I., Yurina N.A. Histology, embryology, cytology. Moscow; 2012. 800 p.
30. Kidd G.J., Ohno N., Trapp B.D. Biology of Schwann cells. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:55–79. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00005-9
31. Birchmeier C. ErbB receptors and the development of the nervous system. *Exp. Cell Res.* 2009;315(4):611–618. DOI: 10.1016/j.yexcr.2008.10.035
32. Singh S., Dallenga T., Winkler A. et al. Relationship of acute axonal damage, Wallerian degeneration, and clinical disability in multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation*. 2017;14(1):57. DOI: 10.1186/s12974-017-0831-8
33. Poduslo J.F., Low P.A., Nickander K.K., Dyck P.J. Mammalian endoneurial fluid: collection and protein analysis from normal and crushed nerves. *Brain Res.* 1985;332(1):91–102. DOI: 10.1016/0006-8993(85)90392-0
34. Lundborg G., Rydevik B. Effects of stretching the tibial nerve of the rabbit. A preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1973;55(2):390–401. DOI: 10.1302/0301-620x.55b2.390
35. Ogata K., Naito M. Blood flow of peripheral nerve effects of dissection, stretching and compression. *J. Hand. Surg. Br.* 1986;11(1):10–14. DOI: 10.1016/0266-7681(86)90003-3
36. Rydevik B., Lundborg G., Bagge U. Effects of graded compression on intraneural blood flow. An *in vivo* study on rabbit tibial nerve. *J. Hand Surg.* 1981;6(1):3–12. DOI: 10.1016/S0363-5023(81)80003-2
37. O'Toole M., Miller K.E. The role of stretching in slow axonal transport. *Biophys. J.* 2011;100(2):351–360. DOI: 10.1016/j.bpj.2010.12.3695
38. Kamijo A., Saitoh Y., Ohno N. et al. Immunohistochemical study of mouse sciatic nerves under various stretching conditions with «in vivo cryotechnique». *J. Neurosci. Methods*. 2014;227:181–188. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2014.02.018
39. Chen L., Wang T., Wang Y. et al. An X. Protein 4.1G regulates cell adhesion, spreading, and migration of mouse embryonic fibroblasts through the β 1 integrin

- pathway. *J. Biol. Chem.* 2016;291(5):2170–2180. DOI: 10.1074/jbc.M115.658591
40. Baines A.J., Lu H.-C., Bennett P.M. The Protein 4.1 family: hub proteins in animals for organizing membrane proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1838(2):605–619. DOI: 10.1016/j.bbame.2013.05.030
41. Tekieh T., Shahzadi S., Rafii-Tabar H., Sasanpour P. Are deformed neurons electrophysiologically altered? A simulation study. *Current Appl. Physics.* 2016;16(10):1413–1417. DOI: 10.1016/j.cap.2016.07.012
42. Theophilidis G., Kiartzis K. Stretching of an isolated part of the sciatic nerve of the frog (*Rana rindibunda*) causes excitation of its sensory nerve fibres. *Neurosci. Lett.* 1996;215(2):99–102.
43. Jou I.M., Lai K.A., Shen C.L., Yamano Y. Changes in conduction, blood flow, histology, and neurological status following acute nerve–stretch injury induced by femoral lengthening. *J. Orthop Res.* 2000;18(1):149–155. DOI: 10.1002/jor.1100180121
44. Rickett T., Connell S., Bastijanic J. et al. Functional and mechanical evaluation of nerve stretch injury. *J. Med. Syst.* 2011;35(5):787–793. DOI: 10.1007/s10916-010-9468-1
45. Wall E.J., Massie J.B., Kwan M.K. et al. Experimental stretch neuropathy. Changes in nerve conduction under tension. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1992;74(1):126–129. DOI: 10.1302/0301–620X.74B1.1732240
46. Kwan M.K., Wall E.J., Massie J., Garfin S.R. Strain, stress and stretch of peripheral nerve. Rabbit experiments *in vitro* and *in vivo*. *Acta Orthop. Scand.* 1992;63(3):267–272. DOI: 10.3109/17453679209154780
47. Ochs S., Pourmand R., Si K., Friedman R.N. Stretch of mammalian nerve *in vitro*: effect on compound action potentials. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2000;5(4):227–235. DOI: 10.1046/j.1529–8027.2000.00025.x
48. Markin V.S., Tanelian D.L., Jersild Jr R.A., Ochs S. Biomechanics of stretch-induced beading. *Biophys. J.* 1999;76(5):2852–2860. DOI: 10.1016/S0006–3495(99)77439–4
49. Yamada H. Studies of electrophysiological and morphological changes in the rabbit sciatic nerve under various types of stretch and relaxation. *J. Jap. Orthop. Ass.* 1987;61(2):217–231.
50. Rydevik B.L., Kwan M.K., Myers R.R. et al. An *in vitro* mechanical and histological study of acute stretching on rabbit tibial nerve. *J. Orthop. Res.* 1990;8(5):694–701. DOI: 10.1002/jor.1100080511
51. Haftek J. Stretch injury of peripheral nerve. Acute effects of stretching on rabbit nerve. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1970;52(2):354–365. DOI: 10.1302/0301–620X.52b2.354
52. Sajilafu, Nishiura Y., Hara Y. et al. Gradual stretching of the proximal nerve stump induces the growth of regenerating sprouts in rats. *J. Orthop. Res.* 2008;26(7):1012–1017. DOI: 10.1002/jor.20587
53. Sahar M.S.U., Barton M., Tansley G. Design and fabrication of a nerve–stretching device for *in vivo* mechanotransduction of peripheral nerve fibers. *HardwareX.* 2020;7:e00093. DOI: 10.1016/j.ohx.2020.e00093
54. Rao F., Wang Y., Zhang D. et al. Aligned chitosan nanofiber hydrogel grafted with peptides mimicking bioactive brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor repair long-distance sciatic nerve defects in rats. *Theranostics.* 2020;10(4):1590–1603. DOI: 10.7150/thno.36272
55. Szikszay T., Hall T., von Piekartz H. *In vivo* effects of limb movement on nerve stretch, strain, and tension: a systematic review. *J. Back Musculoskelet Rehabil.* 2017;30(6):1171–1186. DOI: 10.3233/BMR-169720
56. Thomas E., Bellafiore M., Petrigna L. et al. Peripheral nerve responses to muscle stretching: a systematic review. *J. Sports Sci. Med.* 2021;20(2):258–267. DOI: 10.52082/jssm.2021.258
57. Kerns J., Pilonov H., Helder C. et al. Mechanical properties of the human tibial and peroneal nerves following stretch with histological correlations. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2019;302(11):2030–2039. DOI: 10.1002/ar.24250
58. Freiwald J., Engelhardt M., Jäger M. et al. Stretching—do current explanatory models suffice? *Sportverletz Sportschaden.* 1998;12(2):54–59. (In German). DOI: 10.1055/s-2007–993338
59. Robinson L.R., Probyn L. How much sciatic nerve does hip flexion require? *Can. J. Neurol. Sci.* 2019;46(2):248–250. DOI: 10.1017/cjn.2018.378
60. Andrade R.J., Freitas S.R., Hug F. et al. The potential role of sciatic nerve stiffness in the limitation of maximal ankle range of motion. *Sci. Rep.* 2018;8(1):14532. DOI: 10.1038/s41598–018–32873–6
61. Andrade R.J., Freitas S.R., Hug F. et al. Chronic effects of muscle and nerve-directed stretching on tissue mechanics. *J. Appl. Physiol. (1985).* 2020;129(5):1011–1023. DOI: 10.1152/jappphysiol.00239.2019

Информация об авторах

Каракулова Юлия Владимировна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Клюян Гаянэ Зурабиевна — аспирант кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики ФГАОУ ВО ПНИПУ, Пермь, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6615-8159>

Муравьев Сергей Владимирович — к.м.н., руководитель по научным исследованиям и разработкам ООО «Йорд Тех», Пермь, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3342-4710>

Шитов Иван Дмитриевич — генеральный директор ООО «Йорд Тех», Пермь, Россия; младший преподаватель кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики ФГАОУ ВО ПНИПУ, Пермь, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6391-9271>

Никитин Владислав Николаевич — к.ф.-м.н., доцент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики ФГАОУ ВО ПНИПУ, Пермь, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9652-9088>

Иванова Мария Дмитриевна — аспирант кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики ФГАОУ ВО ПНИПУ, Пермь, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1471-8326>

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

Yulia V. Karakulova — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurology and medical genetics, vice-rector for medical work, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Gayane Z. Kloyan — postgraduate student, Department of computational mathematics, mechanics and biomechanics, Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6615-8159>

Sergey V. Muravev — Cand. Sci. (Med.), Head of Research and Development, Yord Tech LLC, Perm, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3342-4710>

Ivan D. Shitov — General Director, Yord Tech LLC, Perm, Russia; research assistant, Department of computational mathematics, mechanics and biomechanics, Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6391-9271>

Vladislav N. Nikitin — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, Department of computational mathematics, mechanics and biomechanics, Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9652-9088>

Maria D. Ivanova — postgraduate student, Department of computational mathematics, mechanics and biomechanics, Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1471-8326>

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.



Информативность миографии параспинальных мышц в диагностике радикулопатии L5

Е.Г. Селиверстова¹, М.В. Синкин^{1,2}, А.Ю. Кордонский¹, А.А. Гринь^{1,3}

¹ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт 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;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Электромиография является важным инструментальным методом диагностики радикулопатии. С 1990-х гг. применяют метод параспинального картирования, основанный на выявлении спонтанной активности в параспинальных мышцах (ПМ) на уровне нескольких позвоночных сегментов и предположительно обладающий высокой информативностью для диагностики корешкового повреждения. Основным недостатком такого подхода является зависимость сроков возникновения и сохранения спонтанной активности от длительности заболевания.

Цель исследования — определение информативности миографии ПМ с учётом анализа потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) в диагностике поясничной радикулопатии.

Материалы и методы. Обследовано 58 пациентов (26 мужчин и 32 женщины) в возрасте от 26–73 лет с клиническими проявлениями монорадикулопатии L5 вследствие грыжи межпозвоночного диска L4–L5 по данным МРТ. Исследование включало оценку неврологического статуса, игольчатую миографию мышцы-напрягателя широкой фасции бедра (*m. tensor fasciae latae*, TFL) и ПМ на L4–L5 и L3–L4 уровнях на симптомной и здоровой сторонах накануне проведения микрохирургической декомпрессии корешка спинномозгового нерва. Исходы хирургического лечения оценивали путём анкетирования в раннем и позднем послеоперационных периодах.

Результаты. Средняя длительность ПДЕ в ПМ на уровне и стороне поражения статистически значимо отличается от показателей ПДЕ на противоположной стороне сегментом выше ($p < 0,001$). При сроке заболевания до 3 мес статистически значимо чаще выявляли нейрогенный паттерн в ПМ на уровне и стороне поражения ($p = 0,031$): нейрогенная перестройка ПДЕ в ПМ была выявлена у 73,3% пациентов, в то время как в TFL (L5) нейрогенные изменения зарегистрированы только у 47,4% пациентов. По результатам сравнения средней длительности ПДЕ с нормой выявлены статистически значимые различия средних показателей длительности ПДЕ в TFL ($p = 0,001$) и в ПМ на уровне и стороне поражения ($p < 0,001$) как у пациентов с двигательными нарушениями, так и в группе пациентов с изолированным болевым или синдромом чувствительных нарушений.

Выводы. Чувствительность игольчатой миографии ПМ в диагностике радикулопатии составляет 82,6% (48/58, 95% ДИ 70,6–91,4%). Наибольшая информативность исследования ПМ по сравнению с исследованием миотома конечностей — у пациентов со сроком заболевания до 3 мес. Миография ПМ информативна у пациентов с изолированным болевым синдромом или чувствительными нарушениями для диагностики корешкового повреждения.

Ключевые слова: радикулопатия; электромиография; потенциалы двигательной единицы; грыжа диска

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», (протокол № 3-22 от 29.03.2022).

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: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3. ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». E-mail: e.seliverstova.md@gmail.com. Селиверстова Е.Г.

Для цитирования: Селиверстова Е.Г., Синкин М.В., Кордонский А.Ю., Гринь А.А. Информативность миографии параспинальных мышц в диагностике радикулопатии L5. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(3):66–73.
DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.8>

Поступила 28.10.2022 / Принята в печать 30.01.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Value of Paraspinal Muscle Myography in Diagnosing L5 Radiculopathy

Ekaterina G. Seliverstova¹, Mikhail V. Sinkin^{1,2}, Anton Y. Kordonskiy¹, Andrey A. Grin^{1,3}

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

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

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Electromyography (EMG) is an important diagnostic tool for the evaluation of radiculopathy. Since 1990s a paraspinal mapping technique is used, which detects spontaneous activity in paraspinal muscles (PM) at the level of several vertebral segments. This modality seems to be highly conclusive for diagnosing radicular lesions. The main limitation of this method is spontaneous activity dependence on the disease duration.

The aim of the study is to assess if PM EMG with motor unit potential (MUP) analysis is conclusive for diagnosing lumbar radiculopathy.

Materials and methods. The study examined 58 patients (26 men and 32 women) aged 26–73 years with MRI-confirmed symptomatic L5 mono-radiculopathy due to L4–L5 herniated discs. The study assessed the neurological status and needle EMG of m. tensor fasciae latae (TFL) and PM at L4–L5 and L3–L4 levels on both symptomatic and healthy sides immediately before radicular microscopic decompression surgery. Surgery outcomes were evaluated by early and late postoperative questioning.

Results. In PMs of the affected level and side, the average MUP duration was significantly different from opposite MUPs at the higher segment ($p < 0.001$). At 3-month disease duration, a neurogenic pattern was significantly more frequent in affected PMs ($p = 0.031$) with neurogenic PM MUP rearrangement in 73.3% of patients. In the TFL (L5), neurogenic changes were reported only in 47.4% of patients. When compared to normal values, significant differences were found in the average duration of TFL MUPs ($p = 0.001$) and PM MUPs of the affected level and side ($p < 0.001$) both in patients with motor disorders and those with isolated pain syndrome or sensory disorders.

Conclusions. For diagnosing radiculopathy, the sensitivity of needle PM EMG is 82.6% (48/58; 95% CI 70.6–91.4%). Compared to limb myotome assessment, the highest informative value of PM EMG was reported in patients with the disease duration for up to 3 months. PM EMG was conclusive for diagnosing radicular lesions in patients with isolated pain syndrome or sensory disorders.

Keywords: radiculopathy, electromyography, motor unit potentials, herniated disc

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (protocol No. 3-22, March 29, 2022).

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: 129090, Russia, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. E-mail: e.seliverstova.md@gmail.com. Seliverstova E.G.

For citation: Seliverstova E.G., Sinkin M.V., Kordonskiy A.Y., Grin A.A. Value of paraspinal muscle myography in diagnosing L5 radiculopathy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):66–73. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.8>

Received 28.10.2022 / Accepted 30.01.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Поясничная радикулопатия (РП) — неврологический синдром, возникающий в результате компрессии одного или нескольких спинномозговых корешков L1–L5. Он может проявляться болью, чувствительными и двигательными нарушениями в соответствующих дерматоме и миотоме, снижением или утратой коленного рефлекса или рефлекса медиального подколенного сухожилия [1].

Распространённость дискогенной пояснично-крестцовой РП колеблется от 1,6% до 13,4%, она преобладает в возрасте 45–64 лет, чаще встречается у мужчин, чем у женщин [2]. Большинство компрессионных пояснично-крестцовых РП приходится на уровни L4–L5, L5–S1, РП L5 встречается почти в половине случаев (48%) [3].

Инструментальные методы диагностики позволяют определить уровень и степень компрессии нервных корешков, оценить состояние скелетно-мышечных структур, состав-

ляющих стабилизирующую систему пояснично-крестцового отдела позвоночника, и на сегодняшний день представляют собой неотъемлемое звено формирования индивидуальной стратегии реабилитационного лечения и контроля эффективности терапевтических мероприятий [4]. Основным инструментальным методом диагностики компрессии спинномозгового корешка является магнитно-резонансная томография (МРТ) [5], на основании которой определяют показания к хирургическому лечению [6]. Существенный недостаток нейровизуализации — невозможность оценки функционального состояния нервно-мышечной системы и её реакции на повреждение.

Электромиография остаётся важным инструментальным методом диагностики РП, позволяющим оценить функциональное состояние компримированного спинномозгового корешка. Среди нейрофизиологических методов значительный интерес представляет игольчатая миография параспинальных мышц (ПМ), с помощью которой возможно зарегистрировать электрографические признаки

денервации и реиннервации в глубоких мышцах спины [7]. Особенности сегментарной иннервации ПМ задними ветвями спинномозговых нервов позволяют точно локализовать уровень поражения с помощью игольчатой миографии [8], а анатомическая близость к месту компрессии корешка приводит к тому, что первые электрографические признаки денервационного процесса можно обнаружить именно в ПМ как в самых проксимальных по отношению к месту повреждения. Чувствительность миографии ПМ в диагностике РП исследовали неоднократно в сравнении с данными нейровизуализации, физикального осмотра и миографии мышц конечностей, однако во всех предыдущих публикациях в качестве биомаркера денервационного процесса соответствующего корешка оценивали спонтанную активность в виде потенциалов фибрилляций и положительных острых волн в ПМ, но не проводили анализ амплитуды и длительности ПДЕ. Основным недостатком оценки исключительно спонтанной активности является её зависимость от сроков заболевания. По данным литературы, потенциалы фибрилляций в ПМ появляются через 3–7 дней после поражения корешка [9] и сохраняются в течение 6 нед после завершения острой стадии патологического процесса [10]. Поэтому не была определена информативность исследования у пациентов с хроническим течением РП, когда спонтанная активность может уже не регистрироваться.

Особенности дизайна исследований по определению чувствительности миографии ПМ в диагностике поясничной РП представлены в табл. 1 [11]. Пока не установлена информативность методики у пациентов, имеющих изолированный болевой синдром или синдром чувствительных нарушений.

