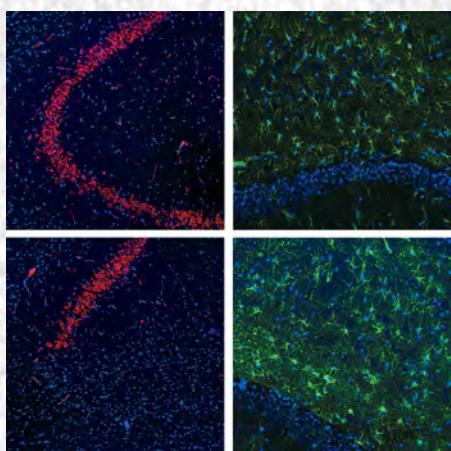


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 18 № 2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Лечение фокусированным ультразвуком при болезни Паркинсона
Фенотипы COVID-19-ассоциированной дисавтономии
фМРТ-направленная рТМС при когнитивных расстройствах

Экспериментальная неврология

Изменения функциональных белков астроглии на модели склероза гиппокампа
Сокращения скелетных мышц крысы после перерезки спинного мозга

Обзоры

Научный обзор

Нейрогенная дисфагия
Нарушения поведения в REM-фазе сна и болезнь Паркинсона

Систематический обзор

Моноклональные антитела уменьшают хроническую боль в нижней части спины

Технологии

Лабораторная диагностика заболеваний спектра оптиконевромиелита

Клинические разборы

Вариант Хайденхайна болезни Крейтцфельдта–Якоба
Кровоизлияния в хирургии вестибулярных шванном

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

ISSN 2075-5473 (PRINT)
ISSN 2409-2533 (ONLINE)
DOI prefix: 10.17816

Журнал открытого доступа, не берущий плату за публикацию.

Контент доступен по лицензии CC-BY 4.0.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год.

Журнал включен в следующие международные базы данных и информационно-справочные системы: Scopus, CrossRef, DOAJ, Science Index, RSCI, 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»
Адрес: Россия, 125367, Москва,
Волоколамское шоссе, д. 80.
E-mail: center@neurology.ru
WEB: <https://neurology.ru>

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191181, Россия, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н.
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Отдел рекламы
Тел.: +7 (968) 545 78 20
E-mail: adv2@eco-vector.com

Отдел подписки
Тел.: +7 (495) 409 83 39
E-mail: podpiska@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.
Тел.: +7 (499) 740 80 79
E-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru
WEB: <https://annaly-nevrologii.com>

Редакция не несёт ответственность за содержание рекламных материалов.

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

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

Дата выхода в свет: 25.06.2024

Отпечатано в типографии ООО «Риммини», адрес: 603081, г. Нижний Новгород, ул. Краснозвездная д. 7А, 2 этаж. E-mail: office@rimmini.ru

Тираж: 500 экз. Заказ 10000.

Отпускная цена свободная.

На 1-й стр. обложки: фрагмент рис. 1 к статье Д.Н. Воронкова и соавт. (с. 38).

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 18 № 2 2024

www.annaly-nevrologii.com

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. – д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. – д.м.н., проф., акад. 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)

Габитов А.Г. – д.х.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

Гнедовская Е.В. – д.м.н. (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., акад. РАН (Москва, Россия)

Мухина И.В. – д.б.н., проф. (Нижний Новгород, Россия)

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

Пронин И.Н. – д.м.н., проф., акад. 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., акад. РАН (Москва, Россия)

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

Яхно Н.Н. – д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Боголепова И.Н. – д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

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

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

Залаялова 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., акад. 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., акад. 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., акад. 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: 10.17816

Publications are free of charge for all authors.

All accepted articles publish with the license CC BY 4.0.

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

INDEXATION:

- Scopus,
- CrossRef,
- DOAJ,
- Science Index,
- RSCI,
- Google Scholar

FOUNDER:

Research Center of Neurology
Address: 80, Volokolamskoe schosse, 125367,
Moscow, Russian Federation
E-mail: center@neurology.ru
WEB: <https://neurology.ru>

PUBLISHER:

Eco-Vector
Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191181,
Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Adv. Department
Phone: +7 (968) 545 78 20
E-mail: adv2@eco-vector.com

EDITORIAL OFFICE:

Address: 80, Volokolamskoe schosse, 125367,
Moscow, Russian Federation
E-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru
WEB: <https://annaly-nevrologii.com>

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: 25.06.2024

Printing House: Rimmini LLC, 2nd floor, 7A,
Krasnozvezdnaya str., 603081, Nizhny Novgorod,
Russian Federation

On the front cover: part of the Figure 1
from the article of D.N. Voronkov et al. (P. 38).



Анналы

КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ

НЕВРОЛОГИИ

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

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Volume 18 No. 2 2024

www.annaly-nevrologii.com

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionov 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)
Gnedovskaya E.V. – D. Sci. (Med.) (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.)
(Nizhny 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)
Skebitskiy 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)
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

Одновременное воздействие на две мишени методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ при лечении пациентов с дрожательными фенотипами болезни Паркинсона 5
Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Ахмадеева Г.Н., Набиуллина Д.И., Кашапов Ф.Ф., Сафин Ш.М., Бузаев И.В., Терегулова Д.Р., Сидорова Ю.А., Качемаева О.В.

Фенотипы COVID-19-ассоциированной дисавтономии у пациентов, нуждающихся в проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации 13
Савков Г.Е., Петриков С.С., Рыбалко Н.В., Хамидова Л.Т., Маркатюк О.Ю., Киселев К.В., Лебедев Д.А., Вrabий Ю.Н., Альтшулер Н.Э., Попугаев К.А.

фМРТ-направленная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии 24
Лагода Д.Ю., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Синицын Д.О., Забирова А.Х., Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р., Шамтиева К.В., Добрынина Л.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А.

Экспериментальная неврология

Иммунорфологическая оценка изменений функциональных белков астроглии на индуцированной каинатом модели склероза гиппокампа 34
Воронков Д.Н., Егорова А.В., Федорова Е.Н., Ставровская А.В., Потапов И.А., Павлова А.К., Сухоруков В.С.

Динамика сокращений скелетных мышц крысы при активации P2-рецепторов после перерезки спинного мозга 45
Хайруллин А.Е., Ефимова Д.В., Мухамедьяров М.А., Балтин М.Э., Балтина Т.В., Гришин С.Н., Зиганшин А.У.

Обзоры

Научный обзор

Проблема дисфагии в неврологии 52
Зайцевская С.А., Люкманов Р.Х., Бердникович Е.С., Супонева Н.А.

Нарушения поведения в REM-фазе сна: современная концепция и взаимосвязь с болезнью Паркинсона 62
Хасанова Д.М., Залялова З.А., Латыпова Г.Р., Багданова Н.И.

Систематический обзор

Применение моноклональных антител в качестве анальгетиков при хроническом болевом синдроме в нижней части спины: систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности 70
Будипутра Н., Будипутри Х.Л., Муджоно М.П.

Технологии

Лабораторная диагностика заболеваний спектра оптиконевромиелита: показания и алгоритмы 84
Симанив Т.О., Краснов В.С., Лапин С.В., Бембеева Р.Ц., Коробко Д.С., Белько Е.А., Шабалина А.А.

Клинический разбор

Человек, который шесть раз менял очки. Описание клинического случая пациента с болезнью Крейтцфельдта–Якоба (вариант Хайденхайна) 95
Тирувуру А., Хазина Ф., Рамеш Р., Шанмугам С., Адвахани Д.

Послеоперационные кровоизлияния в хирургии вестибулярных шванном. Клинический случай кровоизлияния в мост 100
Руденко П.Г., Шнякин П.Г., Милехина И.Е., Усатова И.С., Файзова М.Н.

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Simultaneous dual-target magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for patients with tremor-dominant Parkinson's disease	5
Galimova R.M., Illarioshkin S.N., Akhmadeeva G.N., Nabiullina D.I., Kashapov F.F., Safin Sh.M., Buzaev I.V., Teregulova D.R., Sidorova Yu.A., Kachemaeva O.V.	

Phenotypes of COVID-19-associated dysautonomia in patients requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation	13
Savkov G.E., Petrikov S.S., Rybalko N.V., Khamidova L.T., Markatuk O.U., Kiselev K.V., Lebedev D.A., Vrabiy U.N., Altschuler N.E., Popugaev K.A.	

Functional MRI-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in cognitive impairment in cerebral small vessel disease	24
Lagoda D.Yu., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Sinitsyn D.O., Zairova A.H., Gadzhieva Z.Sh., Zabitova M.R., Shamtieva K.V., Dobrynina L.A., Suponeva N.A., Piradov M.A.	

Experimental neurology

Immunomorphologic assessment of changes in functional astroglial proteins in a kainate-induced hippocampal sclerosis model	34
Voronkov D.N., Egorova A.V., Fedorova E.N., Stavrovskaya A.V., Potapov I.A., Pavlova A.K., Sukhorukov V.S.	

Dynamics of rat skeletal muscle contractions during activation of P2 receptors after spinal cord cutting	45
Khairullin A.E., Efimova D.V., Mukhamedyarov M.A., Baltin M.E., Baltina T.V., Grishin S.N., Ziganshin A.U.	

Review articles

Review

Dysphagia in neurological disorders	52
Zaytsevskaya S.A., Lyukmanov R.Kh., Berdnikov E.S., Suponeva N.A.	

Rapid eye movement sleep behavior disorder: modern concept and Parkinson's disease correlation	62
Khasanova D.M., Zalaylova Z.A., Ilina G.R., Bagdanova N.I.	

Systematic review

Monoclonal antibody as an analgesics management of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety	70
Budiputra N., Budiputri C.L., Muljono M.P.	

Technologies

Optimization of laboratory diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders: indications and algorithms	84
Simaniv T.O., Krasnov V.S., Lapin S.V., Bembueva R.Ts., Korobko D.S., Belko E.A., Shabalina A.A.	

Clinical analysis

A man who changed six spectacles: a case of Heidenhain variant of the Creutzfeldt–Jakob disease	95
Thiruvuru I., Hazeena P., Ramesh R., Shanmugam S., Avadhani D.	

Postoperative hemorrhages in vestibular schwannoma surgery pontine hemorrhage. clinical case report	100
Rudenko P.G., Shnyakin P.G., Milyokhina I.E., Usatova I.S., Fayzova M.N.	



Одновременное воздействие на две мишени методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ при лечении пациентов с дрожательными фенотипами болезни Паркинсона

Р.М. Галимова^{1,2}, С.Н. Иллариошкин³, Г.Н. Ахмадеева^{1,2}, Д.И. Набиуллина², Ф.Ф. Кашапов², Ш.М. Сафин¹, И.В. Бузаев^{1,2}, Д.Р. Терегулова², Ю.А. Сидорова², О.В. Качемаева^{1,2}

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

²Клиника интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия;

³Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Неинвазивная технология воздействия фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) является одним из новых методов нейрохирургического лечения преимущественно дрожательных фенотипов болезни Паркинсона (Д-БП). Возможность абляционного воздействия одновременно на две мишени в области подкорковых ядер с целью улучшения функциональных результатов лечения нуждается в изучении.

Цель работы – оценить безопасность и эффективность лечения пациентов с Д-БП методом МР-ФУЗ при одновременном одностороннем воздействии на две церебральные мишени.

Материалы и методы. Методом МР-ФУЗ 82 пациентам (20 женщин, 62 мужчин; медиана возраста – 65,0 [52,5; 70,0] лет) с Д-БП проведено одностороннее лечение – таламотомия вентроинтермедиального ядра (ВИМ) и/или паллидотрактомия (РТТ). Выраженность двигательных проявлений, включая тремор, оценивали по III части шкалы MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III). Воздействие на ВИМ осуществлено в 34 случаях, на РТТ – в 12, комбинированное воздействие ВИМ и РТТ – в 36.

Результаты. После операции у пациентов выявлено улучшение симптомов по шкале MDS-UPDRS-III на 40,1% (30,2; 51,7) без развития ранних и отдалённых серьёзных осложнений. У 18 пациентов наблюдался рецидив тремора (все случаи после ВИМ-таламотомии), 9 из них успешно выполнены повторные воздействия через 9–12 мес после первого лечения. Одновременное воздействие на 2 мишени (ВИМ и РТТ) успешно проведено у 36 пациентов, без серьёзных осложнений. В результате комбинации 2 мишеней безрецидивное течение Д-БП на протяжении года имело место у 89,3% больных, в то время как в подгруппе с абляцией 1 мишени – у 69,7% ($p = 0,039$).

Заключение. Одновременное воздействие на две мишени (ВИМ и РТТ) методом МР-ФУЗ может рассматриваться как один из вариантов лечения симптомов у пациентов с Д-БП при благоприятном профиле безопасности таких вмешательств.

Ключевые слова: фокусированный ультразвук под контролем МРТ; болезнь Паркинсона; ВИМ-таламотомия; паллидоталамотомия; тремор

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 8 от 21.10.2021).

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: Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. Башкирский государственный медицинский университет. E-mail: rezida@galimova.com. Галимова Р.М.

Для цитирования: Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Ахмадеева Г.Н., Набиуллина Д.И., Кашапов Ф.Ф., Сафин Ш.М., Бузаев И.В., Терегулова Д.Р., Сидорова Ю.А., Качемаева О.В. Одновременное воздействие на две мишени методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ при лечении пациентов с дрожательными фенотипами болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(2):5–12.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1085>

Поступила 30.01.2024 / Принята в печать 13.03.2024 / Опубликована 25.06.2024

Simultaneous Dual-Target Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Treatment for Patients with Tremor-Dominant Parkinson's Disease

Rezida M. Galimova^{1,2}, Sergey N. Illarioshkin³, Gulnara N. Akhmadeeva^{1,2}, Dinara I. Nabiullina², Felix F. Kashapov², Shamil M. Safin¹, Igor V. Buzaev^{1,2}, Dinara R. Teregulova², Yulia A. Sidorova², Olga V. Kachemaeva^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

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

³Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) is a new neurosurgical treatment option for tremor-dominant Parkinson's disease (TDPD). Outcomes of ablation with dual targeting of two subcortical nuclei to improve functional treatment results are yet to be explored.