Материалы и методы

Участие в исследовании и критерии включения/невключения

Проспективное исследование проведено на базе нейрохирургического отделения ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» и было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 3-22 от 29.03.2022), все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

- подписанное информированное согласие;
- клинические проявления поясничной РП;
- наличие грыжи межпозвонкового диска на уровне L4–L5 по данным МРТ;
- длительность заболевания от 2 нед до 1 года;
- проведение микрохирургической декомпрессии поясничного корешка после исследования.

Критерии не включения в исследование:

- выраженность болевого синдрома 8–10 баллов по ВАШ;
- длительность заболевания менее 14 дней;
- признаки компрессии спинномозгового корешка на контралатеральной стороне;
- наличие грыжи диска на уровне L3–L4 по данным МРТ;
- рецидив грыжи диска L4–L5;
- спинальная хирургия в анамнезе;
- варианты развития позвоночника — люмбаллизация S1, сакрализация L5;
- наличие нервно-мышечных заболеваний;
- отказ пациента от участия в исследовании на любом его этапе;
- отказ пациента от хирургического лечения.

Дизайн исследования включал определение локализации и выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ, двигательного дефицита по шкале Medical Research Council Weakness Scale и чувствительных нарушений.

Игольчатую миографию проводили на приборе «Скайбокс» («Нейрософт»). Протокол включал исследование проксимальной мышцы нижней конечности — напрягатель широкой фасции бедра (*m. tensor fasciae latae*, TFL) на стороне поражения, ПМ на уровне поражённого сегмента и уровнем выше с двух сторон. Выбор проксимальной мышцы конечности обусловлен её большей чувствительностью при РП L5, достигающей, по данным литературы, 100% [12].

Методология проведения игольчатой миографии параспинальных мышц на поясничном уровне

Исследование проводили в положении пациента лёжа на животе. Пальпаторно определяли ости подвздошных костей,

Таблица 1. Особенности дизайнов исследований по определению чувствительности миографии ПМ в диагностике поясничной РП [11]

Table 1. Study designs to assess PM EMG sensitivity for diagnosing lumbar radiculopathy

Источник Source	Объём выборки Sample size	Золотой стандарт Gold standard	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Haig A.J. Clinical experience with paraspinal mapping. II: a simplified technique that eliminates three-fourths of needle insertions. <i>Arch. Phys. Med. Rehabil.</i> 1997;78:1185–1190. DOI: 10.1016/s0003-9993(97)90329-4	114 (35 контроль control)	Данные нейровизуализации Imaging data	66,7	92
Dillingham T.R., Dasher K.J. The lumbosacral electromyographic screen: revisiting a classic paper. <i>Clin. Neurophysiol.</i> 2000;111:2219–2222. DOI: 10.1016/s1388-2457(00)00461-2	206	Интраоперационная картина, данные нейровизуализации Intraoperative data, imaging data	89–92	Не определена Not determined
Haig A.J., Tong H.C., Yamakawa K.S. et al. The sensitivity and specificity of electrodiagnostic testing for the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis. <i>Spine.</i> 2005;30:2667–2676. DOI: 10.1097/01.brs.0000188400.11490.5f	60	Анамнез, физикальный осмотр, МРТ Medical history, physical examination, MRI	29,2	100

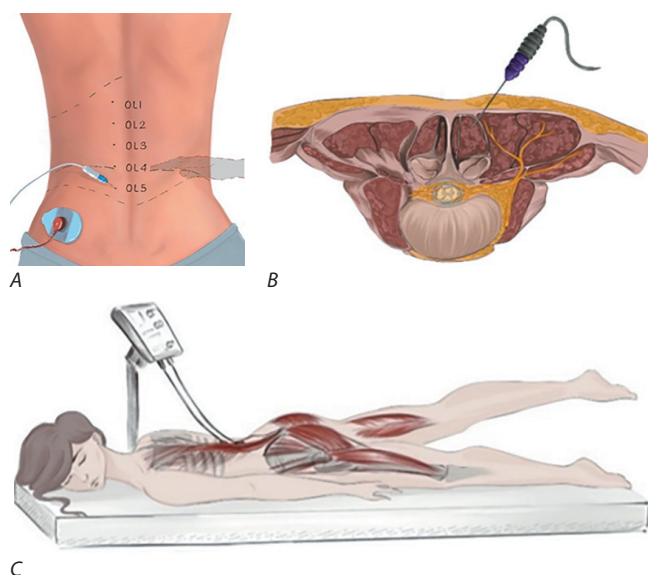


Рис. 1. Методология проведения игольчатой миографии ПМ на поясничном уровне.

A — определение анатомических ориентиров; *B* — положение игольчатого электрода; *C* — активация ПМ.

Fig. 1. Procedure for needle EMG of lumbar PMs.

A: determination of anatomic landmarks. *B*: positioning a needle electrode. *C*: PM activation.

проводили условную линию, соединяющую их. Остистый отросток, пальпируемый на полученной линии, в большинстве случаев соответствует 4 поясничному позвонку. Игольчатый электрод вводили перпендикулярно волокнам многораздельной мышцы примерно на 2–3 см латеральнее остистого отростка позвонка, в медиальном направлении на 30–45° таким образом, чтобы его кончик достиг соединения между остистым и поперечным отростками тела позвонка, после чего электрод продвигали в обратном направлении. Активацию мышц проводили подъёмом вытянутой прямой ноги на стороне исследования (рис. 1). Затем исследовали мышцу, перемещая электрод в ростральном и каудальном направлениях для набора необходимого количества ПДЕ [13].

За 2021–2022 г. критериям включения удовлетворяли 83 пациента, госпитализированных в отделение нейрохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» по поводу поясничной РП. По результатам предварительного осмотра 16 пациентам было невозможно выполнить полный протокол электромиографического обследования из-за выраженного болевого синдрома и плохой переносимости исследования; 4 пациента были выписаны в связи с выявленным положительным результатом анализа ПЦР на COVID-19 после проведения миографии до оперативного вмешательства; 5 пациентов имели клинические, радиологические и нейрофизиологические признаки поражения более чем 1 корешка.

В анализ были включены 58 пациентов (средний возраст $46,10 \pm 11,12$ года), из которых 32 (55,2%) — женщины. В соответствии с продолжительностью заболевания пациентов разделили на три группы в зависимости от длительности заболевания: до 3, 4–6 и 7–12 мес.

Выделены три подгруппы пациентов, различавшиеся по степени выраженности болевого синдрома по ВАШ: группа

«ЛБ», «УБ» и «ВБ», у которых боль была соответственно лёгкой (1–3 балла; $n = 8$; 13,8%), умеренной (4–6 баллов; $n = 24$; 41,4%) и выраженной (7–8 баллов; $n = 26$; 44,8%).

В зависимости от наличия двигательных нарушений выделены подгруппы «MD+» ($n = 30$; 51,7%) и «MD–» ($n = 28$; 48,3%). В качестве нормативов параметров ПДЕ взяты величины средней длительности ПДЕ в ПМ на уровне L5 здоровых людей, представленных в публикации М. Tomassella и соавт., где средняя длительность ПДЕ составляла $11,4 \pm 1,9$ мс [14].

Результаты хирургического лечения оценивали в раннем и позднем (через 6 мес) послеоперационном периодах путём анкетирования, содержащего вопросы, касающиеся сроков купирования болевого синдрома.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ «Jamovi» и «SPSS 26», применяли непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений и критерий Фридмана для множественных сопоставлений. Проведён корреляционный анализ для выявления связи между показателями миографии и влияющими на них факторами (длительность заболевания, наличие моторного дефицита, выраженность болевого синдрома). Для количественной оценки влияния длительности заболевания на показатели миографии ПМ был использован регрессионный анализ с использованием метода наименьших квадратов и рассчитаны коэффициенты эластичности. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для расчёта чувствительности метода принимали увеличение средней длительности ПДЕ по сравнению с нормативными значениями в совокупности с изменением паттерна мышцы по нейрогенному типу, являющиеся электрографическим признаком компрессии соответствующего спинномозгового корешка и сравнивали с исходами хирургического лечения, где полное купирование корешкового болевого синдрома считали «золотым стандартом».

Результаты

У 36 (62%) пациентов длительность заболевания составила менее 3 мес, у 10 (17%) — 4–6 мес, у 12 (21%) — 7–12 мес.

Клиническая картина радикулопатии: боль, сенсорные и моторные проявления

У обследованных нами пациентов наблюдали сочетания клинических симптомов (рис. 2). Частота встречаемости двигательных нарушений составила 51,7% и в подавляющем большинстве случаев (90%) была представлена умеренным парезом мышцы-разгибателя большого пальца и лишь у 2 (10%) пациентов наблюдался грубый парез мышцы-разгибателя большого пальца выявлялась только при неврологическом осмотре и не являлась активной жалобой пациентов.

Результаты миографии параспинальных мышц

При оценке спонтанной активности в ПМ, независимо от срока заболевания, ни у одного пациента не зарегистриро-

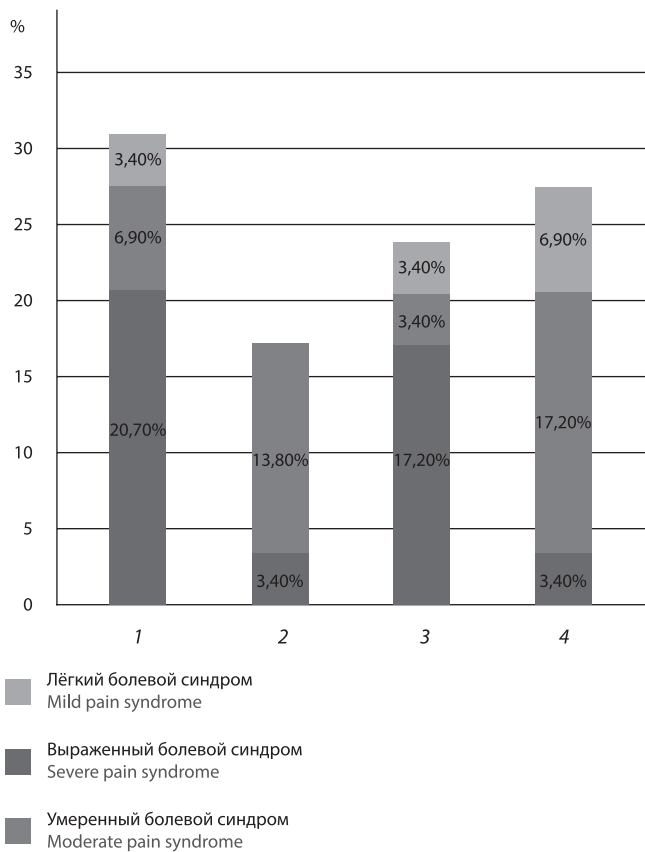


Рис. 2. Сочетание клинических симптомов.

1 — пациенты с изолированным болевым синдромом; 2 — пациенты с сочетанием болевого синдрома и чувствительных нарушений; 3 — пациенты с сочетанием болевого синдрома и двигательных нарушений; 4 — пациенты с сочетанием болевого синдрома, чувствительных и двигательных нарушений.

Fig. 2. Combination of clinical manifestations.

1: patients with isolated pain syndrome. 2: patients with a combination of pain syndrome and sensory deficit. 3: patients with a combination of pain syndrome and motor disorders. 4: patients with a combination of pain syndrome, sensory and motor deficit.

ваны потенциалы фибрилляций и положительные острые волны.

Средняя и максимальная длительность ПДЕ в ПМ на уровне и стороне поражения статистически значимо отличались от показателей ПДЕ на противоположной стороне сегментом выше ($p < 0,001$; рис. 3). Средняя длительность ПДЕ в ПМ на уровне L5 ипсилатерально (Me = 12,2; Q_1-Q_3 — 11,7–13,5) и L4 контралатерально (Me = 10,9; Q_1-Q_3 — 10,7–11,9) у пациентов с монорадикулопатией L5 статистически значимо ($p < 0,001$) различались.

Различия средней длительности ПДЕ в TFL (Me = 11,7; Q_1-Q_3 : 10,5–13,6) и ПМ на уровне L5 ипсилатерально (Me = 12,2; Q_1-Q_3 : 11,7–13,5) были статистически не значимыми ($p = 0,117$).

Средняя длительность ПДЕ в ПМ на здоровой стороне соответствовала нормативным значениям (табл. 2), рассчитанным М. Tomasella и соавт. [14]. При оценке средней и максимальной амплитуды ПДЕ статистически значимых различий между группами не выявлено.

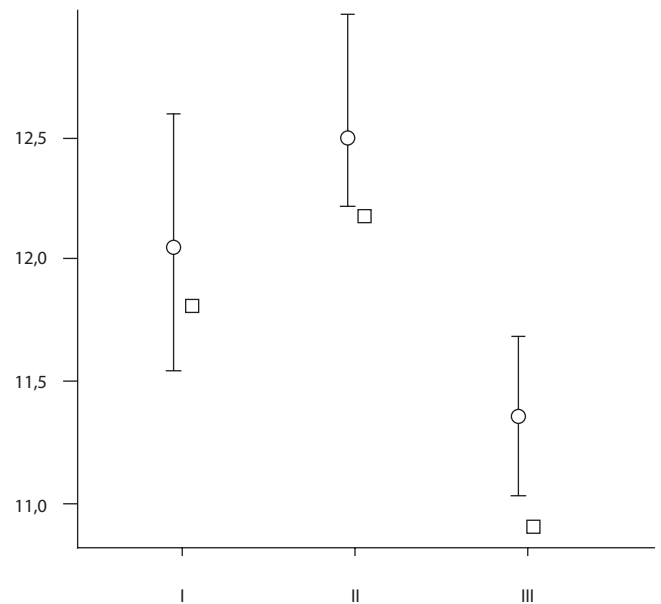


Рис. 3. Средняя длительность ПДЕ (мс) в миотоме конечности (I), в ПМ на уровне L5 на стороне поражения (II), в ПМ на уровне L4 контралатерально (III).

$p < 0,05$ (непараметрический критерий Вилкоксона).

Fig. 3. The average MUP duration (ms) in a limb myotome (I), in the L5 PM on the affected side (II), in the contralateral L4 PM (III).

$p < 0,05$ (non-parametric Wilcoxon test).

Таблица 2. Значения длительности ПДЕ в ПМ на уровне L4 и L5 с 2 сторон у пациентов с монорадикулопатией L5 ($p < 0,001$)

Table 2. Duration of PM MUPs at bilateral L4 and L5 levels in patients with L5 monoradiculopathy ($p < 0.001$)

Исследуемая мышца Muscle of interest	ПДЕ, мс MUP, msec	
	Me	Q_1-Q_3
ПМ L5 ипсилатерально Ipsilateral L5 PM	12,2	11,7–13,5
ПМ L4, ипсилатерально Ipsilateral L4 PM	11,5	10,9–11,8
ПМ L5, контралатерально Contralateral L5 PM	11,0	10,4–12,1
ПМ L4, контралатерально Contralateral L4 PM	10,9	10,7–11,9

Увеличение средней длительности ПДЕ в ПМ на стороне компримированного корешка также сопровождалось увеличением амплитуды ПДЕ, полифазией и изменением интерференционного паттерна в целом в виде повышения амплитуды и его «разреженности», что позволяет говорить о наличии нейрогенной перестройки. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий в параметрах ПДЕ в ПМ у пациентов с длительностью заболевания до 3 мес и в группе с длительностью заболевания более 6 мес ($p = 0,277$; табл. 3).

При сроке заболевания до 3 мес нейрогенный паттерн в ПМ на уровне и стороне поражения выявляли статистически значимо чаще ($p = 0,031$): нейрогенная перестройка ПДЕ в ПМ установлена у 73,7% пациентов, в то время как в TFL — только у 47,4%.

Таблица 3. Наличие нейрогенной перестройки ПДЕ в TFL и ПМ на уровне L5 ипсилатерально у пациентов с РП L5 с различной длительностью заболевания, %

Table 3. Neurogenic MUP rearrangement in the TFL and ipsilateral L5 PM in patients with L5 radiculopathy with various disease duration (%)

Длительность заболевания, мес Disease duration, months	TFL		ПМ L5 L5 PM	
	норма intact	нейрогенное поражение neurogenic lesion	норма intact	нейрогенное поражение neurogenic lesion
< 3	52,6	47,4	26,3	73,7
4–6	33,3	66,7	0,0	100
7–12	25,0	75,0	0,0	100

По результатам сравнения средней длительности ПДЕ с нормами у пациентов в подгруппе «MD–» выявлены статистически значимые различия средних показателей длительности ПДЕ в TFL ($p = 0,001$) и в ПМ на уровне и стороне поражения ($p < 0,001$). В связи с близостью показателя достоверности к пороговому значению ($p = 0,005$) необходимо отметить тенденцию к существенному различию средней длительности ПДЕ, в том числе в ПМ на стороне поражения, но сегментом выше.

В подгруппе «MD+» изменения затрагивали также ПМ на уровне поражённого сегмента, но на противоположной стороне ($p = 0,003$). Различия средней длительности ПДЕ в ПМ на противоположной стороне выше поражённого сегмента были статистически незначимыми в обоих случаях ($p = 0,429$ и $p = 0,133$).

Результаты хирургического лечения

Полное купирование болевого синдрома после декомпрессии корешка отметили 50 (86,2%) пациентов, у 8 (13,8%) пациентов болевой синдром сохранялся, при этом достоверных различий между подгруппами «MD+» и «MD–» не выявлено ($p < 0,085$).

Среди пациентов, отметивших купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде, у 40 имелись изменения параметров ПДЕ в ПМ на стороне поражения, у 10 пациентов параметры ПДЕ находились в пределах референсных значений. Таким образом, чувствительность исследования ПМ для диагностики РП L5 составила 82,6% (48/58, 95% ДИ 70,6–91,4%).

Обсуждение

Первое упоминание в литературе об использовании электромиографии в диагностике РП относится к 1950 г. P.A. Shea и соавт. описали 75 пациентов с клинической картиной компрессионной РП, из которых на долю пояснично-крестцовых приходилось 60 случаев [15]. Исследование проводили при помощи монополярного игольчатого электрода, а референтом служил поверхностный электрод, который фиксировали на коже вблизи исследуемой мышцы. В скелетных мышцах, иннервируемых повреждённым корешком, зарегистрированы потенциалы фибрилляций, указывающие на денервационный процесс. В последующем данные электромиографии сопоставляли с интраоперационной картиной. В 68 случаях методика позволила точно локализовать и подтвердить наличие радикулярного поражения.

Первое упоминание об исследовании ПМ в диагностике РП относится к 1966 г., когда J.G. Gough и соавт., основываясь на особенностях иннервации глубоких мышц спины, посчитали возможным их использование для определения уровня повреждения моторного корешка [16]. E.W. Johnson и соавт. утверждали, что в 30% случаев поясничных РП признаки денервационного процесса выявляются только в паравертебральной мускулатуре [17].

Методология проведения миографии ПМ изменялась со временем. В 1961 г. В. Knutsson сообщал о необходимости неоднократного введения игольчатого электрода в мышцу до тех пор, пока не будут зарегистрированы потенциалы денервации. Если патологических изменений в 36 различных точках (положениях игольчатого электрода) зафиксировано не было, то можно судить об отсутствии денервационных изменений. Для каждой мышцы использовали 3 разных электрода, и каждый электрод вводили в 4 разных места и на 3 различные глубины. Объём исследования при подозрении на компрессию спинномозгового корешка также включал тестирование следующих мышц конечностей: *gluteus max. et med.*, *tensor fascia lata*, *biceps femoris*, *quadriceps femoris*, *peroneus longus*, *extensor dig. long.*, *extensor hallucis long.*, *tibialis ant.*, *soleus*, медиальную и латеральную головки *m. gastrocnemius*, *extensor dig. brev.* Электромиографическая локализация повреждения нервного корешка была основана на обнаружении потенциалов денервации в тех мышцах, которые иннервируются компримированным корешком спинномозгового нерва (миотом) [18].

В 1991 г. A.J. Naig и соавт. в кадаверном исследовании продемонстрировали методику введения биполярных игольчатых электродов в определённые мышцы в параспинальной группе и оценили точность этой техники. Описание моносегментарной иннервации *m. multifidus* предполагает, что специфическая сегментарная денервация может быть определена при точном размещении иглы конкретно в этой мышце. Многими исследователями также было подтверждено, что предполагаемое место введения электрода находится на расстоянии 2,5 см от остистого отростка, биполярный игольчатый электрод следует располагать под углом 45° на глубину 3 см [8, 19, 20].

Два года спустя A.J. Naig и соавт. модифицировали предложенную методику [21]. Авторами было предложено использование балльной системы при оценке изменений в ПМ на различных уровнях поясничного отдела позвоночника. Данная методика получила название «параспинальное картирование». В 1997 г. A.J. Naig и соавт. предложили очередной модифицированный протокол исследования ПМ, требующий меньшее время на исследование. Он оказался менее болезненным, лучше переносился пациентами, а также был высокоинформативным в диагностике РП [22]. Основу методики также составлял поиск спонтанной активности. Недостатком метода оставалась необходимость большого числа вколов. Не установлена была информативность исследования у пациентов с хроническим течением РП, когда спонтанная активность с учётом временного фактора может уже не регистрироваться.

Кроме того, в более поздних публикациях имеются сведения о том, что до 15% здоровых людей могут иметь спонтанную активность в поясничных ПМ [23].

Вопреки изученным публикациям и согласно практике Е.Г. Селиверстовой, выполнившей более 300 миогра-

фий ПМ, спонтанная активность у пациентов с клинической картиной РП встречается крайне редко и обычно представлена единичными потенциалами фасцикуляций у больных с хроническим радикулярным синдромом. Потенциалы фибрилляций и положительные острые волны мы наблюдали у пациентов после оперативного вмешательства на поясничном отделе позвоночника, в редких случаях у амбулаторных пациентов при сроке заболевания до 1 мес.. Учитывая, что предыдущие работы были опубликованы более 30 лет назад, необходимо повторное многоцентровое исследование частоты регистрации спонтанной активности и её форм с помощью современной аппаратуры и электродов.

Мы впервые продемонстрировали высокую чувствительность игольчатой миографии ПМ с учётом изменений параметров ПДЕ в диагностике корешкового повреждения, которая составила 82,6% (48/58, 95% ДИ 70,6–91,4%), что в целом соответствует данным литературы [11] и определяет клиническую значимость применения метода. РП L5 наиболее распространена в популяции и является удобной моделью для оценки её информативности, а результаты, вероятно, можно распространить на все вышележащие уровни.

В ходе нашего исследования удалось установить, что наиболее чувствительным параметром является средняя длительность ПДЕ, в то время как статистически значимых изменений амплитуды не выявлено.

Нейрогенная перестройка ПДЕ в мышцах наблюдается у пациентов как с двигательным дефицитом, так и без такового.

Список источников / References

1. Гуша А.О., Коновалов Н.А., Древал О.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грыж межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела. М.; 2014. 20 с. Gushcha A.O., Konovalov N.A., Dreval O.N. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of hernias of intervertebral discs in the lumbosacral region. Moscow; 2014. 20 p.
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. рекомендации российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;(4):15–24. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S. et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):15–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24
3. Plastaras C.T. Electrodiagnostic challenges in the evaluation of lumbar spinal stenosis. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2003;14(1):57–69. DOI: 10.1016/s1047-9651(02)00050-5
4. Бородулина И.В., Мухина А.А., Чесникова Е.И. Особенности применения инструментальных методов оценки функционального состояния мышечных групп пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(5):65–72. Borodulina I.V., Mukhina A.A., Chesnikova E.I. Features of the application of instrumental methods for lumbosacral muscle groups functional state assessing. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021;20(5):65–72. DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-5-65-72
5. Jarvik J.G., Deyo R.A. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann. Intern. Med.* 2002;137(7):586–597. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00010
6. Крылов В.В., Гринь А.А. Травма позвоночника и спинного мозга. М.; 2014. Krylov V.V., Grin A.A. Trauma of the spine and spinal cord. Moscow; 2014.
7. Yagci I., Gunduz O.H., Ekinci G. et al. The utility of lumbar paraspinal mapping in the diagnosis of lumbar spinal stenosis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2009;88(10):843–851. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181b333a9
8. Stein J., Baker E., Pine Z.M. Medial paraspinal muscle electromyography: techniques of examination. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1993;74(5):497–500. DOI: 10.1016/0003-9993(93)90113-0
9. Kurt S., Kutlu G., Gömceli Y.B., Kuruoğlu H.R. Diagnostic sensitivity of paraspinal needle EMG in cervical radiculopathy. *Gazi Med. J.* 2004;15(1):19–22.
10. Селиверстова Е.Г., Синкин М.В., Кордонский А.Ю. и др. Электромиографические методы в дифференциальной диагностике и обосновании

Данный факт может объясняться анатомической близостью моторного и сенсорного корешков и одновременной компрессией указанных структур в условиях патологического сужения анатомических пространств вследствие дегенеративной болезни позвоночника.

Отсутствие статистически значимых различий в параметрах ПДЕ в ПМ у пациентов с длительностью заболевания до 3 мес и в группе с длительностью более 6 мес может быть обусловлена хроническим течением дегенеративной болезни позвоночника, медленно прогрессирующей компрессией спинномозгового корешка, его ишемией с последующим развитием денервационных изменений в соответствующем миотоме.

У пациентов с продолжительностью заболевания до 3 мес наибольшую информативность в диагностике РП показало исследование ПМ на уровне и стороне компримированного спинномозгового корешка. Для определения специфичности миографии ПМ в диагностике поясничной РП необходимо проведение дополнительного исследования, включающего анализ ПДЕ у здоровых добровольцев.

Выводы

В ходе проведённого исследования определена чувствительность игольчатой миографии ПМ с учётом изменений параметров ПДЕ в диагностике корешкового повреждения, подтверждена информативность исследования у пациентов при сроке заболевания до 3 мес, а также у пациентов с изолированными болевым синдромом или синдромом чувствительных нарушений.

- нейрохирургического лечения радикулопатий, вызванных заболеваниями позвоночника. Информативность и методология. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2022;86(2):109–118. Seliverstova E.G., Sinkin M.V., Kordonsky A.Yu. et al. Electrodiagnostic evaluation in differential diagnosis and neurosurgical treatment of radiculopathies caused by spine disorders. Diagnostic value and methodology. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2022;86(2):109–118. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro202286021109
11. Cho S.C., Ferrante M.A., Levin K.H. et al. Utility of electrodiagnostic testing in evaluating patients with lumbosacral radiculopathy: an evidence-based review. *Muscle Nerve*. 2010;42(2):276–282. DOI: 10.1002/mus.21759
 12. Burakgazi A.Z., Kelly J.J., Richardson P. The electrodiagnostic sensitivity of proximal lower extremity muscles in the diagnosis of L5 radiculopathy. *Muscle Nerve*. 2012;45(6):891–893. DOI: 10.1002/mus.23361
 13. Barkhaus P.E. Electronic myoanatomic atlas for clinical electromyography. N.Y; 1997.
 14. Tomasella M., Crielaard J.M., Wang F.C. Dorsal and lumbar paraspinal electromyographic study. Multi-MUP analysis and drawing up normal values in a reference population. *Neurophysiol. Clin.* 2002;32(2):109–117. DOI: 10.1016/s0987-7053(02)00295-2
 15. Shea P.A., Woods W.W., Werten D.H. Electromyography in diagnosis of nerve root compression syndrome. *Arch. Neurol. Psychiatry*. 1950;64(1):93–104. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1950.02310250099009
 16. Gough J.G., Koepke G.H. Electromyographic determination of motor root levels in erector spinae muscles. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1966;47(1):9–11.
 17. Johnson E.W., Melvin J.L. Value of electromyography in lumbar radiculopathy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1971;52(6):239–243.
 18. Knutsson B. Comparative value of electromyographic, myelographic and clinical-neurological examinations in diagnosis of lumbar root compression syndrome. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 1961;49:1–135.
 19. Haig A.J., Moffroid M., Henry S. et al. A technique for needle localization in paraspinal muscles with cadaveric confirmation. *Muscle Nerve*. 1991;14(6):521–526. DOI: 10.1002/mus.880140606
 20. Assis R.O., Souza R.R., Araujo R.C. Study on placing electromyography electrodes on lumbar multifidus muscles. *J. Morphol. Sci.* 2011;28(1):46–51.
 21. Haig A.J., LeBreck D.B., Powley S.G. Paraspinal mapping. Quantified needle electromyography of the paraspinal muscles in persons without low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(6):715–721.

22. Haig A.J. Clinical experience with paraspinal mapping. II: A simplified technique that eliminates three-fourths of needle insertions. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1997;78(11):1185–1190. DOI: 10.1016/s0003-9993(97)90329-4

Информация об авторах

Селиверстова Екатерина Геннадьевна — врач функциональной диагностики, невролог, м.н.с. отд. неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9652-1457>

Синкин Михаил Владимирович — д.м.н., в.н.с. отд. неотложной нейрохирургии, рук. группы клинической нейрофизиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия; зав. лаб. инвазивных нейроинтерфейсов НИИ Технобиомед ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

Кордонский Антон Юрьевич — к.м.н., нейрохирург, с.н.с. отд. неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5344-3970>

Гринь Андрей Анатольевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, зав. научным отд. неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия; профессор каф. фундаментальной нейрохирургии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

Вклад авторов. *Селиверстова Е.Г., Синкин М.В., Кордонский А.Ю., Гринь А.А.* — концепция и дизайн исследования; *Селиверстова Е.Г., Синкин М.В.* — сбор и обработка материала, написание текста; *Гринь А.А., Синкин М.В., Кордонский А.Ю.* — редактирование.

23. Date E.S., Mar E.Y., Bugola M.R., Teraoka J.K. The prevalence of lumbar paraspinal spontaneous activity in asymptomatic subjects. *Muscle Nerve.* 1996;19(3):350–354. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199603)19:3<350::AID-MUS11>3.0.CO;2-W

Information about the authors

Ekaterina G. Seliverstova — neurophysiologist, Clinical neurophysiology laboratory, junior researcher, Emergency neurosurgery department, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9652-1457>

Mikhail V. Sinkin — D. Sci. (Med.), leading researcher, Emergency neurosurgery department, Head, Clinical neurophysiology laboratory, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia; Head, Laboratory of invasive neurointerfaces, Research Institute TechnoBioMed, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

Anton Y. Kordonsky — Cand. Sci. (Med.), neurosurgeon, senior researcher, Emergency neurosurgery department, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5344-3970>

Andrey A. Grin — D. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Scientific department of the emergency neurosurgery, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia; professor, Department of fundamental neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

Author contribution. *Seliverstova E.G., Sinkin M.V., Kordonsky A.Yu., Grin A.A.* — concept and design of the study; *Seliverstova E.G., Sinkin M.V.* — collection and processing of material, writing the text; *Grin A.A., Sinkin M.V., Kordonsky A.Yu.* — editing.



Подходы к классификации микроэмболических сигналов, регистрируемых в восстановительном периоде ишемического инсульта

Е.В. Орлова, А.Б. Бердалин, В.Г. Лелюк

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Единственным неинвазивным методом объективизации церебральной эмболии является транскраниальный доплеровский мониторинг (ТКДМ) с микроэмболодетекцией (МЭД). В настоящее время отсутствует единый признанный подход к классификации регистрируемых микроэмболических сигналов (МЭС), который мог бы использоваться в практической медицине.

Цель исследования — изучение биофизических характеристик МЭС, регистрируемых у пациентов, перенёсших ишемический инсульт, а также подходов к дифференцировке микроэмболов по структуре и источнику происхождения для повышения диагностической точности метода и снижения риска возникновения повторных ишемических событий.

Материалы и методы. Критерием включения в исследование было наличие признаков МЭС при ТКДМ с МЭД. Были включены сведения о 28 пациентах (9 женщин и 19 мужчин; средний возраст 58 ± 13 лет) с ишемическим инсультом. Для каждого МЭС учитывали мощность, длительность, частоту, рассчитывали энергетический индекс.

Результаты. Всего зарегистрировано 938 МЭС. Пограничные значения биофизических характеристик МЭС у пациентов с кардиоэмболическим и со всеми остальными патогенетическими вариантами инсульта: средняя мощность 14,65 дБ, средняя продолжительность 9,45 мс, средний энергетический индекс 0,16 Дж. Характерные значения мощности МЭС, регистрируемых у пациентов с мерцательной аритмией, — более 13 дБ. Пограничное значение частоты МЭС, разделяющее микроэмболы по акустической плотности, — 650 Гц.

Заключение. Полученные данные могут способствовать дальнейшему решению задачи, связанной с поиском оптимальных значений границ диапазонов биофизических характеристик МЭС различного происхождения, для формирования единого подхода к их классификации, что позволит повысить диагностическую ценность практического применения ТКДМ с МЭД при инсульте.

Ключевые слова: ишемический инсульт; микроэмболические сигналы; кардиоэмболический инсульт; мерцательная аритмия

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России (протокол № 04/06-06-22 от 06.06.2022).

Благодарность. Выражаем признательность Е.Ю. Медведковой, П.Ю. Шаврею, Н.М. Медведевой за участие в формировании базы данных пациентов.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 388-00083-22-00 от 30.12.2021, регистрационный номер НИР 122022100113-7 от 21.02.2022.

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

Адрес для корреспонденции: 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10. ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России.
E-mail: ekaterina.shlyk@gmail.com. Орлова Е.В.

Для цитирования: Орлова Е.В., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Подходы к классификации микроэмболических сигналов, регистрируемых в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(3):74–82.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.9>

Поступила 25.07.2022 / Принята в печать 22.09.2022 / Опубликовано 25.09.2023

Approaches to Classification of Microembolic Signals in Patients Recovering from Ischemic Stroke

Ekaterina V. Orlova, Alexandr B. Berdalin, Vladimir G. Lelyuk

Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Microembolus detection by transcranial Doppler (TCD) is the only non-invasive modality for visualization of cerebral embolism. Currently, there is no unified classification of recorded microembolic signals (MES) that could be used in clinical practice.

The **aim** of the study is to investigate biophysical MES parameters in patients with ischemic stroke, as well as to assess approaches to microemboli differentiation by structure and origin to improve the diagnostic accuracy of the method and to reduce the risk of recurrent ischemic events.

Materials and methods. The inclusion criterion was TCD-detected signs of MES. We analyzed the data of 28 patients with ischemic stroke (9 women and 19 men; mean age was $58 \text{ years} \pm 13$). We recorded power, duration, and frequency for each MES, and calculated an energy index.

Results. A total of 938 MES were reported. In patients with cardioembolic stroke and all other pathogenetic stroke subtypes, biophysical parameter limits were as follows: 14.65 dB for the average power, 9.45 ms for the average duration, and 0.16 J for the average energy index. For patients with atrial fibrillation, characteristic MES power was found to be >13 dB. The MES frequency limit was determined to be 650 Hz for microemboli differentiation by acoustic density.

Conclusion. The data obtained can be used to further search for optimal limit ranges for biophysical parameters of various MES in order to establish a single MES classification, which will increase the diagnostic value of microembolus detection by TCD in stroke treatment practice.

Keywords: ischemic stroke, microembolic signals, cardioembolic stroke, atrial fibrillation

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies (protocol No. 04/06-06-22, June 6, 2022).

Acknowledgement. We express our gratitude to E.Yu. Medvedkova, P.Yu. Chavrey, N.M. Medvedeva for participation in the formation of the patient database.

Source of funding. The work was carried out within the framework of State Assignment No. 388-00083-22-00 dated December 30, 2021, NIR registration number 122022100113-7 dated February 21, 2022.

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

For correspondence: 117513, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1, build. 10. Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies. E-mail: ekaterina.shlyk@gmail.com. Orlova E.V.

For citation: Orlova E.V., Berdalin A.B., Lelyuk V.G. Approaches to classification of microembolic signals in patients recovering from ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):74–82. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.9>

Received 25.07.2022 / Accepted 22.09.2022 / Published 25.09.2023

Введение

Высокая распространённость ишемического инсульта (ИИ) в популяции в последние десятилетия обуславливает необходимость поиска новых и совершенствования существующих способов диагностики для первичной и вторичной профилактики этого социально значимого заболевания [1]. Одним из основных механизмов развития фокальной ишемии считается эмболия в церебральное сосудистое русло. Возникновение повторных ишемических эмболических состояний у пациентов, уже перенёсших ИИ, не является редкостью, поэтому определение ранних предикторов их развития имеет большое значение [2, 3]. Наиболее вероятными источниками эмболии в церебральное сосудистое русло являются атеросклеротические бляшки, расположенные в дуге аорты и брахиоцефальных артериях (артерио-артериальная эмболия), а также тромбы, образующиеся в полостях либо на стенках камер и клапанов сердца (кардиальная эмболия) [4].