Aim. This study aimed to evaluate the safety and efficacy of MRgFUS with simultaneous unilateral ablation of two cerebral targets in patients with TDPD.

Materials and methods. A total of 82 TDPD patients (20 women, 62 men; median age 65.0 [52.5; 70.0] years) received unilateral MRgFUS, i.e. ventrointermedial (VIM) nucleus thalamotomy and/or pallidothalamotomectomy (PTT). Motor symptoms, including tremor, were assessed using MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (MDS-UPDRS-III). VIM, PTT, and VIM + PTT ablation was received by 34, 12, and 36 patients, respectively.

Results. After surgery, MDS-UPDRS-III score improved by 40.1% (30.2; 51.7) without early or late-onset serious complications. Tremor returned in 18 patients (all after VIM thalamotomy); 9 of them successfully underwent re-treatment 9–12 months after the first procedure. Simultaneous dual-target (VIM + PPT) intervention was successfully received by 36 patients without any serious complications. A total of 89.3% and 69.7% of patients remained relapse-free in the dual-target and single-target groups, respectively ($p = 0.039$).

Conclusion. Simultaneous dual-target (VIM and PTT) MRgFUS showed favorable safety and efficacy profiles and can be considered a symptomatic treatment option for TDPD patients.

Keywords: magnetic resonance-guided focused ultrasound; Parkinson's disease, VIM-thalamotomy; pallidothalamotomectomy; tremor

Ethics approval. All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Bashkir State Medical University, Ufa, Russia (protocol No. 8, October 21, 2021).

Source of funding. The 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: 3, Lenina Str., Ufa, Russia. Bashkir State Medical University. E-mail: rezida@galimova.com. Galimova R.M.

For citation: Galimova R.M., Illarioshkin S.N., Akhmadeeva G.N., Nabiullina D.I., Kashapov F.F., Safin Sh.M., Buzaev I.V., Teregulova D.R., Sidorova Yu.A., Kachemaeva O.V. Simultaneous dual-target magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for patients with tremor-dominant Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):5–12.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1085>

Received 30.01.2024 / Accepted 13.03.2024 / Published 25.06.2024

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространённых прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний. Заболеваемость БП варьирует от 5 до 35 человек на 100 тыс. населения ежегодно [1–4], а в следующие 20 лет ожидается удвоение распространённости БП [5], что приведёт к значительному нарастанию социального и экономического бремени в отсутствие новых эффективных методов лечения [6].

Для симптоматической терапии пациентов с преимущественно дрожательными фенотипами БП (Д-БП) применяется медикаментозная терапия, корригирующая нейротрансмиттерный дисбаланс в мозге. В случаях, если исчерпаны все лекарственные возможности, обычно прибегают к функциональной нейрохирургии с применением глубокой стимуляции мозга (ГСМ) или абляционных стереотаксических вмешательств: радиочастотной абляции, гамма-ножа, фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ) –

МР-ФУЗ [7–14]. Деструктивные операции были ведущим методом лечения симптомов БП с эффективностью 50–80% до широкого внедрения ГСМ [11, 15]. С конца XX в. процедура ГСМ стала ведущим методом нейрохирургического лечения БП [16–18]. «Ренессанс» абляционных методов лечения связан в последние годы с внедрением метода МР-ФУЗ, который с высокой точностью без хирургических разрезов, наркоза, длительной госпитализации и боли позволяет проводить коррекцию симптомов двигательных расстройств [11, 19–21].

Метод МР-ФУЗ базируется на сочетании двух технологий: высокоинтенсивного фокусированного ультразвука и МРТ, применяемых для планирования точки воздействия и проведения термометрии в режиме реального времени. Одно из первых упоминаний об успешном лечении тремора при БП у 27 пациентов методом МР-ФУЗ с воздействием на вентроинтермедиальное ядро (VIM) таламуса приведено А.Е. Bond и соавт. в 2017 г. [22]. Среди работ, в которых проводили анализ отдалённых результатов лечения БП методом МР-ФУЗ, публикация А. Sinai и соавт. отражает самый длительный период наблюдения за 26 пациентами с Д-БП (медиана наблюдения – 36 мес, диапазон – 12–60 мес), подвергнутыми VIM-абляции [23]. В результате лечения достигнуто полное исчезновение тремора у 23 пациентов и его уменьшение на 90% у 3 пациентов. В период наблюдения у 2 пациентов зарегистрирован полный рецидив тремора, у 8 – частичный. Данное исследование продемонстрировало, что одностороннее лечение методом МР-ФУЗ у пациентов с Д-БП с воздействием на VIM-ядро таламуса эффективно, безопасно и обеспечивает долговременный результат. Обоснованием для вмешательства в области VIM-ядра таламуса послужили данные о схождении в данной области нескольких важных трактов (паллидоталамических, церебеллоталамических и вестибулоталамических), направляющихся к премоторной коре, что делает её оптимальным кандидатом для воздействия на тремор [15, 24].

Попытки деструкции методом МР-ФУЗ субталамического ядра (STN) описаны R. Martínez-Fernández и соавт., но анализ результатов показал, что такое вмешательство, по сравнению с воздействием на другие мишени, характеризуется большим числом побочных эффектов (баллизм, хорез, парезы, изменения речи, нарушения ходьбы) при схожей эффективности [25]. Ввиду развития после STN-абляции подобных побочных эффектов (ряд из которых сохранялся до года и более) многие медицинские центры предпочитают воздействовать на VIM-ядро, которое является основной мишенью при лечении эссенциального тремора и стало наиболее часто используемой мишенью с целью воздействия на дрожание при БП.

Недостатком воздействия на VIM-ядро является отсутствие эффекта на гипобрадикинезию и мышечную ригидность [26]. В то же время использование в качестве мишени паллидоталамического тракта (РТТ) в точке соединения полей Фореля Н1 и Н2 позволяет уменьшить тремор, скованность и замедленность в среднем на 70–93%, оставляя при этом таламус интактным [20]. M.N. Gally и соавт. провели анализ результатов паллидотрактомии методом МР-ФУЗ у 51 пациента с поздней стадией Д-БП

и наличием осложнений от приёма препаратов леводопы (дискинезиями и флуктуациями) [27]. Они отметили уменьшение дрожания на 84%, ригидности на 70% и гипокинезии на 73% с практически полным подавлением леводопы-индуцированных дискинезий. Результаты приведённого исследования показывают, что метод МР-ФУЗ с воздействием на РТТ весьма перспективен для лечения Д-БП и осложнений, вызванных приёмом препаратов леводопы.

В настоящее время много работ посвящено применению МР-ФУЗ с абляцией одной мишени, но осущестимостью, безопасностью и эффективностью одновременного воздействия на две мишени в доступной литературе практически не представлены. В единственной работе, опубликованной в 2023 г., описаны 3 пациента с Д-БП, которым этапно проведено лечение методом МР-ФУЗ с абляцией VIM и РТТ [28]. Все пациенты удовлетворительно перенесли два этапа лечения без осложнений.