Единственным прижизненным методом объективизации церебральной эмболии является транскраниальный доплеровский мониторинг (ТКДМ) с микроэмболодетекцией (МЭД), основывающийся на выделении из доплеровского спектра потока атипичных по биофизическим характеристикам сигналов [5, 6]. Современная постановка задачи автоматической детекции эмболии с позиции математической обработки включает анализ характеристик фонового кровотока и выделение транзитных сигналов высокой интенсивности [7], в том числе микроэмболических сигналов (МЭС), их классификацию на материальные и газовые, детализацию характеристик микроэмбола для определения его размера и морфологии. Объективные сложности рассматриваемой задачи не позволили пока детализировать и классифицировать МЭС, хотя это представляет наибольший интерес и диагностическую ценность.

По данным консенсуса по МЭД [8], ультразвуковым эквивалентом эмбола можно считать высокоэнергетические сигналы с повышением доплеровской мощности более 3 дБ

над средним значением фоновой мощности в течение не более 300 мс. При этом возрастание интенсивности сигнала частотно сфокусировано, и эмболические сигналы сопровождаются «чирикающим» звуком или феноменом «щелчка».

Эмбол формально описан как набор наиболее характерных признаков, присутствующих в результатах измерений [2]:

- размеры эмбола значительно превышают размеры любого из форменных элементов крови;
- скорость движения эмбола положительна и ограничена максимальной скоростью кровотока в исследуемом участке сосуда;
- эмбол не может находиться в референсном окне (это является признаком артефакта);
- скорость движения в токе крови материального эмбола ниже таковой газового эмбола.

Математические алгоритмы, используемые для обработки МЭС, позволяют составлять представление о каждом микроэмболе, регистрируемом в процессе мониторинга, получать информацию о его основных биофизических характеристиках [2]. Так, по продолжительности сигнала можно косвенно судить о его размере, по частоте сигнала, основанной на разнице акустических импедансов на границах разделов сред, — о структуре микроэмбола и в грубом приближении дифференцировать газовые микроэмболы (с протезированных клапанов сердца, при фармакологических тестах) от материальных (при фрагментации тромботических масс, осложнённых атеросклеротических бляшек), а также оценивать относительную эмболическую нагрузку на сосудистое русло во времени. По такой интегральной характеристике, как мощность сигнала, содержащей в себе комплексную информацию как о структуре, так и о размере микроэмболической частицы, можно косвенно судить о его клинической значимости для пациента. Однако на текущий момент значения характеристик, позволяющих дифференцировать МЭС, по данным различных авторов [2, 9–13], отличаются, отсутствует единый признанный подход к их классификации, который мог бы быть использован в практической медицине.

Существующие представления о подходах к классификации микроэмболов по происхождению, структуре и клинической значимости для пациента неоднозначны, что диктует необходимость реализации разных способов решения данных вопросов, в том числе с использованием различных статистических моделей. Проведение дальнейших исследований в данном направлении и подробное изучение биофизических характеристик МЭС является актуальным и сможет позволить более точно идентифицировать источник эмболии, уточнить патогенетический вариант инсульта и выявлять пациентов с высоким риском возникновения повторных ишемических событий эмболического генеза.

Целью настоящего исследования явилось изучение биофизических характеристик МЭС, регистрируемых у пациентов, перенёсших ИИ, а также подходов к дифференцировке микроэмболов по структуре и источнику происхождения для повышения диагностической точности метода и снижения риска возникновения повторных ишемических событий.

Материалы и методы

Настоящая работа является частью проспективного когортного исследования. Все пациенты, сведения о которых были включены в анализ, находились на стационарном лечении в отделениях медицинской реабилитации ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России после перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения давностью до года.

Основным критерием включения в настоящее поперечное наблюдательное исследование была регистрация МЭС при ТКДМ с МЭД и наличие измеряемых биофизических характеристик для каждого зарегистрированного МЭС. Всего ТКДМ с МЭД был проведён в 515 случаях, отобранных группой экспертов по итогам мультидисциплинарных разборов данных обследования 1600 пациентов.

В исследование включены сведения о 28 пациентах с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Среди обследованных было 9 (32%) женщин и 19 (68%) мужчин в возрасте 33–78 лет, средний возраст 58 ± 13 лет.

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России (протокол № 04/06-06-22 от 06.06.2022).

Таблица 1. Частота патогенетических вариантов ИИ (по TOAST) в выборке

Table 1. Frequency of pathogenetic ischemic stroke subtypes (classified by TOAST) in the sample

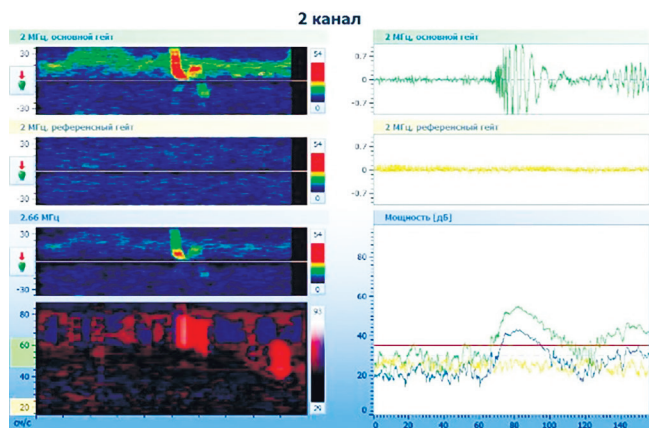
Патогенетический вариант ИИ Pathogenetic subtype	<i>n</i>	Доля, % Percentage, %
Атеротромботический Atherothrombotic	7	25,9
Кардиоэмболический Cardioembolic	6	22,2
Криптогенный Cryptogenic	14	48,1
Лакунарный Lacunar	1	3,7
Всего Total	28	100,0

В соответствии с общепринятой классификацией TOAST [14] выделяли атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный ИИ, инсульт неопределённой этиологии (криптогенный), инсульт другой определённой этиологии (табл. 1). Поскольку комплекс применявшихся диагностических методов не всегда позволял отнести имевший место ИИ к одному из вариантов в соответствии с означенной классификацией — атеротромботическому и кардиоэмболическому — в связи с выявлением нескольких возможных причин его развития одновременно, в таких случаях ИИ считали неопределённым (криптогенным) вариантом.

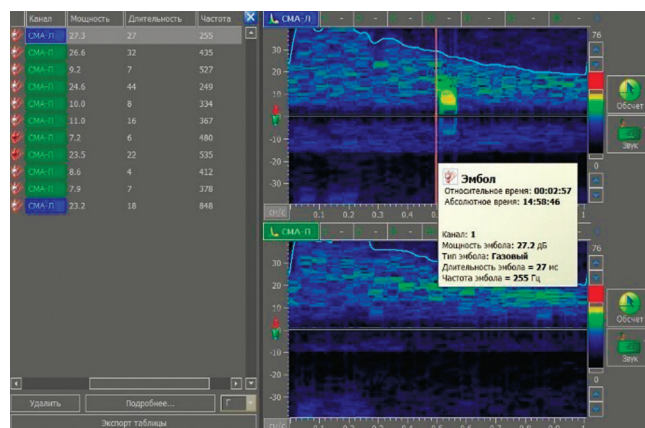
Всем пациентам, включённым в исследование, было проведено комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы, которое включало следующие методы:

1. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, транскраниальное дуплексное сканирование, которые были выполнены на сканере «Epiq 7» («Philips»): экстракраниальные отделы брахиоцефальных артерий — широкополосным мультисекторным линейным датчиком с частотой 3–12 МГц; транскраниальное дуплексное сканирование — широкополосным мультисекторным секторным датчиком с частотой 1–5 МГц. Экстракраниально оценивали состояние сосудистой стенки, наличие внутрисосудистых образований и их свойства; экстра- и интракраниально — доплеровские характеристики потоков в просветах артерий.
2. Трансторакальная эхокардиография выполнялась на сканере «Epiq 7» («Philips») широкополосным мультисекторным секторным датчиком с частотой 1–5 МГц с целью выявления кардиальной патологии и потенциальных источников кардиальной эмболии. Анализировали и учитывали состояние камер и клапанов сердца, сократительную способность, характеристики трансклапанных потоков и кровотока в основных артериальных стволах.
3. ТКДМ с МЭД проводили на приборе «Ангиодин-Универсал» (АО «НПФ БИОСС») импульсно-волновыми датчиками с частотой 2 МГц, фиксированными с помощью шлема Спенсера. Локацию спектров потоков в средней мозговой артерии и задней мозговой артерии с двух сторон выполняли через височный акустический доступ, длительность сканирования для каждого сосудистого бассейна составила 30–60 мин в положении лёжа или сидя [8]. При этом продолжительность процедуры при стенозах сонных артерий и (или) фибрилляции предсердий составляла не менее 60 мин, 30-минутную запись осуществляли у лиц с механическими клапанами сердца. При мониторинговании использовали минимальные уровни усиления и мощности, обеспечивавшие сохранность доплеровского спектра и минимизацию артефактов. При ограниченном височном акустическом доступе производили мониторингование одной из доступных артерий. МЭС во время мониторингования регистрировали автоматически с использованием программы «Bionita Cabinet» («Biosoft-M»), дальнейший анализ результатов и дифференцировку МЭС от артефактов проводили вручную. Размер метки контрольного объёма составлял 20 мм, локация производилась для М1-сегментов средней мозговой артерии на глубине 50–60 мм, для Р1, Р2-сегментов задней мозговой артерии — 60–70 мм.

Постоянное наблюдение исследователя за процессом мониторинга обеспечивало оптимальное качество доплеровского сигнала и маркировку движений обследуемого для дальнейших сопоставлений с обусловленных ими артефактами.



A



B

Рис. 1. Постобработка и экспертный анализ биофизических характеристик МЭС.

A — выделение из спектра и сортировка атипичных по амплитуде и мощности сигналов от артефактов; *B* — регистрация биофизических характеристик отсортированных сигналов.

Fig. 1. Post-processing and expert analysis of biophysical MES parameters.

A: extracting and sorting out artifact signals with atypical amplitude and power. *B*: recording biophysical parameters of sorted signals.

В случаях регистрации эмболии оценивали её интенсивность (количество МЭС в час), длительность (мс) — косвенная характеристика размера эмбола, частоту (Гц) — косвенная характеристика структуры эмбола, мощность (дБ) — интегральная характеристика эмбола для каждого МЭС. Для каждого эмбола вычисляли энергетический индекс (ЭИ) МЭС: произведение мощности сигнала (дБ) и его длительности (мс) — ЭИ ($\text{Дж} \times 10^{-3}$) [15]. Порядок экспертного анализа характеристик МЭС представлен на рис. 1.

Статистическая обработка проводилась с использованием программных пакетов «SPSS Statistics v. 26.0» («IBM») и «R software v. 4.0.2». Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для описания количественных переменных применяли среднее арифметическое и стандартное отклонение или медиану и квартили (в случае несоответствия распределения нормальному), для качественных — частоту и долю (в процентах). Соответствие распределения количественных переменных нормальному проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения частот качественных зависимых переменных между категориями независимых (группирующих) переменных применяли точный критерий Фишера. Для количественных зависимых переменных сравнения осуществляли при помощи критерия Манна–Уитни или, в случае более чем 2 уровней группирующей переменной, критерия Краскела–Уоллиса.

ROC-анализ проводили для установления граничного значения биофизических характеристик МЭС, их чувствительности и специфичности в отношении различных патогенетических вариантов инсульта.

Для анализа связи между несколькими независимыми переменными (предикторами) и зависимой переменной (патогенетический вариант инсульта) была использована бинарная логистическая регрессия.

Результаты

Всего было зарегистрировано 938 МЭС. В тех случаях, когда длительность мониторинга составляла 30 мин, пересчёт количества зарегистрированных МЭС произво-

дился на 1 час для оценки интенсивности микроэмболии у пациента. Общие сведения по количеству и характеристикам МЭС приведены в табл. 2.

При сравнении биофизических характеристик МЭС, регистрируемых в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах, достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

В зависимости от патогенетического варианта ИИ с помощью критерия Краскела–Уоллиса были установлены достоверные различия средней мощности, средней продолжительности и среднего ЭИ МЭС (табл. 3). Средние значения мощности, продолжительности и ЭИ были выше у пациентов с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом ИИ.

Для разделения биофизических характеристик МЭС, регистрируемых при кардиоэмболическом варианте ИИ и при всех остальных патогенетических вариантах ИИ, проведён ROC-анализ для средней мощности, длительности и ЭИ МЭС. Пограничные значения характеристик для ROC-кривой составили: для средней мощности МЭС — 14,65 дБ (чувствительность 83%, специфичность 95%), для средней продолжительности МЭС — 9,45 мс (чувствительность 83%, специфичность 85%), для среднего ЭИ МЭС — $0,16 \text{ Дж} \times 10^{-3}$ (чувствительность 83%, специфичность 95%). На рис. 2 представлена ROC-кривая, значения площади под кривой для характеристик МЭС представлены в табл. 4.

При использовании логистической регрессии с последовательным отбором предикторов по Вальду значимой оказалась только продолжительность МЭС (ОШ = 1,485 [1,052; 2,098]; $p = 0,025$ (константа для логистической функции = $-5,136$; $p = 0,006$)).

При анализе частотных гистограмм биофизических характеристик МЭС, таких как средняя мощность и средняя частота сигнала, был обнаружен бимодальный характер их распределения. Так, для средней мощности МЭС локальные частотные пики отмечались в диапазонах 8–10 и 14–16 дБ, для средней частоты — в диапазонах 300–400 и 700–800 Гц.

Таблица 2. Описательная статистика для характеристик МЭС

Table 2. Descriptive statistics for MES parameters

Показатель Parameter	Среднее Mean	Стандартное отклонение Standard deviation	Медиана Median	25-й процентиль 25 th percentile	75-й процентиль 75 th percentile	Максимум Maximum	Минимум Minimum
Количество зарегистрированных МЭС у пациента Number of MES recorded per patient	34	105	3	1	10	532	1
Количество МЭС в час в средней мозговой артерии: MES per hour in the MCA:							
справа in the right	16	62	2	0	5	300	0
слева in the left	30	126	2	0	6	618	0
Количество МЭС в час в задней мозговой артерии: MES per hour in the PCA:							
справа in the right	4	15	0	0	0	54	0
слева in the left	8	25	0	0	2	92	0
Средняя мощность МЭС, дБ Average MES power, dB	11,06	3,32	10,22	8,31	14,20	17,75	7,28
Средняя продолжительность МЭС, мс Average MES duration, msec	9,06	4,86	7,09	6,00	11,33	23,66	4,67
Средняя частота МЭС, Гц Average MES frequency, Hz	528,19	241,80	475,92	328,00	750,00	968,00	230,50
Средний ЭИ МЭС, Дж $\times 10^{-3}$ Average MES energy index, J $\times 10^{-3}$	0,12	0,11	0,06	0,06	0,16	0,46	0,04

Note. MCA: middle cerebral artery; PCA: posterior cerebral artery.

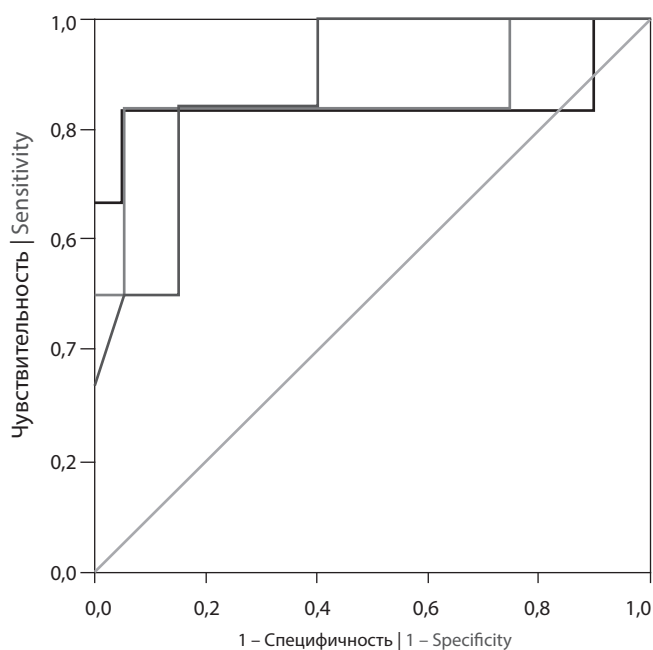
Таблица 3. Характеристики МЭС при разных патогенетических вариантах ИИ

Table 3. MES parameters in various pathogenetic ischemic stroke subtypes

Характеристика МЭС MES parameter	Патогенетический вариант ИИ Pathogenetic subtype				p
	кардиоэмболический (n = 6; 747 МЭС) cardioembolic (n = 6; 747 MES)	атеротромботический (n = 7; 70 МЭС) atherothrombotic (n = 7; 70 MES)	криптогенный (n = 14; 120 МЭС) cryptogenic (n = 14; 120 MES)	лакунарный (n = 1; 1 МЭС) lacunar (n = 1; 1 MES)	
Средняя мощность, дБ Average power, dB	14,77*	9,35	9,79	15,6	0,033
Средняя длительность, мс Average duration, mses	14,66*	6,72	7,18	14	0,015
Средняя частота, Гц Average frequency, Hz	549	589	456	968	0,227
ЭИ, Дж $\times 10^{-3}$ Energy index, J $\times 10^{-3}$	0,2595*	0,0626	0,0721	0,2184	0,024

Примечание. *p \leq 0,05 по сравнению с другими вариантами ИИ.

Note. *p \leq 0,05 vs all other types of ischemic stroke.



Источники кривой: | Curve sources:
 — средняя мощность МЭС | average MES power
 — средняя продолжительность МЭС | average MES duration
 — средний ЭИ МЭС | average MES energy index
 — опорная линия | baseline

Рис. 2. ROC-кривая для характеристик МЭС.
 Fig. 2. ROC curve for MES parameter.

Пограничным для средней мощности оказалось значение 13 дБ, для средней частоты — 650 Гц (случаев с такими значениями в выборке не было).

В зависимости от патогенетического варианта ИИ при разделении мощности МЭС по бимодальному распределению с помощью точного критерия Фишера было выявлено, что МЭС с мощностью более 13 дБ достоверно чаще встречаются при кардиоэмболическом варианте ИИ, а с мощностью до 13 дБ — при атеротромботическом и криптогенном вариантах ИИ ($p = 0,002$; рис. 3).

При разделении мощности МЭС по бимодальному распределению (менее 13 дБ и более 13 дБ) в группах пациентов с наличием и отсутствием мерцательной аритмии с помощью точного критерия Фишера были выявлены достоверные различия ($p = 0,008$). МЭС с мощностью менее 13 дБ оказались более характерны для пациентов без мерцательной аритмии (рис. 4).

Таблица 4. Результаты ROC-анализа для характеристик МЭС
 Table 4. ROC-analysis of MES parameters

Результирующие переменные теста Resulting test variables	Площадь Area	Асимптотическая значимость (p) ^b Asymptotic significance (p) ^b	95% доверительный интервал 95% confidence interval
Средняя мощность МЭС Average MES power	0,842	0,013	0,573–1,000
Средняя продолжительность МЭС Average MES duration	0,879	0,006	0,735–1,000
Средний ЭИ МЭС Average MES energy index	0,858	0,009	0,632–1,000

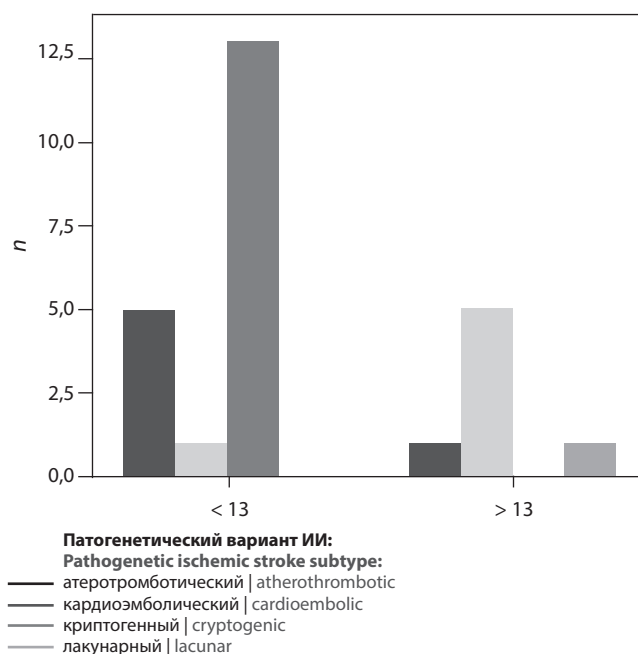


Рис. 3. Мощность МЭС (дБ) при различных патогенетических вариантах инсульта.
 Fig. 3. MES power (dB) in various pathogenetic stroke subtypes.

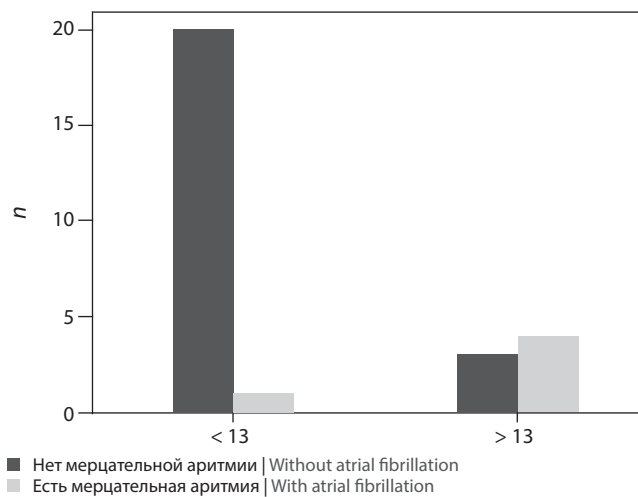


Рис. 4. Наличие и отсутствие мерцательной аритмии при различной мощности МЭС (дБ).
 Fig. 4. MES power (dB) with and without atrial fibrillation.

Обсуждение

Полученные в результате проведённого исследования данные выявили гетерогенность биофизических характеристик МЭС. Достоверные различия средней мощности, продолжительности и ЭИ МЭС в зависимости от патогенетического варианта перенесённого ИИ могли свидетельствовать о неодинаковых размерах микроэмболов и, вероятно, отличающихся источниках их происхождения, при этом отсутствие достоверных различий частоты МЭС, косвенно отражающей структуру микроэмболических частиц, вероятнее всего, свидетельствовало о материальном характере всей микроэмболии, способной приводить к развитию ишемических событий.

В зарубежной литературе нами не обнаружено сведений о сравнении биофизических характеристик МЭС при различных патогенетических вариантах ИИ. Среди отечественных исследований имеются данные по дифференцировке МЭС из различных источников происхождения [16], согласно которым биофизические характеристики МЭС в зависимости от источника не имели значимых различий, однако с помощью классификационных уравнений, переменными в которых являлись биофизические характеристики МЭС с соответствующими коэффициентами, каждый МЭС с определённой долей вероятности можно было отнести к кардиальному или артерио-артериальному источнику происхождения.

В нашем исследовании удалось выявить определённые значения некоторых биофизических характеристик МЭС, регистрируемых при кардиоэмболическом варианте и при других вариантах инсульта.

Пограничное значение средней мощности для ROC-кривой, позволяющее разделить МЭС, характерные для кардиоэмболического варианта ИИ и совокупно для всех остальных подтипов, составило 14,65 дБ (чувствительность 83%, специфичность 95%). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что либо микроэмболы кардиального происхождения оказались больше по размеру и по акустической плотности по сравнению с микроэмболами при других патогенетических вариантах ИИ, либо из-за вхождения в группу с кардиоэмболическим подтипом ИИ пациентов с механическими клапанами сердца это значение могло разграничивать газовые микроэмболы, образующиеся вследствие эффекта кавитации, и все остальные, регистрируемые при других патогенетических вариантах. Нельзя также исключить, что имело место сочетание различных причин кардиальной эмболии, и полученное пограничное значение позволяет разделить микроэмболы смешанной природы при разных патогенетических вариантах ИИ.

Наличие МЭС не всегда связано с плохим клиническим исходом. Обнаруживаемые при проведении ТКДМ с МЭД микроэмболы варьируют от безвредных пузырьков воздуха до крупных твёрдых частиц из сердца и крупных сосудов (кальцинаты, атероэмболы) [15, 17]. Существует представление, что для проблемы дифференцировки эмболов по структуре существуют ограничения, связанные с неоднородностью и крайней лабильностью отражения ультразвукового луча от материальных и газовых микрочастиц [11]. Поэтому одним из возможных путей решения вопроса может стать исследование с использованием фантома со-

судистой системы и регистрацией биофизических характеристик от частиц материалов аутопсии с заранее известной плотностью и размером, а также продолжение накопления большого массива данных среди пациентов с эмболическим ИИ и использование различных статистических способов их обработки. Кроме того, использование другого подхода, основанного на вычислении ЭИ МЭС, может дать более точные результаты в определении клинически значимых микроэмболов [15].

По имеющимся сведениям, кардиоэмболический вариант ИИ связан с более тяжёлым повреждением головного мозга и, как следствие, худшим исходом (более тяжёлый функциональный дефект, более высокая смертность) [4]. В настоящем исследовании также получены пограничные значения для длительности МЭС (9,45 мс), косвенно отражающей размер микроэмбола, и его ЭИ ($0,16 \text{ Дж} \times 10^{-3}$), что в совокупности может позволить опираться на комплексную оценку всех характеристик МЭС для верификации кардиального источника происхождения микроэмболии.

Наличие бимодального распределения для таких биофизических характеристик, как средняя мощность и средняя частота МЭС, зарегистрированных в рамках настоящего исследования, позволяет предположить различие источников их возникновения, а также структурных отличий у разных групп пациентов в рамках их материальной природы (фрагменты тромбов, вегетаций, атероматозный детрит, кальцинаты), в разной степени выделяющихся на фоне акустических свойств крови. Значения характеристик, разделяющих гистограммы распределения МЭС на две части, составили: для мощности — 13 дБ, для частоты — 650 Гц. Вероятно, МЭС с частотой менее 650 Гц могут относиться к менее плотным материальным частицам (фрагменты тромбов), а с частотой более 650 Гц — к более плотным. Очевидно, что пограничные значения, подразделяющие микроэмболию на ту или иную группу по биофизическим характеристикам, для различных приборов и выборок пациентов, а также исследований, проводимых в разных медицинских учреждениях, не могут быть точечными (дискретными) и, по всей видимости, представляют целый диапазон промежуточных значений. Вероятно, это связано с тем, что отражённый от эмбола сигнал имеет сложную и непостоянную форму, в его структуре присутствуют разнообразие артефакты, связанные с условиями проведения исследования, которые невозможно стандартизировать полностью, а также отсутствуют высокоэффективные надёжные средства автоматической детекции, не требующие ручной проверки, т.е. привлечения субъективных методов. Установление точных значений таких диапазонов может стать целью дальнейших исследований по мере накопления информации и объёма выборок пациентов с эмболией.

Мерцательная аритмия как один из наиболее часто встречаемых и значимых факторов, приводящих к возникновению кардиоэмболии, послужила маркером для выявления более характерных значений мощности МЭС при реализации такого варианта микроэмболии. МЭС, присущие пациентам с мерцательной аритмией, характеризуются большими (более 13 дБ) значениями мощности, что согласуется с представлениями о больших размерах очага инфаркта и, таким образом, поражением более крупных сосудов мозга (т.е. эмболическими частицами больших размеров) у лиц с ИИ кардиоэмболического генеза [4, 6, 18].

Заключение

Для биофизических характеристик МЭС, регистрируемых у пациентов с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом ИИ, характерны достоверно более высокие значения средней мощности, длительности и ЭИ. Пограничные значения этих характеристик у лиц с кардиоэмболическим ИИ и со всеми остальными патогенетическими вариантами ИИ составили для мощности МЭС 14,65 дБ, продолжительности МЭС — 9,45 мс, ЭИ МЭС — $0,16 \text{ Дж} \times 10^{-3}$. Также определены значения мощности МЭС, регистрируемых при мерцательной аритмии, которые составили более 13 дБ. Определено пограничное

значение частоты МЭС, разделяющее микроэмболические частицы по акустической плотности, которое составило 650 Гц.

Полученные в настоящем исследовании данные могут быть использованы для определения истинной этиологии ИИ в сомнительных случаях и способствовать дальнейшему решению задачи, связанной с поиском оптимальных значений границ диапазонов биофизических характеристик МЭС различного происхождения, для формирования единого подхода к классификации МЭС, что позволит повысить диагностическую ценность практического применения ТКДМ с МЭД при ИИ.

Список источников / References

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология. Национальное руководство: руководство для врачей. М.: 2015. 1064 с. Gusev E.I., Konovalev A.N., Skvortsova V.I. Neurology. National leadership: a guide for physicians. Moscow; 2015. 1064 p. (In Russ.)
2. Адашкин А.В. Программно-алгоритмическое обеспечение измерительно-вычислительного комплекса для исследования потоков жидкости с инородными включениями на примере комплекса медицинского назначения. Дисс. ... канд. тех. наук Москва, 2008. 137 с. Adashkin A.V. Software and algorithmic support of the measuring and computing complex for the study of fluid flows with foreign inclusions on the example of a medical complex. PhD tech. sci. diss. Moscow; 2008. 137 p. (In Russ.)
3. King A., Markus H.S. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2009;40(12):3711–3717. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.563056
4. Maida C.D., Norrito R.L., Daidone M. et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(18):6454. DOI: 10.3390/ijms21186454
5. Muengtaweepongs S., Tantibundhit C. Microembolic signal detection by transcranial Doppler: Old method with a new indication. *World J. Methodol.* 2018;8(3):40–43. DOI: 10.5662/wjm.v8.i3.40
6. Ritter M.A., Dittrich R., Thoenissen N. et al. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature. *J. Neurol.* 2008;255(7):953–961. DOI: 10.1007/s00415-008-0638-8
7. Devuyt G., Darbellay G., Vesin J. et al. Automatic classification of HITS into artifacts or solid or gaseous emboli by a wavelet representation combined with dual — gate TCD. *Stroke*. 2001;32(12):2803–2809. DOI: 10.1161/hs1201.099714
8. Ringelstein E.B., Droste D.W., Babikian V.L. et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. 1998;29(3):725–729. DOI: 10.1161/01.str.29.3.725
9. Рыбалко Н.В., Кузнецов А.Н., Виноградов О.И. Применение индекса модуляции частоты для определения состава микроэмболического материала. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2015;(1):6–9. Rybalko N.V., Kuznetsov A.N., Vinogradov O.I. Application of the frequency modulation index to determine the composition of microembolic material. *Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2015;(1):6–9. (In Russ.)
10. Banahan C., Rogerson Z., Rousseau C. et al. An *in vitro* comparison of embolus differentiation techniques for clinically significant macroemboli: dual-frequency technique versus frequency modulation method. *Ultrasound Med. Biol.* 2014;40(11):2642–2654. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.06.003
11. Brucher R., Russell D. Assessment of temporal bone beam distortion when using multifrequency Doppler to differentiate cerebral microemboli. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13(Suppl 4):1134–1141.
12. Markus H.S., Punter M. Can transcranial Doppler discriminate between solid and gaseous microemboli? Assessment of a dual-frequency transducer system. *Stroke*. 2005;36(8):1731–1734. DOI: 10.1161/01.STR.0000173399.20127.b3
13. Russell D., Brucher R. Online automatic discrimination between solid and gaseous cerebral microemboli with the first multifrequency transcranial Doppler. *Stroke*. 2002;33(8):1975–1980. DOI: 10.1161/01.str.0000022809.46400.4b
14. Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35
15. Choi Y., Saqqur M., Stewart E. et al. Relative energy index of microembolic signal can predict malignant microemboli. *Stroke*. 2010;41(4):700–706. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.573733
16. Шлык Е.В. Дифференциально-диагностические признаки артерио-артериальной и кардиальной микроэмболии при проведении транскраниального доплеровского мониторинга кровотока мозговых артерий. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;(6):97. Shlyk E.V. Diagnostic signs of arterial and cardiac microembolia during transcranial doppler monitoring of blood flow in cerebral arteries. *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2011;(6):97. (In Russ.)
17. Yan J., Li Z., Wills M. et al. Intracranial microembolic signals might be a potential risk factor for cognitive impairment. *Neurol. Res.* 2021;43(11):867–873. DOI: 10.1080/01616412.2021.1939488
18. Das A.S., Regenhardt R.W., LaRose S. et al. Microembolic signals detected by transcranial Doppler predict future stroke and poor outcomes. *J. Neuroimaging*. 2020;30(6):882–889. DOI: 10.1111/jon.12749

Информация об авторах

Орлова Екатерина Владимировна — к.м.н., врач функциональной диагностики отдела ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4755-7565>

Бердалин Александр Берикович — к.м.н., с.н.с. Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

Лелюк Владимир Геннадьевич — д.м.н., профессор, <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>.

Вклад авторов. *Орлова Е.В.* — поисково-аналитическая работа при написании обзора статьи, формулирование и проработка целей и задач, формирование базы данных, анализ и описание полученных результатов; *Бердалин А.Б.* — первичная обработка и поддержание массива данных исследований для интерпретации, применение статистических, математических, компьютерных и других методик для анализа и синтеза данных исследования, участие в написании обсуждения полученных результатов; *Лелюк В.Г.* — руководство и координация работ, поиск финансовых источников для проведения проекта, по которому сделана данная публикация, планирование и руководство исследованием, прочтение и анализ, внесение корректировок и одобрение направления рукописи на публикацию.

Information about the authors

Ekaterina V. Orlova — Cand. Sci. (Med.), doctor of functional diagnostics, Department of ultrasound and functional diagnostics, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4755-7565>

Alexandr B. Berdalin — Cand. Sci. (Med.), senior researcher Research Center for Radiology and Clinical Physiology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

Vladimir G. Lelyuk — D. Sci. (Med.), Professor, <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>.

Author contribution. *Orlova E.V.* — research and analytical work when writing a review of an article, the formulation and development of goals and objectives, the formation of a database, analysis and description of the results obtained; *Berdalin A.B.* — primary processing and maintenance of an array of research data for interpretation, use of statistical, mathematical, computer and other methods for the analysis and synthesis of research data, participation in writing a discussion of the results obtained; *Lelyuk V.G.* — management and coordination of work, search for financial sources for the project on which this publication was made, planning and management of the study, reading and analysis, making adjustments and approving the direction of the manuscript for publication.



Демиелинизирующие процессы в центральной нервной системе, развившиеся в отдалённом посттрансплантационном периоде у реципиентов печёночного трансплантата

А.А. Салиенко¹, В.Е. Сюткин¹, М.Е. Лисицкая², Д.В. Кузнецов³, М.С. Новрузбеков¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии», Москва, Россия

Аннотация

Нейротоксичность ингибиторов кальциневрина (ИК) в посттрансплантационном периоде у реципиентов солидных органов может проявляться демиелинизацией структур головного и спинного мозга и сопровождаться симптомами, напоминающими рассеянный склероз (РС).

Приводим два клинических наблюдения развития неврологической симптоматики по типу РС в отдалённом периоде после трансплантации печени, в основе которых были различные причины.

Клинические проявления нейротоксичности ИК могут напоминать различные неврологические заболевания, в том числе РС. В то же время истинный РС может развиваться у реципиентов трансплантированной печени независимо от приёма иммуносупрессантов. Корректный дифференциальный диагноз неврологических осложнений у реципиентов печени позволит в одних случаях избежать назначения ненужных лекарств, в других — привести к обратному развитию грубых неврологических дефектов за счёт конверсии иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: трансплантация печени; ингибиторы кальциневрина; нейротоксичность; рассеянный склероз; эверолимус

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.

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: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3. ФГБУ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. E-mail: salienko1@mail.ru. Салиенко А.А.