Цель нашей работы – оценить безопасность и эффективность лечения пациентов с Д-БП методом МР-ФУЗ при одновременном одностороннем воздействии на две церебральные мишени.

Материалы и методы

Лечение с использованием системы МР-ФУЗ («ExAblate 400», «Insightec») проведено 82 пациентам (20 женщин и 62 мужчин) с Д-БП. Медиана возраста пациентов составила 65,0 [52,5; 70,0] лет. Средний возраст мужчин – 64,5 (55,0; 70,5), женщин – 63,0 (61,0; 72,0); по данному показателю статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,95$, метод Вилкоксона). В проспективное исследование включены пациенты, которым с 05.05.2020 по 29.07.2023 методом МР-ФУЗ проведено лечение в Международном медицинском центре им. В.С. Бузаева.

Диагноз устанавливали на основании диагностических критериев БП Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений [29], стадию определяли по функциональной шкале Хен–Яра [30], проводили оценку тяжести заболевания по унифицированной шкале оценки БП Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений, часть III (MDS-UPDRS-III) [31, 32]. У 37 пациентов была установлена стадия 2 по функциональной шкале Хен–Яра, у 28 – стадия 3. Медиана показателей по шкале MDS-UPDRS-III до лечения у пациентов составила 54 (43; 65) балла.

Критерии отбора пациентов для проведения данного нейрохирургического вмешательства:

- идиопатическая форма БП длительностью более 2 лет;
- возраст пациента старше 30 лет;
- сохранение тремора при использовании стандартных препаратов леводопы (в дозе не менее 500 мг) или наличие побочных эффектов при использовании в необходимых дозах;
- появление флуктуаций (феномен включения-выключения), возникновение дискинезий на фоне приёма лекарств;
- интенсивность тремора в покое и/или гипокинезии ≥ 3 –4 баллов;

- отсутствие выраженных когнитивных нарушений – сумма баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций не ниже 20, отсутствие психотических нарушений;
- коэффициент ультразвуковой проницаемости костной ткани $\geq 0,35$;
- отсутствие приёма антикоагулянтов и/или дезагрегантов, отсутствие опухолей и сосудистых мальформаций головного мозга;
- отсутствие противопоказаний к проведению МРТ, таких как клаустрофобия, наличие несовместимых имплантов.

Все пациенты были информированы о возможности проведения ГСМ, но не рассматривали её по нескольким причинам (опасение наличия устройства в головном мозге; сложности с доступом к медицинским центрам, которые проводят подбор параметров ГСМ ввиду отдалённости проживания и др.). Всем пациентам дополнительно в период отбора на лечение методом МР-ФУЗ проводили МРТ головного мозга в режиме импульсной последовательности, взвешенной по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN), что имеет определённое диагностическое значение при БП [33, 34].

Детальное все этапы МР-ФУЗ описаны нами ранее [12]. Во всех случаях проведено одностороннее вмешательство, выбор стороны воздействия проводился коллегиально с пациентом и его близкими, исходя из выраженности симптомов или доминантности конечности. Медиана коэффициента ультразвуковой проводимости составила 0,48 (0,41; 0,58), медиана продолжительности лечения – 97,2 (73,6; 126,4) мин, медиана количества соникаций (ультразвуковых воздействий) – 11 (9,5; 13,0).

Для лечения методом МР-ФУЗ были выбраны две мишени: VIM и РТТ. Только VIM-ядро использовалось у первых пациентов ввиду более раннего (с 2018 г.) одобрения данной мишени [12]. После разрешения к проведению деструкции РТТ (в ноябре 2021 г.) мишени выбирались у каждого пациента в соответствии с индивидуальным клиническим состоянием (наличием выраженной мышечной ригидности, гипокинезии, инвалидизирующего тремора) [35]. Из 82 оперированных пациентов воздействие на VIM осуществлено в 34 случаях, на РТТ – в 12, комбинация VIM + РТТ – в 36. Воздействие слева было проведено у 51 пациента, справа – у 31.

После лечения всех пациентов продолжали наблюдать по утверждённому протоколу с проведением клинико-неврологического обследования и МРТ головного мозга через 1, 3, 6 и 12 мес.

Статистический анализ проводили на платформе x86_64-apple-darwin17.0 под macOS Monterey v. 12.0.1 в пакете программного обеспечения R v. 4.2.1, распространяемого по открытой лицензии. Непрерывные числовые переменные проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. При относительно небольшом числе наблюдений, отсутствии нормального распределения величин использовали непараметрические методы. Сравнения зависимых проводили в парном

тесте Вилкоксона, независимых групп – в тесте Вилкоксона. При наличии более двух групп использовали метод сравнения Крускала–Уоллиса. Проводили корреляционный анализ по Спирману. Для визуального анализа материала строили графики, используя встроенные в R функции. Анализ сроков возврата симптомов оценивали методами анализа выживаемости Каплана–Мейера с использованием пакетов survival v. 0.4.9 и survminer v. 0.4.9.

Результаты

Положительный ответ на проведённое методом МР-ФУЗ лечение был достигнут у всех пациентов с Д-БП при анализе результатов по шкале MDS-UPDRS-III. Медиана по данной шкале до операции составила 54 (43; 65) балла, после операции – 31 (24; 39), $p < 0,00001$ (рис. 1). Статистически значимых различий в результатах лечения между мужчинами и женщинами не установлено ($p = 0,68$).

Оценка результатов лечения МР-ФУЗ в зависимости от мишени воздействия (рис. 2) показала, что достигнутое улучшение было более отчётливым при использовании РТТ и комбинации мишеней VIM + РТТ ($p < 0,001$, метод Крускала–Уоллиса). В группе пациентов с абляцией только VIM-ядра улучшение составило 32,0% (24,5; 40,2), при комбинированной абляции VIM и РТТ – 50,0% (40,3; 57,5), а в группе с изолированной абляцией РТТ – 40,1% (37,2; 58,7), различия статистически значимы ($p < 0,001$, метод Крускала–Уоллиса). Комбинацию мишеней проводили у пациентов в случае сохранения дрожания после формирования достаточного очага в проекции РТТ. На рис. 3 представлена МРТ пациента с Д-БП после лечения посредством МР-ФУЗ с воздействием на РТТ и VIM.

При сравнении достигнутого улучшения (в процентах от исходного значения суммы баллов по шкале MDS-UPDRS-III) у пациентов с изолированной абляцией РТТ и VIM были выявлены статистически значимые различия

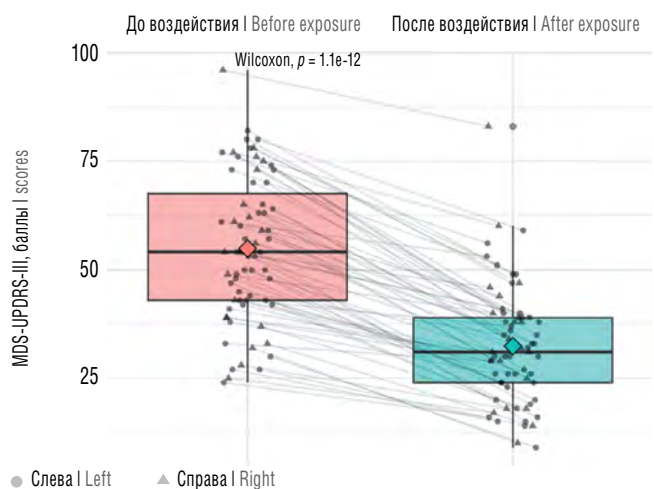


Рис. 1. Результаты лечения Д-БП (балльные значения показателей) с применением метода МР-ФУЗ. * $p < 0,00001$, тест Вилкоксона.

Fig. 1. MRgFUS treatment response (scores) in TDPD patients. * $p < 0.00001$, Wilcoxon's test.

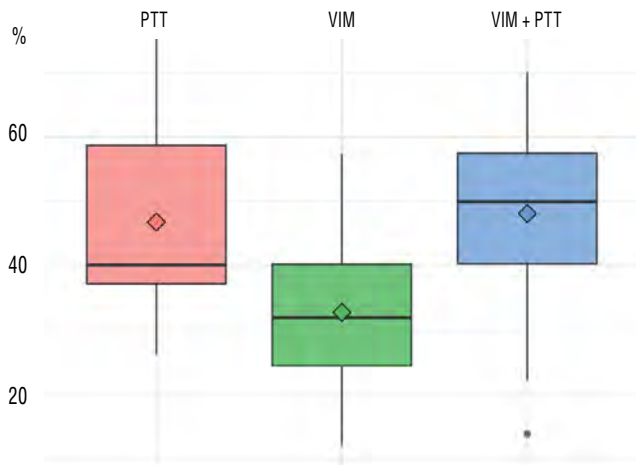


Рис. 2. Улучшение, достигнутое у пациентов с Д-БП после МР-ФУЗ (MDS-UPDRS, часть III), % от исходного уровня в зависимости от мишени.

* $p < 0,001$, метод Крускала–Уоллиса.

Fig. 2. Percentage improvement achieved in TDPD patients after MRgFUS (MDS-UPDRS, part III) vs. baseline by different targets.

* $p < 0,001$, Kruskal–Wallis method.

($p = 0,000024$, тест Вилкоксона). В то же время между группами, получившими абляцию РТТ + VIM и изолированное воздействие на РТТ, статистически значимых различий не установлено ($p = 0,9245$). Медиана улучшения по шкале MDS-UPDRS-III у пациентов с воздействием на РТТ составила 47,9% (38,8; 57,6), а у пациентов без воздействия на РТТ – 32,0% (24,2; 40,2). В абсолютных значениях

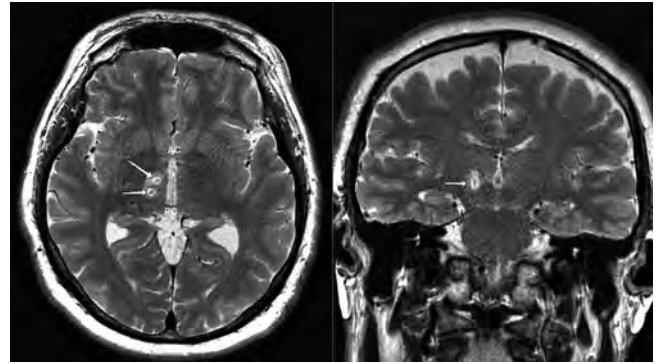


Рис. 3. МРТ пациента через 2 ч после одновременной абляции РТТ + VIM справа (аксиальная и коронарная проекции). Очаги абляции указаны стрелками.

Fig. 3. Patient's MRI scan 2 h after simultaneous right-sided PTT + VIM ablation (axial and coronary planes).

Ablation lesions are shown with arrows.

медиана улучшения по шкале MDS-UPDRS-III у пациентов с воздействием на РТТ составила 29 (21; 34) баллов, а без РТТ-мишени – 13,5 (10,2; 21,0) балла ($p < 0,0001$, тест Вилкоксона).

У 73 пациентов лечение методом МР-ФУЗ прошло без побочных эффектов. Во время самой процедуры у нескольких пациентов появились осложнения, связанные с техническими особенностями проведения: головная боль ($n = 4$), в одном случае послужившая причиной раннего завершения манипуляции; повышение артериального давления ($n = 5$); временное угнетение сознания

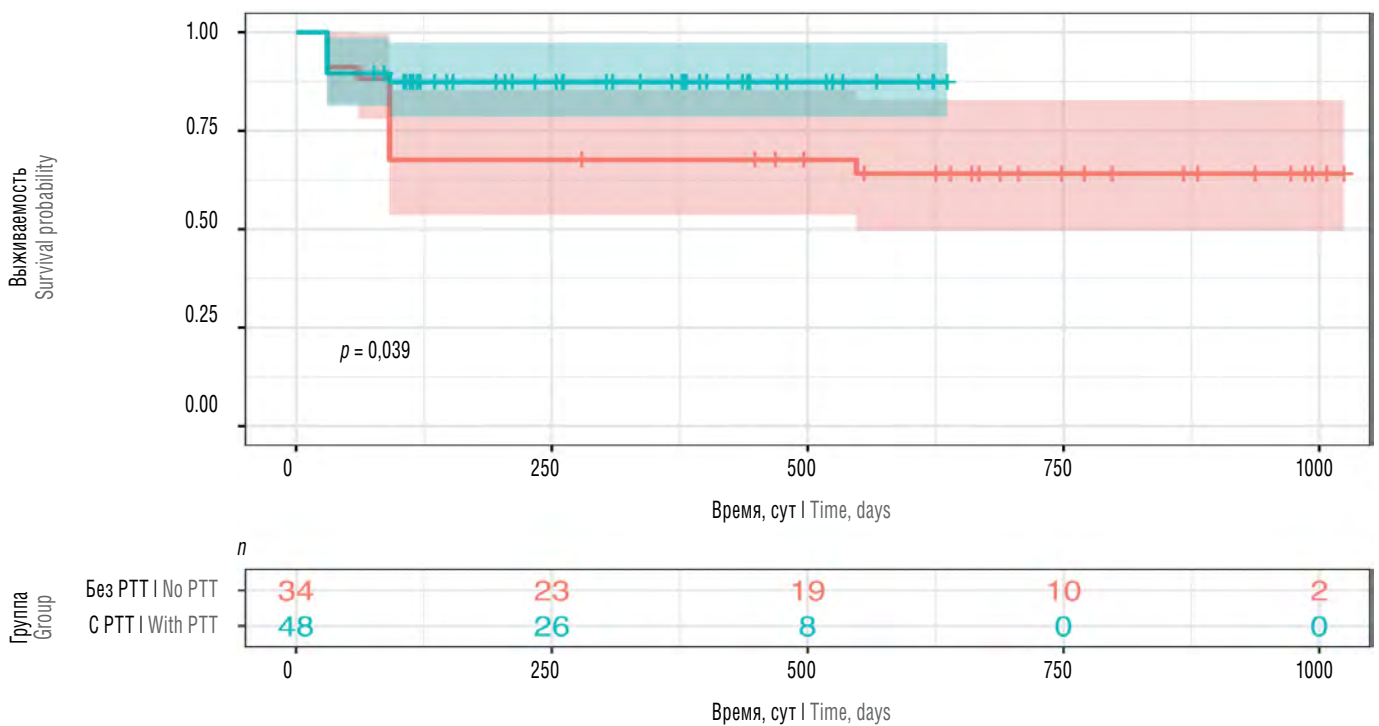


Рис. 4. График кривых Каплана–Майера – рецидив симптомов в зависимости от использования РТТ в качестве мишени.