Для цитирования: Салиенко А.А., Сюткин В.Е., Лисицкая М.Е., Кузнецов Д.В., Новрузбеков М.С. Демиелинизирующие процессы в центральной нервной системе, развившиеся в отдалённом посттрансплантационном периоде у реципиентов печёночного трансплантата. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(3):83–87.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.10>

Поступила 05.09.2022 / Принята в печать 07.02.2023 / Опубликована 25.09.2023

Demyelinating CNS Processes in Late Post-liver Transplant Period

Anastasiya A. Salienko¹, Vladimir E. Syutkin¹, Maria E. Lisitskaya², Denis V. Kuznetsov³, Murad S. Novruzbekov¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Moscow, Russia

Abstract

In solid organ recipients, post-transplant neurotoxicity of calcineurin inhibitors (CIs) can be manifested by brain and spinal cord demyelination with multiple sclerosis (MS)-like symptoms.

Here are presented two case reports of neurological MS-like symptoms in the long-term post-liver transplant period with different underlying causes.

CI neurotoxicity may resemble various neurological diseases, including MS. At the same time, liver transplant recipients can develop true MS regardless of the immunosuppressant use. In liver transplant recipients, adequate differential diagnosis of neurological complications avoids unnecessary medications and reverses severe neurological deficits by immunosuppressant conversion.

Keywords: liver transplant, calcineurin inhibitors, neurotoxicity, multiple sclerosis, everolimus

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients.

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: 129090, Russia, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, build. 3. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. E-mail: salienko1@mail.ru. Salienko A.A.

For citation: Salienko A.A., Syutkin V.E., Lisitskaya M.E., Kuznetsov D.V., Novruzbekov M.S. Demyelinating CNS processes in late post-liver transplant period. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):83–87. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.10>

Received 05.09.2022 / Accepted 07.02.2023. / Published 25.09.2023

Введение

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным способом лечения пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний печени. Для обеспечения нормального функционирования трансплантата печени в раннем и отдалённом посттрансплантационных периодах требуется пожизненный приём иммуносупрессивной терапии. Главными препаратами, применяемыми для поддерживающей иммуносупрессии (ИС), являются ингибиторы кальциневрина (ИК) — такролимус и циклоспорин.

Одним из серьёзных нежелательных явлений, которые могут быть вызваны приёмом ИК, являются неврологические осложнения, которые наблюдаются у реципиентов печени с частотой 15–30% [1, 2]. Проявления нейротоксичности ИК могут наблюдаться как в раннем, так и отдалённом периоде после ТП. В раннем периоде после ТП чаще всего отмечаются изменения сознания, эпилептиформные или так называемые острые симптоматические судорожные приступы [3, 4], цереброваскулярные осложнения и инфекции центральной нервной системы, центральный понтинный миелолиз.

Одним из грозных проявлений нейротоксичности ИК является токсическая лейкоэнцефалопатия, проявляющаяся демиелинизирующими процессами в головном или спинном мозге, которая может развиваться у взрослых и детей после трансплантации солидных органов и костного мозга. К счастью, при своевременной диагностике, визуализации головного мозга проявления токсической лейкоэнцефалопатии обратимы почти у всех пациентов после снижения дозы такролимуса [5]. Клинические проявления нейротоксичности ИК обычно сопровождаются повышением уровня их концентрации в крови, но симптомы могут проявляться даже при нормальной концентрации.

Такролимус является липофильным препаратом, который способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и оказывать прямое нейротоксическое действие, особенно на белое вещество, богатое липидами. Кальциневрин, который подавляет ИК, также является медиатором функции нейронов, и предполагается, что токсичность лекарств возникает из-за дисрегуляции гематоэнцефалического барьера и нарушения вазоконстрикции кровеносных сосудов в мозге [6]. Предполагаемые механизмы нейротоксичности такролимуса включают цитотоксический отёк после длительного воздействия препарата, прямое повреждение эндотелия, вызывающее вазоконстрикцию, и ингибирование экспрессии насосов, обеспечивающих отток лекарственных средств [7].

В отдалённом периоде после ТП на фоне длительной терапии ИК могут наблюдаться головные боли, тремор, бессонница, дизестезия, нарушения зрения. N.R. Frühauf и соавт. описали развитие задней лейкоэнцефалопатии, вызванной токсичностью такролимуса (субкортикарные поражения белого вещества головного мозга, выявленные при магнитно-резонансной томографии (МРТ)), в отдалённом посттрансплантационном периоде [8].

Первое сообщение о гистологически подтверждённой демиелинизации у реципиента костного мозга на фоне приёма циклоспорина опубликовано в 1989 г. [9]. В 1996 г. группа исследователей из Питтсбургского университета сообщила об аналогичных патологических и радиологических признаках у 2 реципиентов печени и реципиента лёгкого на фоне приёма такролимуса [10]. С.М. Lavigne и соавт. показали, что морфологические изменения в головном мозге у больных с клиническими проявлениями нейротоксичности ИК включают демиелинизацию и повреждение эндотелия с вазогенным отёком в белом веществе при отсутствии инфаркта [11, 12].

В то же время реципиенты печени не застрахованы от развития истинного рассеянного склероза (РС). Своевременная дифференциальная диагностика демиелинизирующих процессов в головном мозге является залогом правильного выбора терапии.

Для купирования признаков нейротоксичности ИК обычно достаточно изменения режима ИС; одним из перспективных направлений является назначение ингибиторов пролиферативного сигнала с минимизацией или полной отменой ИК [13]. В то же время развитие истинного РС у реципиентов трансплантата печени не связано с проводимой ИС и не требует конверсии ИС.

Мы приводим два наблюдения демиелинизирующих процессов головного мозга, развившихся в отдалённом посттрансплантационном периоде у реципиентов печени, в основе которых лежали различные причины.

Клинический случай 1

Пациентке 3., 42 года, 02.03.2007 выполнена ТП по поводу цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита. В раннем послеоперационном периоде получала стандартную трёхкомпонентную иммуносупрессивную терапию: такролимус 4 мг/сут (целевая концентрация 5–7 нг/мл), микофеноловую кислоту (МФК) 1440 мг/сут с отменой на 110-е сутки, преднизолон 40 мг/сут с постепенным снижением и отменой на 96-е сутки. Течение раннего посттрансплантационного периода осложнилось развитием стриктуры би-

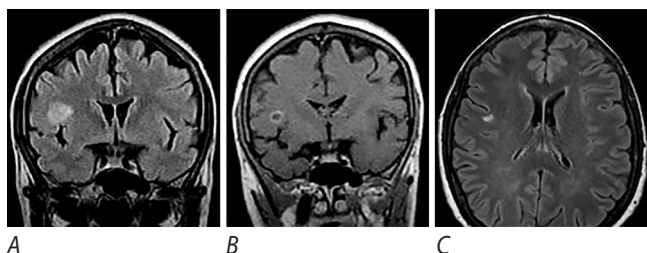


Рис. 1. Изменения в головном мозге пациентки З.

A, B — первичное обследование: *A* — T2-FLAIR-взвешенные изображения в корональной плоскости; в правой лобной доле визуализируется очаг с высокой интенсивностью сигнала; *B* — T1-взвешенные изображения в корональной плоскости после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного препарата; отмечается кольцевидное накопление контрастного препарата очагом. *C* — изменения очага через 3 года; T2-FLAIR-взвешенные изображения в аксиальной плоскости; отмечается уменьшение в размерах очага в правой лобной доле.

Fig. 1. Brain changes in patient Z (female).

A, B: initial study. *A*: T2-FLAIR-weighted coronal images; in the right frontal lobe, a high-intensity lesion is visualized; *B*: T1-weighted coronal images after intravenous use of a gadolinium-containing contrast agent; the lesion demonstrates ring enhancement. *C*: lesion changes after 3 years; T2-FLAIR-weighted axial images; the right frontal lobe lesion has decreased in size.

лиобилиарного соустья. Попытки консервативной терапии не увенчались успехом, 20.03.2008 произведено иссечение участка гепатикохоледоха, несущего стриктуру, наложен гепатикоюноанастомоз на отключённой по Ру петле кишки. Дальнейший послеоперационный период протекал без осложнений. Показатели функциональных печёночных проб оставались нормальными. Вскоре после ТП пациентка стала отмечать периодически возникавшие головные боли по типу мигрени, тремор пальцев рук; к неврологу не обращалась, принимала симптоматическую обезболивающую терапию.

Через 51 мес после ТП (11.06.2011) пациентка внезапно отметила сильную боль в левом глазном яблоке, сужение полей зрения, резкое снижение зрения вплоть до полной слепоты левого глаза, сильную головную боль в лобно-височной области. Была госпитализирована в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Осмотрена окулистом: патологии не выявлено. При нейроофтальмологическом исследовании установлено резкое снижение электрической проводимости зрительного нерва левого глаза, диагностирована нейропатия зрительного нерва. При ультразвуковой доплерографии сосудов шеи и глазничной артерии патологии не выявлено. При рентгенографии зрительных нервов по Резе костных изменений не обнаружено. По результатам МРТ головного мозга от 25.06.2011 в правой лобной доле визуализирован очаг овоидной формы размером 8×10 мм с высокой интенсивностью сигнала на T2-взвешенных изображениях, окружённый тонкой полоской отёка (толщиной около 1–2 мм). После внутривенного введения контрастного препарата отмечалось кольцевидное его накопление очагом (рис. 1, *A*). Эти радиологические изменения были расценены как признаки демиелинизирующего процесса. Дифференциальный диагноз проводился между демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) — первичный демиелинизирующий процесс и вторичным демиелинизирующим процессом как проявлением нейротоксичности такролимуса. Пациентка получила 5 болюсов метилпреднизолона по 1000 мг в течение 5 дней с последующим переходом на приём метилпред-

низолона внутрь. Проведена конверсия ИС: такролимус заменён на эверолимус в дозе 2 мг/сут (C_0 — 3–5 нг/мл). На фоне проводимой терапии отмечено быстрое исчезновение головных болей, нормализация зрения. При исследовании электрической проводимости зрительных нервов отмечается нормализация показателя слева. На момент подготовки статьи пациентка наблюдается более 10 лет со времени появления неврологической симптоматики. Получает эверолимус (3 мг/сут) и метилпреднизолон (4 мг/сут). Никаких клинических признаков прогрессирования демиелинизирующего заболевания ЦНС не наблюдается. Головные боли не возобновлялись. Тремор исчез. Признаков дисфункции трансплантата также не выявляется. Пациентка работает медицинской сестрой в стационаре. За время наблюдения неоднократно проводились МРТ головного мозга. С 2017 г. пациентке по поводу травмы голени установлен ферромагнитный штифт, не позволяющий провести МРТ головы, поэтому результаты исследований МРТ головного мозга в настоящее время нам не доступны.

Таким образом, при первичном обследовании в 2011 г. у пациентки был выявлен единичный крупный очаг в правой лобной доле, окружённый тонкой полоской отёка и накапливающий контрастный препарат в виде кольца, что указывает на нарушение гематоэнцефалического барьера. При последующем наблюдении отмечается уменьшение этого очага.

Клинический случай 2

Пациенту К., 43 года, 11.11.2012 выполнена ТП по поводу терминальной стадии алкогольного цирроза печени. После ТП в течение 2 мес получал двухкомпонентную ИС: такролимус пролонгированного действия (целевая концентрация 5–7 нг/мл) и МФК, в дальнейшем в связи со снижением скорости клубочковой фильтрации МФК заменена на эверолимус, а экспозиция такролимуса уменьшена.

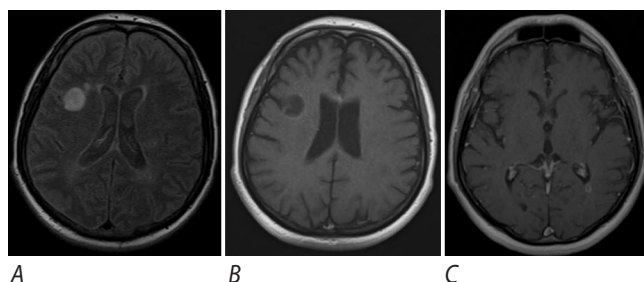


Рис. 2. Изменения в головном мозге пациента К.

A, B — первичное обследование: *A* — T2-FLAIR-взвешенные изображения в аксиальной плоскости — определяются очаговые изменения в правой лобной доле: крупный очаг и не менее 2 мелких; *B* — T1-взвешенные изображения в аксиальной плоскости после внутривенного контрастирования — отмечается накопление контрастного препарата крупным очагом в виде кольца, мелкие очаги не контрастируются. *C* — исследование через 1,5 мес; T1-взвешенные изображения в аксиальной плоскости после внутривенного контрастирования; отмечается появление очага, накапливающего контрастный препарат, в перивентрикулярных отделах правой затылочной доли.

Fig. 2. Brain changes in patient K. (male).

A, B: initial study. *A*: T2-FLAIR-weighted axial images; in the right frontal lobe, one large lesion and at least two small lesions are visualized. *B*: T1-weighted axial images after intravenous contrast use; the large lesion demonstrated ring enhancement; small lesions are not enhanced. *C*: changes at 1.5 months; T1-weighted axial images after intravenous contrast use; a contrast-enhancing periventricular lesion has emerged in the right occipital lobe.

Через 3 года после ТП пациент начал отмечать нарушения фокусировки зрения. На томограммах головного мозга от декабря 2014 г. были выявлены множественные очаги в белом веществе больших полушарий, мозолистом теле и варолиевом мосту (рис. 2, А). Наиболее крупный очаг, расположенный в правой лобной доле (размером 18 × 15 мм), накапливал контрастный препарат в виде кольца. Консультирован в Городской клинической больнице № 24 в Московском городском центре (МГЦ) РС, установлен диагноз: демиелинизирующее заболевание ЦНС (вторичный демиелинизирующий процесс на фоне иммуносупрессантов). Как и в клиническом случае 1, лечение начато с болюсного введения метилпреднизолона по 1000 мг в течение 5 дней. Проведена конверсия ИС: такролимус заменён на эверолимус в дозе 3 мг/сут (СО — 4–6 нг/мл). Несмотря на проводимое лечение, у пациента сохранялась неврологическая симптоматика: дизестезия ног с уровня средней трети бёдер и вниз, нарушения зрения. На контрольных томограммах через 1,5 и 3 мес сохранялись признаки активности процесса (в виде появления нового очага с сохраняющимся контрастированием). Вновь консультирован в ГКБ № 24 в МГЦ РС, где установлен диагноз: РС, ремиттирующее течение. С июня 2018 г., в связи с прогрессирующим течением, получает лечение глатирагатом.

При последующих исследованиях МРТ до настоящего времени у пациента отмечалась прогрессия изменений в виде появления новых очагов, в том числе в спинном мозге или увеличение имеющихся. Таким образом, отсутствие обратного развития неврологической симптоматики после конверсии ИС, прогрессирование клинических и радиологических признаков демиелинизации позволяет высказаться в пользу самостоятельного первичного демиелинизирующего заболевания, вне связи с ИС. Следует отметить, что проводимая ИС эффективна в отношении поддержания хорошей функции трансплантата, показатели функциональных печёночных проб — в пределах нормальных значений.

Обсуждение

Нейротоксичность ИК — частое нежелательное явление, которое может наблюдаться у реципиентов солидных органов и костного мозга, получающих поддерживающую ИС этими препаратами. В большинстве случаев проявления нейротоксичности наблюдаются в раннем послеоперационном периоде, часто носят дозозависимый характер и обычно обратимы в случае снижения дозы или, предпочтительнее, замены ИС.

Большинство случаев демиелинизирующих заболеваний центральной и периферической нервной системы описаны у реципиентов костного мозга, чаще — в рамках реакции

«трансплантат против хозяина». Клинические наблюдения включают неврит зрительного нерва, а также проявления, характерные для ремиттирующего течения РС и острой воспалительной полирадикулопатии. В этих случаях особенно важно исключить вирусную (JC, полиомавирусы) этиологию, поскольку высокие дозы кортикостероидов и ритуксимаб могут ухудшить течение болезни. Важно также своевременно распознать проявления нейротоксичности ИК, протекающие под маской РС, что позволит избежать необоснованного назначения специфической терапии.

Описания развития демиелинизирующих процессов в головном мозге неинфекционной природы в отдалённом посттрансплантационном периоде у реципиентов солидных органов встречаются значительно реже.

Нами приведено описание 2 клинических случаев пациентов после ТП с неврологическими осложнениями, развившимися в отдалённом посттрансплантационном периоде. Оба реципиента получали иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус. В отдалённые сроки после ТП у обоих пациентов развились серьёзные неврологические нарушения, сопровождавшиеся снижением зрения и радиологической картиной, характерной для демиелинизирующих заболеваний ЦНС. В первом случае конверсия ИС с полной отменой такролимуса привела к быстрому и полному регрессу неврологической симптоматики, положительной динамике радиологической картины, что позволило трактовать клиническую ситуацию как проявление нейротоксичности такролимуса. Во втором случае отмена такролимуса не привела к улучшению в течении болезни. По-видимому, демиелинизирующий процесс в головном, а впоследствии — спинном мозге не был связан с ИС, а являлся первичным заболеванием ЦНС — РС.

Заключение

В отдалённом посттрансплантационном периоде у реципиентов печени, получающих ИК, может внезапно развиться грубая неврологическая симптоматика, как связанная с нейротоксичностью ИК, так и имеющая иные причины. Клинические проявления нейротоксичности ИК могут напоминать различные неврологические заболевания, в том числе РС. В то же время истинный РС может развиться у реципиентов трансплантированной печени независимо от приёма иммуносупрессантов. Корректный и своевременный дифференциальный диагноз позволит в одних случаях избежать назначения ненужных (и потенциально токсичных) медикаментов, применяемых для лечения РС, в других — привести к обратному развитию грубых неврологических дефектов за счёт конверсии иммуносупрессивной терапии.

Список источников / References

- Rompianesi G., Montalti R., Cautero N. et al. Neurological complications after liver transplantation as a consequence of immunosuppression: univariate and multivariate analysis of risk factors. *Transpl. Int.* 2015;28(7):864–869. DOI: 10.1111/tri.12564
- Zivković S.A. Neurologic complications after liver transplantation. *World J. Hepatol.* 2013;5(8):409–416. DOI: 10.4254/wjh.v5.i8.409
- Цирульникова О.М., Сыркина А.В., Милосердов И.А. и др. Острые симптоматические судорожные приступы в раннем послеоперационном периоде трансплантации печени, почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021;23(2):158–166. Tsiurul'nikova O.M., Syrkin A.