Fig. 4. Kaplan–Meier curve for symptom return depending on PTT targeting.

до оглушения ($n = 1$); артериальная гипотензия в ответ на введение препарата в процессе установки стереотаксической рамы ($n = 2$). Все перечисленные осложнения после завершения лечения не определялись.

Ряд осложнений наблюдали в раннем периоде после завершения МР-ФУЗ вследствие развития отёка в проекции точки воздействия: апраксия в 1-й месяц возникла у 6 пациентов из 48 в группе РТТ и у 2 из 34 – в группе без РТТ-абляции ($p = 0,32$, метод χ^2): у 2 пациентов была дизартрия, у 1 – заторможенность речи, у 1 – онемение кончика языка. Большинство этих симптомов уменьшились к 6 мес наблюдения. Через 1 год после операции апраксия сохранялась у 2 пациентов в группе РТТ и у 2 – в группе без РТТ-абляции.

Медиана продолжительности наблюдения за пациентами с Д-БП после лечения с применением МР-ФУЗ составила 376 дней (107,5; 612). Рецидив тремора (выраженного в меньшей степени по сравнению с гиперкинезом до операции) имел место у 18 пациентов: в группе с РТТ-абляцией – у 5, в группе без РТТ-абляции – у 13. Девяти пациентам (2 женщины и 7 мужчин, медиана возраста 63 (41; 69) года) из 18 лечение было проведено повторно. Все 9 пациентов были из группы без РТТ-абляции (после изолированного воздействия на VIM-ядро). Во время повторного лечения 5 пациентам проведено воздействие на РТТ, 3 – повторная абляция VIM-ядра, 1 – абляция РТТ + VIM. В итоге у всех пациентов достигнут удовлетворительный результат без возврата дрожания на протяжении всего периода дальнейшего наблюдения. У остальных 9 пациентов с рецидивом тремора симптомы были не столь значимыми, чтобы установить показания для повторного лечения, и они были оставлены под наблюдением.

Нами проведён анализ отдалённых результатов после применения МР-ФУЗ у мужчин и женщин, при этом значимых различий по полу не выявлено ($p = 0,64$, метод Каплана–Мейера). Оценка отсроченных итогов лечения у пациентов с Д-БП с использованием комбинации мишеней и изолированных мишеней выявила статистически значимо лучшие отдалённые результаты при проведении одновременного воздействия на РТТ + VIM ($p = 0,039$, рис. 4).

Обсуждение

Лечение пациентов с Д-БП представляет собой большую проблему [1–3, 35]. Со временем эффективность консервативной терапии различными группами препаратов снижается, что осложняется развитием стойких побочных эффектов [2, 8]. ГСМ является лучшим вариантом лечения на данный момент, приводящим к зна-

чительному уменьшению тремора и других симптомов БП [10, 16–18]. Однако ограничениями ГСМ являются его инвазивность, сложность, имплантация устройства в организм, недостаточная доступность и необходимость постоянного наблюдения в крупных специализированных медицинских центрах с целью контроля над параметрами генератора.

Метод МР-ФУЗ в последние годы активно используется для лечения симптомов преимущественно дрожательных фенотипов БП [12]. Мы представили собственный положительный опыт лечения пациентов с Д-БП методом МР-ФУЗ у 82 пациентов со средним периодом наблюдения более 1 года, достигнутым уменьшением выраженности симптомов по шкале MDS-UPDRS-III на 40,1%, без развития серьёзных ранних и отдалённых осложнений. Уникальным при этом является наш опыт одновременного воздействия на две мишени: VIM и РТТ. У 18 пациентов наблюдался рецидив тремора (все случаи после абляции VIM-ядра), 9 из которых успешно выполнены повторные воздействия через 6–9 мес после первого воздействия.

Тщательный анализ случаев возврата тремора после МР-ФУЗ с оценкой результатов лечения в других центрах позволил нам внедрить в практику операцию РТТ методом МР-ФУЗ (после её одобрения к использованию в 2021 г.) у данной категории пациентов. По нашим данным, проведение ультразвуковой абляции РТТ при Д-БП приводит к более выраженному улучшению по сравнению со стандартной абляцией VIM-ядра при оценке как ближайших, так и отдалённых результатов, что согласуется с результатами других авторов [27]. Описанный нами опыт проведения одномоментного лечения методом МР-ФУЗ с воздействием на две мишени (VIM и РТТ) является мировым приоритетом, поскольку нами не найдены ранее опубликованные работы на эту тему, кроме 3 случаев этапного лечения [28].

В целом анализ ранних и отдалённых результатов лечения методом МР-ФУЗ показывает, что полученные нами данные сопоставимы с данными зарубежных исследований с точки зрения оценки эффективности и безопасности [19–23, 27, 28]. По нашему мнению, одновременное одностороннее воздействие методом МР-ФУЗ может рассматриваться как эффективный метод коррекции симптомов Д-БП, резистентных к фармакологическим препаратам. Для окончательного решения о включении метода в список рекомендуемых при БП, определения точных критериев отбора пациентов, понимания размаха variability исходов, оценки возможности проведения двусторонних вмешательств требуются отдельные многоцентровые исследования на больших когортах пациентов.

Список источников / References

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.; 2011.
Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Trembling hyperkineses. Guide for doctors. Moscow; 2011.
2. Богданов Р.Р., Богданов А.Р., Котов С.В. Тактика ведения пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона. *Доктор.Ру*. 2012;(5):15–21.

Bogdanov R.R., Bogdanov A.R., Kotov S.V. Early Parkinson's disease: approaches to patient management. *Doctor.ru*. 2012;(5):15–21.
3. Левин О.С., Иллариошкин С.Н., Артемьев Д.В. Диагностика болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин С.Н., Левин О.С. (ред.) Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. М.; 2017:34–98.
Levin O.S., Illarioshkin S.N., Artemiev D.B. Diagnosis of Parkinson's disease.

- In: Illarionov S.N., Levin O.S. (eds.). Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. Moscow; 2017:34–98.
4. Simon D.K., Tanner C.M., Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin. Geriatr. Med.* 2020;36(1):1–12. DOI: 10.1016/j.cger.2019.08.002
 5. Dorsey E.R., Sherer T., Okun M.S., Bloem B.R. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J. Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):3–8. DOI: 10.3233/JPD-181474
 6. Kaltenboeck A., Johnson S.J., Davis M.R. Direct costs and survival of medicare beneficiaries with early and advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18(4):321–326. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.015
 7. Иванов П.И., Зубаткина И.С., Бутовская Д.А., Кожокар Т.И. Радиохирургическое лечение резистентного к медикаментозной терапии тремора при болезни Паркинсона. *Нейрохирургия.* 2021;23(1):16–25.
 8. Ivanov P.I., Zubatkina I.S., Butovskaya D.A., Kozhokar T.I. Radiosurgical treatment of medically refractory Parkinson's tremor. *Russian journal of neurosurgery.* 2021;23(1):16–25. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-16-25
 9. Иллариошкин С.Н. Современные подходы к лечению болезни Паркинсона. *Нервные болезни.* 2004;(4):14–21.
 10. Illarionov S.N. Modern approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Nervous diseases.* 2004;(4):14–21.
 11. Kostjuk K., Lomadze V., Vasylyv N. Stereotactic thalamotomy and contralateral subthalamotomy in treatment of Parkinson's disease. *Georgian Med. News.* 2017;(272):12–17.
 12. Гуца А.О., Тюрников В.М., Кашеев А.А. Современные возможности хирургической нейромодуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(5S):32–37.
 13. Gushcha A.O., Tyurnikov V.M., Kashcheev A.A. Modern aspects of surgical neuromodulation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018;12(5S):32–37. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.4
 14. Холявин А.И., Аничков А.Д., Шамрей В.К. Функциональная нейрохирургия в лечении нервных и психических заболеваний. СПб; 2018.
 15. Kholiyav A.I., Anichkov A.D., Shamrey V.K. *Functional neurosurgery in the treatment of nervous and mental diseases.* St. Petersburg; 2018.
 16. Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н. и др. Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022;16(2):5–14.
 17. Galimova R.M., Nabiullina D.I., Illarionov S.N. et al. First use of MRI-guided focused ultrasound to treat patients with essential tremor in Russia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(2):5–14. DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.1>
 18. Christian E., Yu C., Apuzzo M.L. Focused ultrasound: relevant history and prospects for the addition of mechanical energy to the neurosurgical armamentarium. *World Neurosurg.* 2014;82(3-4):354–365.
 19. Dobrakowski P.P., Machowska-Majchrzak A.K., Labuz-Rozszak B. MR-guided focused ultrasound: a new generation treatment of Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain. *Interv. Neuroradiol.* 2014;20(3):275–282.
 20. Ohye C., Hirai T., Miyazaki M. Vim thalamotomy for the treatment of various kinds of tremor. *Appl. Neurophysiol.* 1982;45(3):275–280.
 21. Гамалея А.А., Томский А.А., Поддубская А.А. и др. Эффективность двусторонней электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара в лечении сегментарной и генерализованной форм дистонии. *Медицинский алфавит.* 2017;1(2):47–55.
 22. Gamaleya A.A., Tomsky A.A., Poddubskaya A.A. et al. Efficacy of bilateral pallidal deep brain stimulation in treatment of patients with segmental and generalized dystonia. *Medical alphabet.* 2017;1(2):47–55.
 23. Хабарова Е.А., Пилипенко П.И., Денисова Н.П., Ефремов Ф.А. Сравнительная эффективность нейростимуляции субталамического ядра и стереотаксических деструктивных вмешательств на подкорковых структурах головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона. *Нервные болезни.* 2023;(2):12–18.
 24. Khabarova E.A., Pilipenko P.I., Denisova N.P., Efremov F.A. Comparative efficacy of deep brain stimulation of subthalamic nucleus and stereotactic destruction of subcortical brain structures in patients with Parkinson's disease. *Nervous diseases.* 2023;(2):12–18.
 25. Томский А.А., Бриль Е.В., Гамалея А.А. и др. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019;13(4):10–15.
 26. Tomskiy A.A., Bril' E.V., Gamaleya A.A., Fedorova N.V., Levin O.S. Functional neurosurgery in Parkinson's disease in Russia. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2019;13(4):10–15. DOI: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.4.2>
 27. Fasano A., De Vloo P., Llinas M. et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy in Parkinson tremor: reoperation after benefit decay. *Mov. Disord.* 2018;33(5):848–849. DOI: 10.1002/mds.27348
 28. Gallyay M.N., Moser D., Magara A.E. et al. Bilateral MR-guided focused ultrasound pallidothalamic tractotomy for Parkinson's disease with 1-year follow up. *Front. Neurol.* 2021;12:601153. DOI: 10.3389/fneur.2021.601153
 29. Sperling S.A., Shah B.B., Barrett M.J. Focused ultrasound thalamotomy in Parkinson disease: nonmotor outcomes and quality of life. *Neurology.* 2018;91(14):e1275–e1284. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006279
 30. Bond A.E., Shah B.B., Huss D.S. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1412–1418.
 31. Sinai A., Nassar M., Sprecher E. Focused ultrasound thalamotomy in tremor dominant Parkinson's disease: long-term results. *J. Parkinsons Dis.* 2022;12(1):199–206. DOI: 10.3233/JPD-212810
 32. Milosevic L., Kalia S.K., Hodaie M. et al. Physiological mechanisms of thalamic ventral intermediate nucleus stimulation for tremor suppression. *Brain.* 2018;141(7):2142–2155. DOI: 10.1093/brain/awy139
 33. Martínez-Fernández R., Máñez-Miró J.U., Rodríguez-Rojas R. et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(26):2501–2513. DOI: 10.1056/NEJMoa2016311
 34. Speelman J.D., Schuurman R., de Bie R.M. et al. Stereotactic neurosurgery for tremor. *Mov. Disord.* 2002;17(Suppl. 3):84–88. DOI: 10.1002/mds.10147
 35. Gallyay M.N., Moser D., Rossi F. et al. MRgFUS pallidothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant Parkinson's disease in 51 consecutive patients: single center experience. *Front. Surg.* 2020;6:76. DOI: 10.3389/fsurg.2019.00076
 36. Jui-Cheng C., Ming-Kuei L., Chun-Ming C., Chon-Haw T. Stepwise dual-target magnetic resonance-guided focused ultrasound in tremor-dominant Parkinson disease: a feasibility study. *World Neurosurg.* 2023;171:e464–e470. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.12.049
 37. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013;20(1):16–34.
 38. Bhidayasiri R. Parkinson's disease: Hoehn and Yahr scale. In: Bhidayasiri R., Tarsy D. *Movement disorders: a Video Atlas.* Springer; 2012.
 39. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov. Disord.* 2003;18(7):738–750. DOI: 10.1002/mds.10473
 40. Смоленцева И.Г., Амосова Н.А. Применение международной классификации функционирования в реабилитации при болезни Паркинсона. *Кремлевская медицина.* 2018;(3):49–54.
 41. Smolentseva I.G., Amosova N.A. The application of the International Classification of Functioning, Disability and Health in the rehabilitation of Parkinson's disease. *Kremlin medicine.* 2018;(3):49–54.
 42. Иллариошкин С.Н., Коновалов Р.Н., Федотова Е.Ю., Москаленко А.Н. Новые МРТ-методики в диагностике болезни Паркинсона: оценка нигральной дегенерации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии;* 2019;13(4):77–84.
 43. Illarionov S.N., Kononov R.N., Fedotova E.Yu., Moskalenko A.N. New MRI diagnostic methods in Parkinson's disease: evaluating nigral degeneration. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2019;13(4):77–84. DOI: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.4.10>
 44. Богданов Р.Р., Мананникова Е.И., Абраменко А.С. и др. Визуализация дофаминергических структур среднего мозга при болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(3):31–36.
 45. Bogdanov R.R., Manannikova E.I., Abramenko A.S. et al. Visualization of dopaminergic midbrain structures in Parkinson's disease. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2013;7(3):31–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic229>
 46. Tzu-Hsiang K., Yu-Hsuan L., Lung C. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for Parkinson's disease: a mini-review and comparison between deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2023;111:105431.