- A.V., Miloserdov I.A. et al. Early postoperative seizures in liver and kidney recipients. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2021;23(2):158–166. (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-158-166
- Mueller A.R., Platz K.P., Bechstein W.O. et al. Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation.* 1994;58(2):155–70.
- Singh N., Bonham A., Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation.* 2000;69(4):467–472. DOI: 10.1097/00007890-200002270-00001
- Dhar R. Neurologic complications of transplantation. *Neurocrit. Care.* 2018;28(1):4–11. DOI: 10.1007/s12028-017-0387-6

7. Wijdicks E.F., Wiesner R.H., Dahlke L.J., Krom R.A. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann. Neurol.* 1994;35(4):498–501. DOI: 10.1002/ana.410350422
8. Frühauf N.R., Koeppen Dagger S., Saner F.H. et al. Late onset of tacrolimus-related posterior leukoencephalopathy after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(9):983–985. DOI: 10.1053/jlts.2003.50181
9. Lind M.J., McWilliam L., Jip J. et al. Cyclosporin associated demyelination following allogeneic bone marrow transplantation. *Hematol. Oncol.* 1989;7(1):49–52. DOI: 10.1002/hon.2900070105
10. Small S.L., Fukui M.B., Bramblett G.T., Eidelman B.H. Immunosuppression-induced leukoencephalopathy from tacrolimus (FK506). *Ann. Neurol.* 1996;40(4):575–580. DOI: 10.1002/ana.410400406

11. Lavigne C.M., Shrier D.A., Ketkar M., Powers J.M. Tacrolimus leukoencephalopathy: a neuropathologic confirmation. *Neurology.* 2004;63(6):1132–1133. DOI: 10.1212/01.wnl.0000138568.60774.e4
12. Furukawa M., Terae S., Chu B.C. et al. MRI in seven cases of tacrolimus (FK-506) encephalopathy: utility of FLAIR and diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology.* 2001;43(8):615–621. DOI: 10.1007/s002340100545
13. Pillai A.A., Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2009;15(34):4225–4233. DOI: 10.3748/wjg.15.4225

Информация об авторах

Салиенко Анастасия Александровна — врач-хирург экстренного оперблока Московского городского центра трансплантации печени ФГБУ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2732-684X>

Сюткин Владимир Евгеньевич — д.м.н., в.н.с. Московского городского центра трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Лисицкая Мария Валерьевна — к.м.н., врач-рентгенолог, отд. рентгенодиагностики с кабинетами КТ и МРТ ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8402-7643>

Кузнецов Денис Владимирович — врач-невролог ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8201-2376>

Новрузбеков Мурад Сафтарович — д.м.н., зав. научным отделением Московского городского центра трансплантации печени ФГБУ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

Вклад авторов. *Салиенко А.А.* — сбор и интерпретация данных, анализ данных, написание текста статьи; *Сюткин В.Е.* — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи; *Лисицкая М.В.* — анализ и интерпретация данных рентгенодиагностических методов; *Кузнецов Д.В.* — интерпретация неврологических проявлений, написание текста статьи; *Новрузбеков М.С.* — обоснование и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information about the authors

Anastasia A. Salienko — surgeon, Emergency operations unit, Moscow City Center for Liver Transplantation, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2732-684X>

Vladimir E. Syutkin — D. Sci. (Med.), leading researcher, Moscow City Center for Liver Transplantation, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Maria V. Lisitskaya — Cand. Sci. (Med.), radiologist, Department of X-ray diagnostics with CT and MRI rooms, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8402-7643>

Denis V. Kuznetsov — neurologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8201-2376>

Murad S Novruzbekov — D. Sci. (Med.), Head, Scientific Department, Moscow City Center for Liver Transplantation, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

Author contribution. *Salienko A.A.* — data collection and interpretation, data analysis, writing the text of the article; *Syutkin V.E.* — development of the concept and design of the study, data analysis, writing the text of the article; *Lisitskaya M.V.* — analysis and interpretation of data from X-ray diagnostic methods; *Kuznetsov D.V.* — interpretation of neurological manifestations, writing the text of the article; *Novruzbekov M.S.* — substantiation and final approval of the manuscript for publication.



Опыт использования пероральной патогенетической терапии препаратом рисдиплам у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в Московской области

Е.С. Новикова

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) — редкое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью мотонейронов с развитием мышечной слабости и атрофий. Появление патогенетической терапии позволило изменить прогноз течения заболевания у данной группы больных, предотвратить нарастание инвалидизации, улучшить качество жизни. Представлены данные динамического наблюдения за 2021–2023 гг. за 13 пациентами с СМА в возрасте 19–42 лет, получающими пероральную терапию. Оценка динамики моторных функций проводилась с использованием шкалы RULM каждые 6 мес. Опыт наблюдения за взрослыми пациентами с СМА, получающими лечение препаратом рисдиплам в Московской области, показывает, что возможна стабилизация состояния и улучшения моторных функций даже в случае достаточно грубого неврологического дефицита вследствие длительного течения заболевания.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия 5q; спинальная мышечная атрофия; рисдиплам

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.

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

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

Адрес для корреспонденции: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

E-mail: novikova.ekserg@yandex.ru. Новикова Е.С.

Для цитирования: Новикова Е.С. Опыт использования пероральной патогенетической терапии препаратом рисдиплам у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в Московской области. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(3):88–93.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.11>

Поступила 28.02.2023 / Принята в печать 17.04.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Oral Risdiplam for Specific Therapy in Adult Patients with 5q Spinal Muscular Atrophy in the Moscow Region

Ekaterina S. Novikova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

5q spinal muscular atrophy (SMA) is a rare autosomal recessive neuromuscular disease characterized by gradual loss of motor neurons with progressive muscle weakness and atrophy. A specific therapy has changed the prognosis for such patients, prevented worsening disability, and improved the quality of life. Here are presented follow-up data for 13 patients with SMA aged 19–42 years receiving oral therapy for 2021–2023. Changes in motor functions were assessed using a Revised Upper Limb Module (RULM) every 6 months. According to the follow-up data for risdiplam use in adult patients with SMA in the Moscow region, condition can be stabilized and motor functions can be improved even in patients with a severe neurological deficit at advanced disease stages.

Keywords: 5q spinal muscular atrophy, spinal muscular atrophy, risdiplam

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients.

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

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

For correspondence: 129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: novikova.ekserg@yandex.ru. Novikova E.S.

For citation: Novikova E.S. Oral risdiplam for specific therapy in adult patients with 5q spinal muscular atrophy in the Moscow region. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):88–93. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.11>

Received 28.02.2023 / Accepted 17.04.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) представляет собой редкое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание с частотой встречаемости от 6,3 до 26,7 на 100 тыс. человек [1, 2]. Болезнь характеризуется прогрессирующей гибелью мотонейронов с развитием мышечной слабости и атрофий [3]. Ранее в отсутствие патогенетической терапии заболевание неизменно приводило к потере подвижности, инвалидизации и преждевременной гибели. В настоящее время зарегистрированы 2 препарата для лечения взрослых пациентов с СМА: нусинерсен и ризидиплам. На раннем этапе опыт применения терапии у взрослых пациентов был ограничен, и сохранились вопросы относительно возможной эффективности лечения ввиду значительного истощения пула мотонейронов [4]. Лечение пациентов старше 18 лет направлено на стабилизацию состояния, поддержание имеющихся моторных навыков, улучшение качества жизни, возможность сохранения социальной активности. В статье представлен опыт Московской области в применении пероральной патогенетической терапии СМА у взрослых пациентов.

Патогенез, клиническая картина, классификация

Развитие СМА 5q обусловлено гомозиготной делецией гена *SMN1* (Survival of Motor Neuron 1), расположенного на длинном плече 5-й хромосомы. Нарушение функции этого гена приводит к снижению количества функционального белка *SMN* [5], который экспрессируется не только в центральной нервной системе (ЦНС), но и по всему организму (сердце, мышцы, печень и др.) и участвует в поддержании различных функций клеток (участвует в построении и поддержании стабильности комплекса рибонуклеопротеинов, регулировании жизненного цикла белков, лизосомной аутофагии и убиквитин-протеасомного пути, регулировании митохондриальной активности и др.) [6, 7].

Ввиду недостаточности белка *SMN* происходит дегенерация мотонейронов в спинном мозге и в стволе головного мозга. Учитывая, что при СМА также поражаются ткани за пределами ЦНС, для эффективного лечения требуется коррекция уровней белка *SMN* в масштабах всего организма [8]. Существует гомолог гена *SMN1* — ген *SMN2*, расположенный в центромерной области 5-й хромосомы. Тяжесть заболевания и скорость нарастания симптомов во многом зависят от количества копий *SMN2*, тем не менее он является источником синтеза нестабильной и быстро разрушающейся изоформы белка *SMN* и не способен полноценно компенсировать недостаток функции пострадавшего гена [9]. Гены *SMN1* и *SMN2* различаются по кодирующей последовательности только одним нуклеотидом [10]. Эта нуклеотидная замена 6С>Т в 7-м экзоне гена *SMN2* приводит к изменению сплайсинга РНК и отсутствию 7-го экзона примерно в 90% транскриптов гена *SMN2* [11, 12].

Клинически СМА проявляется нарастающей слабостью преимущественно в проксимальных группах мышц с по-

следующей их атрофией, утратой или существенным регрессом двигательных навыков. По мере прогрессирования заболевания присоединяются бульбарные и дыхательные нарушения, сколиотическая деформация позвоночника, которая со временем может потребовать хирургической коррекции с установкой металлоконструкции.

Выделяют несколько типов СМА в зависимости от возраста дебюта первых симптомов заболевания. СМА 0 типа: симптоматика проявляется внутриутробно, выраженная клиническая картина сразу после рождения — гипотония, ребёнок не развивает даже навыков переворачивания, с рождения быстро прогрессирует дыхательная недостаточность. СМА 1 типа: начало симптомов до 6 мес жизни, проявляется гипотонией, не развиваются навыки самостоятельного переворачивания, ребёнок самостоятельно не сидит, со временем присоединяется дыхательная недостаточность. СМА с более поздним началом (типы 2–4) представляет собой гетерогенную популяцию с разнообразным фенотипом.

У лиц с СМА 2 типа симптомы проявляются после 6 мес [13]. Такие пациенты могут самостоятельно сидеть, но ввиду прогрессирования заболевания и нарастания неврологического дефицита вообще не развивают или практически сразу утрачивают навык самостоятельной ходьбы и в дальнейшем передвигаются с использованием инвалидного кресла. По мере течения заболевания присоединяются бульбарные и дыхательные нарушения, однако скорость их нарастания не такая высокая, как при СМА 1 типа. Ранее, даже в отсутствие возможности патогенетического лечения, при правильном уходе пациенты могли сохранять достаточно высокую продолжительность жизни. Тем не менее прогрессирующая мышечная слабость приводит к грубой сколиотической деформации позвоночника, формированию контрактур суставов, в некоторых случаях возникает необходимость в неинвазивной вентиляции лёгких. Пациенты с СМА 2 типа нуждаются в постоянном уходе и помощи при выполнении повседневных задач [14].

В случае СМА 3 типа появление симптомов происходит в возрасте старше 18 мес; в зависимости от возраста начала заболевания выделяют несколько подтипов: дебют до 3 лет — СМА 3а типа, от 3 до 12 лет — СМА 3б типа, старше 12 лет — СМА 3с типа [13]. Такие пациенты могут самостоятельно ходить, но по мере естественного течения заболевания данный навык может быть утрачен ввиду прогрессирующей мышечной слабости. Учитывая вариативность возраста появления первых симптомов, клиническая картина этой группы гетерогенна, скорость нарастания симптоматики и степень инвалидизации могут значительно различаться. Чем раньше дебютировало заболевание, тем более ярко и агрессивно нарастает неврологический дефицит, поэтому в популяции пациентов с СМА 3 типа во взрослом возрасте встречаются как пациенты с достаточно выраженной клинической картиной и утратившие возможность самостоятельного передвижения, так и относительно сохраненные пациенты, что может вызвать затруднения в процессе установки диагноза [14, 15].

При СМА 4 типа, которая характеризуется относительно доброкачественным течением, симптомы в виде медленно нарастающей проксимальной слабости нижних конечностей появляются в более позднем возрасте (около 30 лет). Скорость прогрессирования значительно медленнее, чем при других типах СМА, поэтому в течение многих лет наличие заболевания не оказывает выраженного влияния на качество жизни пациентов [14].

По мере распространения применения патогенетической терапии всё более широко используется классификация, основанная на функциональном статусе пациентов в зависимости от тяжести инвалидизации: пациенты, прикованные к кровати; пациенты передвигающиеся с использованием инвалидного кресла; пациенты передвигающиеся самостоятельно [16]. В настоящее время во взрослой популяции пациентов со СМА встречаются больные со 2, 3 и 4 типами заболевания, основную группу составляют больные со 2 и 3 типами.

Возможности пероральной терапии СМА

При выборе препарата для патогенетической терапии необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента, возможность интратекального доступа, транспортную доступность центра, где ведётся наблюдение.

В настоящее время единственным препаратом для пероральной терапии СМА 5q у пациентов старше 18 лет является ридиплам. Препарат распределяется как в периферических тканях, так и в ЦНС путём проникновения через гематоэнцефалический барьер. Малые молекулы ридиплама участвуют в модификации сплайсинга мРНК *SMN2*, способствуя включению 7-го экзона, тем самым увеличивая продукцию мРНК полноразмерного *SMN2* и уровни функционального белка *SMN* как в ЦНС, так и в периферических тканях, благодаря чему действие препарата может иметь больший терапевтический эффект [17–20]. Системное действие препарата может привести к лучшему восстановлению бульбарной и дыхательной функции и увеличить содержание *SMN* в периферических тканях. Учитывая пероральный приём, ридиплам может беспрепятственно использоваться в тех случаях, когда интратекальное введение затруднительно из-за проведённых ранее операций на позвоночнике или выраженного сколиоза [21].

Оценка функционального статуса при СМА

Поскольку СМА является состоянием, вызывающим неуклонное нарастание мышечной слабости, ключевыми характеристиками при анализе эффективности терапии являются показатели силы, функции и подвижности конечностей. Было разработано несколько различных шкал для оценки прогрессирования заболевания или, наоборот, улучшения состояния при СМА.

Во взрослом возрасте, как правило, в настоящее время мы наблюдаем пациентов со 2 и 3 типом СМА, значительно реже с 4 типом, где неврологический дефицит минимален. Для оценки эффективности различных лекарств при СМА 2 и 3 типов используется расширенная шкала функциональной моторики Хаммерсмита (HFMSE), пересмотренный модуль верхних конечностей (RULM) и шкала оценки моторной функции из 32 пунктов (MFM-32). HFMSE включает 33 элемента двигательных способностей с общей

суммой баллов 66; RULM состоит из 19 пунктов на общую сумму 37 баллов и фокусируется только на функции верхней части тела; MFM-32 состоит из 32 пунктов, классифицированных по 3 доменам (D1 — стояние и перемещение, D2 — осевая и проксимальная двигательные функции, D3 — дистальная двигательная функция) с общим количеством баллов 128 и позволяет оценить двигательные функции, относящиеся в том числе к повседневным навыкам [22–24]. У пациентов с сохранной функцией ходьбы возможно применение теста 6-минутной ходьбы для оценки динамики состояния.

Примеры клинически значимых преимуществ лечения, которые не отражены в шкалах оценки заболеваний, включают такие немоторные симптомы, как повышение уровня энергии, позволяющее пациентам дольше бодрствовать в течение дня и лучше выполнять работу или учёбу, поддерживать силу голоса и способность говорить, печатать более длительный период времени за компьютером без усталости или возможность дольше ходить с использованием дополнительной опоры.

Опыт применения пероральной патогенетической терапии при СМА

В настоящее время в Московской области зарегистрированы 24 пациента с СМА 5q старше 18 лет. Все пациенты находятся под динамическим наблюдением врача-невролога Центра орфанных заболеваний ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Каждый больной подписал форму информированного согласия. Из этой группы 13 пациентов (7 человек с СМА 2 типа и 5 человек с СМА 3а типа) получают патогенетическое лечение препаратом ридиплам (таблица).

На момент начала лечения из 13 пациентов, получающих ридиплам, 11 человек передвигались с использованием инвалидного кресла, причём у 5 человек из этой группы было проведено оперативное лечение по поводу грубой сколиотической деформации позвоночника, и 2 пациента сохранили возможность самостоятельного передвижения с использованием средств дополнительной опоры (1 пациент ходит с помощью костылей, 1 пациентка — с тростью).

Длительность лечения у наших пациентов составила от 5 мес до 2 лет, самый продолжительный период лечения зафиксирован у 4 пациентов, которые участвовали в программе раннего дорегистрационного доступа, у всех установлен диагноз СМА 2 типа. Более 12 мес терапии получили 4 пациента, более 6 мес — 3, менее 6 мес — 3.

В процессе динамического наблюдения за нашими пациентами мы прицельно обращали внимание на такие параметры, как стабилизация и улучшение моторных функций, улучшение способности к самообслуживанию, качество жизни пациентов, а также на то, происходят ли какие-либо изменения немоторных симптомов на фоне патогенетической терапии. Все пациенты посещали Центр орфанных заболеваний 1 раз в 6 мес, наблюдались у одного специалиста, что позволяет избежать расхождения в оценке моторных функций. Во время осмотра используются шкалы HFMSE, RULM и MFM-32.

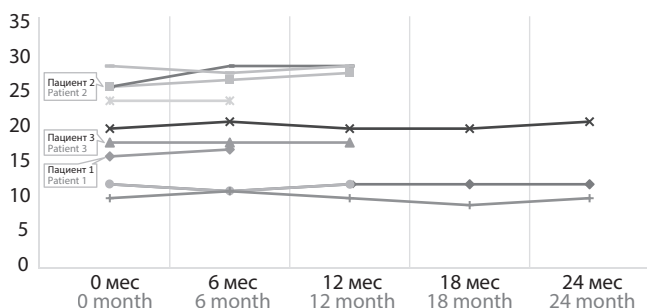
Учитывая, что средний возраст в группе с СМА 2 типа составил 34,5 года, а в группе с СМА 3 типа — 37,5 года, пода-

Основные характеристики пациентов с СМА, получающих терапию препаратом ридсиплам в Московской области, $M \pm \sigma$ (разброс min–max)
Main characteristics of patients with SMA treated with risdiplam in the Moscow Region, $M \pm \sigma$ (min–max range)

Показатель	Вся выборка Full sample	СМА 2 типа Type 2 SMA	СМА 3а типа Type 3a SMA
<i>n</i>	13	7	5
Соотношение мужчин и женщин Male/female ratio	4/9	0/7	2/4
Возраст, годы Age, years	34,5 ± 7,1 (19–42)	32,5 ± 8,5 (19–42)	37,5 ± 3,1 (34–41)
Средний возраст начала заболевания, мес Mean age of disease onset, months	13,1 ± 8,5 (6–36)	9,8 ± 3,3 (6–17)	22,5 ± 9 (18–36)
Средний возраст начала терапии, годы Mean age of treatment initiation, years	32,8 ± 7,2 (17–41)	30,5 ± 8,4 (17–41)	36,3 ± 3,3 (33–40)
Средняя длительность заболевания до начала терапии, годы Mean disease duration before treatment initiation, years	30,2 ± 7 (16–40)	29,2 ± 8,1 (16–40)	31,8 ± 5,9 (25–39)
Наличие металлоконструкций, количество пациентов Use of hardware, <i>n</i>	5	5	0
Средняя продолжительность терапии, мес Mean treatment duration, months	17,3 ± 9,3 (7–37)	20,2 ± 11,4 (7–37)	13 ± 0,8 (5–14)
Данные RULM до начала терапии, баллы RULM before treatment	19,1 ± 6,9 (10–29)	14,8 ± 4,2 (10–20)	12,3 ± 7,6 (12–29)

вляющее большинство пациентов начали лечение на стадии выраженного неврологического дефицита, большинство утратили способность к самостоятельному передвижению и перемещаются исключительно при помощи инвалидного кресла. Поскольку большинство пациентов из группы получающих ридсиплам глубоко инвалидизированы и динамика изменений более выражена при оценке функции верхних конечностей, в данной статье представлены данные динамического тестирования по шкале RULM. Для оценки изменения качества жизни и функциональной независимости применялись шкала SMAIS и анкета оценки качества жизни SF-36.

Несмотря на выраженный неврологический дефицит, на фоне терапии отмечалась стабилизация состояния, ни у одного пациента не зафиксировано прогрессирования мы-



Динамика баллов по шкале RULM у 9 пациентов на фоне терапии препаратом ридсиплам.

Каждая линия представляет собой динамику показателей отдельного пациента. Дополнительно обозначены линии, отражающие данные пациентов, представленных в клинических примерах (Пациент 1, Пациент 2, Пациент 3).

Dynamics of scores on the RULM scale in 9 patients during therapy with risdiplam.

Each line represents parameter changes in each patient. Additional lines are shown for patients in case reports (Patient 1, Patient 2, Patient 3).

шечной слабости, также не было отмечено нежелательных явлений на фоне терапии. У 2 пациентов отмечено клинически значимое улучшение на 2 и более балла по шкале RULM за 1 год терапии (рисунок). В ходе осмотра пациенты самостоятельно сообщали о таких субъективных изменениях состояния, как увеличение выносливости, уменьшение поперхиваний, улучшение общего самочувствия. Для наглядности изменений состояния пациентов на терапии ниже представлены описания 3 клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациентка О., 41 год. Первые симптомы заболевания родители отметили в возрасте 14 мес — регресс навыка самостоятельной ходьбы, нарастание слабости в ногах. Клинически диагноз СМА 2 типа установлен в возрасте 3 лет, отмечалось быстрое прогрессирование заболевания, с детства передвигается в инвалидном кресле. В возрасте 36 лет выполнено молекулярно-генетическое исследование — выявлена делеция 7–8-х экзонов в гене *SMN1* в гомозиготном состоянии, количество копий гена *SMN2* — 3. Начало приёма ридсиплама в возрасте 40 лет (с мая 2022 г.). На момент начала терапии у пациентки уже были выраженный тетрапарез с преимущественным вовлечением нижних конечностей, слабость мышц шеи, бульбарные нарушения, сколиотическая деформация позвоночника, по шкале RULM — 16 баллов. Наличие грубых структурных изменений в области поясничного отдела позвоночника не позволяло рассматривать в качестве терапии препараты с интратекальным введением.

Через 7 мес после начала лечения пациентка отметила положительную динамику в виде стабилизации состояния, уменьшения утомляемости, нарастания силы в руках, уменьшения степени выраженности бульбарных нарушений (пациентка меньше устаёт во время приёма пищи), появилась возможность самостоятельно причёсывать волосы

за счёт улучшения функции движения в руках, стало легче надевать обувь благодаря улучшению функции разгибания пальцев ног. Отмечается динамика по шкале RULM — 17 баллов (рисунок).

Клинический случай 2

Пациент Б., 41 год. Дебют заболевания в 1,5 года, когда родители впервые обратили внимание на изменение походки. Диагноз СМА 3 типа был установлен клинически в возрасте 2 лет. До 19 лет передвигался самостоятельно с использованием трости. Прогрессирование заболевания ускорилось в 21 год, когда значительно выросла слабость в нижних конечностях, для перемещения стал использовать инвалидное кресло, появились контрактуры в коленных и голеностопных суставах. В 39 лет проведена молекулярно-генетическая верификация диагноза — выявлена гомозиготная делеция 7–8-х экзонов гена *SMN1*. Количество копий *SMN2* — 3.

В возрасте 40 лет начал получать патогенетическую терапию рисдипламом. Учитывая, что пациент ведёт активную регулярную преподавательскую деятельность, наличие постпункционного синдрома могло бы повлиять на его трудоспособность. На момент старта лечения по шкале RULM — 26 баллов.

На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде увеличения выносливости (пациент может полноценно провести полное занятие с учащимися, не испытывая усталости, в отличие от периода до начала терапии), нарастания мышечной силы и объёма движений в верхних конечностях (может приподниматься на локтях и прямых руках в положении лёжа на животе, может выше поднимать руки, в том числе с грузом 500 г). Динамика по шкале RULM через 6 мес — 29 баллов, показатель остался стабильным и через 12 мес терапии (рисунок).

Клинический случай 3

Пациентка Д., 19 лет. Первые симптомы появились в возрасте 10 мес — перестала самостоятельно вставать. В 1,5 года клинически установлен диагноз СМА 2 типа. В возрасте 4 лет диагноза подтверждён молекулярно-генетическим методом — выявлена гомозиготная делеция 7–8-го экзонов гена *SMN1*. С раннего детства утратила возможность самостоятельного передвижения, использует инвалидное кресло. К 17 годам у пациентки отмечались выраженный тетрапарез, сколиотическая деформация позвоночника, дыхательные нарушения. Планировалось оперативное ле-

чение сколиотической деформации позвоночника с установкой металлоконструкции, что не позволяло гарантировать возможность интратекального введения препаратов в дальнейшем.

Пациентка начала получать терапию рисдипламом с 17 лет по программе дорегистрационного доступа.

За 18 мес лечения отмечается стабилизация состояния, отсутствие нарастания симптоматики и уменьшение утомляемости (пациентка меньше устаёт в процессе обучения). По шкале RULM — стабильно 18 баллов (рисунок). В 18 лет проведено оперативное лечение сколиотической деформации позвоночника.

Обсуждение

До недавнего времени лечение СМА было сосредоточено лишь на оптимизации респираторной, ортопедической, реабилитационной и нутритивной помощи. Появление патогенетической терапии позволило изменить прогноз течения заболевания у данной группы пациентов, стабилизировать состояние и предотвратить нарастание инвалидизации, улучшить качество жизни. По мере накопления данных стало очевидно, что даже в случае начала патогенетической терапии в зрелом возрасте при наличии выраженного неврологического дефицита возможно достичь стабилизации состояния, а также положительной динамики клинической картины, что было продемонстрировано в исследованиях эффективности рисдиплама и нусинерсена у взрослых [25–27] и подтверждается данными наших наблюдений.

В зависимости от тяжести состояния пациенты с СМА имеют разные ожидания от эффективности терапии, и результат не всегда можно оценить по шкалам. Важно, чтобы пациент мог видеть улучшение именно тех навыков, которые наиболее значимы для него, пусть даже изменения будут не так велики в балах, и хотя улучшение двигательных функций у взрослых с СМА выражено не ярко, стабилизация моторной функции, увеличение энергии и выносливости могут помочь продолжать работать, общаться с близкими и поддерживать социальную активность. Опыт наблюдения за пациентами с СМА в Московской области показывает, что возможна стабилизация состояния даже в случае достаточно грубого неврологического дефицита вследствие длительного течения заболевания, во многих случаях у взрослых пациентов отмечается положительная динамика не только в двигательной сфере, но и относительно немоторных проявлений болезни.

Список источников / References

1. Verhaart I.E.C., Robertson A., Leary R. et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J. Neurol.* 2017;264(7):1465–1473. DOI: 10.1007/s00415-017-8549-1
2. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy — a literature review. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017;12(1):124. DOI: 10.1186/s13023-017-0671-8
3. Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995;80(1):155–165. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
4. Yeo C.J.J., Simmons Z., De Vivo D.C., Darras B.T. Ethical perspectives on treatment options with spinal muscular atrophy patients. *Ann. Neurol.* 2022;91(3):305–316. DOI: 10.1002/ana.26299

5. Ruggiu M., McGovern V.L., Lotti F. et al. A role for SMN exon 7 splicing in the selective vulnerability of motor neurons in spinal muscular atrophy. *Mol. Cell Biol.* 2012;32(1):126–138. DOI: 10.1128/MCB.06077-11
6. Simone C., Ramirez A., Bucchia M. et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol. Life Sci.* 2016;73(5):1003–1020. DOI: 10.1007/s00018-015-2106-9
7. Chaytow H., Huang Y.T., Gillingwater T.H., Faller K.M.E. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol. Life Sci.* 2018;75(21):3877–3894. DOI: 10.1007/s00018-018-2849-1
8. Nash L.A., Burns J.K., Chardon J.W. et al. Spinal muscular atrophy: more than a disease of motor neurons? *Curr. Mol. Med.* 2016;16(9):779–792. DOI: 10.2174/1566524016666161128113338

9. Burnett B.G., Muñoz E., Tandon A. et al. Regulation of SMN protein stability. *Mol. Cell Biol.* 2009;29(5):1107–1115. DOI: 10.1128/MCB.01262-08
10. Monani U.R., Lorson C.L., Parsons D.W. et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum. Mol. Genet.* 1999;8(7):1177–1183. DOI: 10.1093/hmg/8.7.1177
11. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения *Нервные болезни.* 2015;(3):9–17. Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Spinal muscular atrophy: concept, differential diagnosis, treatment prospects *Nervous diseases.* 2015;(3):9–17. (In Russ.)
12. Cartwright M.S., Upadhy S. Selecting disease-modifying medications in 5q spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2021;64(4):404–412. DOI: 10.1002/mus.27358
13. Mercuri E., Bertini E., Iannaccone S.T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):443–452. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70061-3
14. Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year. *Arch. Neurol.* 2011;68(6):779–786. DOI: 10.1001/archneurol.2010.373
15. Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M. et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J. Pediatr.* 2013;162(1):155–159. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.05.067
16. Faravelli I., Nizzardo M., Comi G.P., Corti S. Spinal muscular atrophy — recent therapeutic advances for an old challenge. *Nat. Rev. Neurol.* 2015;11(6):351–359. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.77
17. Ratni H., Ebeling M., Baird J. et al. Discovery of risdiplam, a selective survival of motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). *J. Med. Chem.* 2018;61(15): 6501–6517. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00741
18. Naryshkin N.A., Weetall M., Dakka A. et al. Motor neuron disease. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *Science.* 2014;345(6197):688–693. DOI: 10.1126/science.1250127
19. Sivaramakrishnan M., McCarthy K.D., Campagne S. et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nat. Commun.* 2017;8(1):1476. DOI: 10.1038/s41467-017-01559-4
20. Poirier A., Weetall M., Heinig K. et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2018;6(6):e00447. DOI: 10.1002/prp2.447
21. McMillan H.J., Gerber B., Cowling T. et al. Burden of spinal muscular atrophy (SMA) on patients and caregivers in Canada. *J. Neuromuscul. Dis.* 2021;8(4):553–568. DOI: 10.3233/JND-200610
22. O'Hagen J.M., Glanzman A.M., McDermott M.P. et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul. Disord.* 2007;17(9–10):693–697. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.05.009
23. Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017;55(6):869–874. DOI: 10.1002/mus.254304
24. Vuillerot C., Payan C., Iwaz J. et al. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2013;94(8):1555–1561. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.01.01
25. Chiriboga C.A., Bruno C., Duong T. et al. Risdiplam in patients previously treated with other therapies for spinal muscular atrophy: an interim analysis from the JEWELFISH study. *Neurol. Ther.* 2023;12(2):543–557. DOI: 10.1007/s40120-023-00444-1
26. Hagenacker T., Wurster C.D., Günther R. et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):317–325. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5
27. Pane M., Coratti G., Pera M.C. et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2022;9(3):404–409. DOI: 10.1002/acn3.51514

Информация об авторах

Новикова Екатерина Сергеевна — врач-невролог Центра орфанных заболеваний, м.н.с. отд. неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>

Information about the authors

Ekaterina S. Novikova — neurologist at the Orphan diseases center, junior researcher, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>

НЕЙРОФОРУМ-2023

ФГБНУ «Научный центр неврологии» провёл ключевое мероприятие в области неврологии и нейронаук



22–23 июня 2023 года в Москве на ультрасовременной площадке Цифрового делового пространства прошёл НЕЙРОФОРУМ-2023. Организатором мероприятия традиционно выступил ФГБНУ «Научный центр неврологии» при поддержке Российской академии наук и Министерства науки и образования Российской Федерации. В 2023 г. общее число участников составило 2719 специалистов, из них очно посетили форум 837 человек, в онлайн-формате — 1882. В работе НЕЙРОФОРУМА-2023 приняли участие слушатели из 85 регионов России и 14 зарубежных стран, в числе которых Азербайджан, Армения, Беларусь, Грузия, Израиль, Ирландия, Казахстан, Латвия и Узбекистан.

Открыл работу форума директор ФГБНУ «Научный центр неврологии» вице-президент РАН, академик РАН Михаил Александрович Пирадов: «Сегодня, как никогда ранее, особую остроту и значимость приобретает создание новых, оригинальных отечественных методов и технологий диагностики, лечения, реабилитации, профилактики социально значимых заболеваний нервной системы. И на НЕЙРОФОРУМЕ-2023 вы в полной мере сможете оценить такие разработки Научного центра неврологии и наших партнёров, коллег из других крупнейших российских центров. Мероприятие входит в перечень научных и научно-практических событий, приуроченных к подготовке и празднованию 300-летия Российской академии наук в будущем году. Научный центр неврологии был одним из первых институтов Академии медицинских наук, и вот уже 78 лет остается флагом российской неврологии и нейронаук».

Насыщенная программа НЕЙРОФОРУМА-2023 объединила специалистов смежных дисциплин: неврологов,

нейрохирургов, кардиологов, реаниматологов, терапевтов, врачей общей практики, рентгенологов, реабилитологов, генетиков и фармацевтов. Обсуждаемые вопросы охватывали ключевые направления и последние тренды российской и мировой неврологической науки. Два пленарных заседаний и 25 симпозиумов были наполнены самыми актуальными научно-практическими знаниями, необходимыми для эффективного лечения неврологических заболеваний. На форуме 137 докладчиков — признанные эксперты ФГБНУ «Научный центр неврологии» и других ведущих учреждений страны — презентовали современные подходы к диагностике и лечению демиелинизирующих и цереброваскулярных заболеваний, болезни Паркинсона и расстройств движения, болезни Альцгеймера, когнитивных расстройств, эпилепсии и др., поделились опытом





применения диагностических и нейрореабилитационных технологий. Лекторы обсудили вызовы, стоящие перед неврологией и нейронауками, и пути их преодоления.

Визитной карточкой НЕЙРОФОРУМА является современный интерактивный формат проведения — мощное проекционное шоу на протяжении 2 дней привлекло внимание всех участников. В 2023 г. впервые в программу обучающих тренингов были включены мастер-классы по ориентации врача в правовом поле, а также по написанию и защите диссертации на соискание ученой степени по медицинским наукам. Традиционная на НЕЙРОФОРУМЕ презентация арт-объекта, символизирующего взаимодействие нервной системы и искусственного интеллекта, вызвала живой отклик у аудитории.

Подарком от организаторов для участников стал симпозиум «Неврология в музыке», который позволил взглянуть на творчество великих композиторов через призму их неврологических расстройств. Работу симпозиума сопровождал инструментальный квартет, наполнявший живыми звуками атмосферу исторического экскурса в сопряженные с болезнью периоды жизни композиторов. Интересным и захватывающим для участников элементом интерактивной программы стал специально разработанный командой



ФГБНУ «Научный центр неврологии» искусственный интеллект, который выступил в роли хедлайнера НЕЙРОФОРУМА-2023 и соведущего концерта.

Традиционно состоялся Конкурс молодых учёных, в ходе которого было представлено 12 устных и 62 постерных докладов; 10 победителей получили в качестве награды денежные призы. Впервые за историю НЕЙРОФОРУМА в этом году был проведён конкурс на присуждение тревел-грантов и 10 молодым учёным из регионов России была предоставлена возможность посетить столичное мероприятие. В течение 2 дней НЕЙРОФОРУМА действовала выставка новых фармацевтических продуктов и технологического оборудования от 20 компаний-экспонентов. Отрадно заметить, что среди новинок значительную часть представляла продукция отечественных производителей.

НЕЙРОФОРУМ-2023 подарил уникальную возможность живого общения, интересных знакомств и ярких открытий. Ждем вас в 2024 году! Следите за новостями НЕЙРОФОРУМА на сайте <https://myneurology.ru/neuroforum2023>.

Контакты организаторов НЕЙРОФОРУМА:
yusupova@neurology.ru
Джамиля Юсупова