Информация об авторах

Галимова Резида Маратовна – к.м.н., ассистент каф. нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия; генеральный директор Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2758-0351>

Иллариошкин Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, акад. РАН, зам. директора по научной работе, директор Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>
Ахмадеева Гульнара Наилевна – к.м.н., ассистент каф. неврологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия; врач-невролог, паркинсонолог Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5516-0587>

Кашапов Феликс Фаритович – врач-невролог Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3355-4096>

Набиуллина Динара Ильизовна – врач-невролог Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2570-3709>

Сафин Шамиль Махмудович – д.м.н., доцент, зав. каф. нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия; зав. отд. нейрохирургии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0100-6100>

Бузаев Игорь Вячеславович – д.м.н., профессор каф. госпитальной хирургии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия; директор по развитию Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0511-9345>

Терегулова Динара Равильевна – к.м.н., врач-невролог Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6283-3735>

Сидорова Юлия Александровна – врач-невролог Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0992-0239>

Качемаева Ольга Валерьевна – к.м.н., доцент каф. неврологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия; врач-невролог Клиники интеллектуальной нейрохирургии, Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9949-9582>

Вклад авторов: *Галимова Р.М.* – создание концепции и дизайна исследования, курирование данных, руководство научно-исследовательской группой, написание текста статьи; *Иллариошкин С.Н.* – участие в разработке концепции и дизайна исследования, обсуждение результатов исследования, редактирование текста рукописи; *Ахмадеева Г.Н.* – сбор данных и доказательной базы исследования, участие в разработке концепции и дизайна исследования; *Набиуллина Д.И.* – участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор данных и доказательной базы исследования; *Кашапов Ф.Ф.* – анализ данных исследования; *Сафин Ш.М.* – обсуждение результатов исследования, руководство научно-исследовательской группой, редактирование текста рукописи; *Бузаев И.В.* – анализ данных исследования, проведение статистической обработки, редактирование текста рукописи; *Терегулова Д.Р.* – анализ данных исследования; *Сидорова Ю.А.* – первичная обработка доказательной базы исследования; *Качемаева О.В.* – анализ данных исследования. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

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

Sergey N. Illarionov – D. Sci. (Med.), Prof., RAS Full Member, Director, Brain Institute, Deputy director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

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

Felix F. Kashapov – neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3355-4096>

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

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

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

Dinara R. Teregulova – Cand. Sci. (Med.), neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6283-3735>

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

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

Author contribution: *Galimova R.M.* – the concept and design of the study, data curation, project administration, writing the text of the article; *Illarionov S.N.* – the concept and design of the study, discussion of results of the study, edition of the article; *Akhmadeeva G.N.* – data and evidence base acquisition, participation in the development of concept and design of the study; *Nabiullina D.I.* – participation in development of concept and design of the study, data and evidence base acquisition; *Kashapov F.F.* – data analysis; *Safin S.M.* – discussion of results of the study, project administration, edition of the article; *Buzaev I.V.* – data analysis, statistical analysis of data, edition of the article; *Teregulova D.R.* – data analysis; *Sidorova Yu.A.* – primary processing the base of the study; *Kachemaeva O.V.* – data analysis. 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.



Фенотипы COVID-19-ассоциированной дисавтономии у пациентов, нуждающихся в проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации

Г.Е. Савков¹, С.С. Петриков¹, Н.В. Рыбалко¹, Л.Т. Хамидова¹, О.Ю. Маркатюк¹,
К.В. Киселев², Д.А. Лебедев¹, Ю.Н. Врабий¹, Н.Э. Альтшулер³, К.А. Попугаев¹

¹Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

²Информационно-аналитический центр в сфере здравоохранения, Москва, Россия;

³Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. При проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (вв-ЭКМО) у пациентов с новой корона-вирусной инфекцией (COVID-19) типичны гемодинамические нарушения разной степени тяжести. Тахикардия, увеличение сердечного выброса или артериальная гипотензия влияют на эффективность вв-ЭКМО. Одной из возможных причин нарушений гемодинамики, приводящих к неэффективности вв-ЭКМО, может стать дисавтономия (ДА) – дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Ранее описано развитие ДА при различных критических состояниях. При COVID-19 также развивается ДА (COVID-19-ДА), но объектом исследований, её изучавших, были исключительно стабильные, нерезанимационные пациенты. Представленное исследование посвящено проблеме COVID-19-ДА у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, требующем проведения вв-ЭКМО.

Цель исследования – определение фенотипов COVID-19-ДА, их влияния на эффективность вв-ЭКМО и исходы заболевания.

Материалы и методы. В исследование вошли 20 пациентов: 12 (60%) женщин, 8 (40%) мужчин. Средний возраст – 55 лет. Пациентам проводили суточное холтеровское мониторирование с оценкой спектральных параметров variability сердечного ритма: низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) компонентов записи, отношения LF/HF на 1, 3, 5-е сутки проведения вв-ЭКМО. Критерием COVID-19-ДА являлось снижение LF/HF менее 2,28 или повышение LF/HF более 6,94. Критерием преобладающего тонуса симпатического отдела ВНС являлось увеличение LF/HF более 6,94, парасимпатического – снижение LF/HF менее 2,28. Критерием пониженного тонуса симпатического отдела ВНС являлось снижение LF менее 15%, повышенного – увеличение LF более 40%. Критерием пониженного тонуса парасимпатического отдела ВНС являлось снижение HF менее 15%, повышенного – увеличение HF более 25%. Используемые критерии были основаны на результатах ранее проведённых работ.

У пациентов фиксировали факт отлучения от вв-ЭКМО, длительность респираторной терапии и вв-ЭКМО, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и срок госпитализации, исходы заболевания.

Результаты. COVID-19-ДА была диагностирована во всех наблюдениях. Медиана LF/HF составила 0,1. Параметры variability сердечного ритма достоверно изменялись в динамике: на 5-е сут вв-ЭКМО достоверно снижались параметры LF и HF. В зависимости от тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС пациенты были разделены на три группы: 1-я (n = 4; 20%) – фенотип с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; 2-я (n = 14; 70%) – фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; 3-я (n = 2; 10%) – фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС (эта группа была исключена из дальнейшей статистической обработки, поскольку являлась малочисленной). Во 2-й группе средняя частота сердечных сокращений была достоверно выше по сравнению с 1-й группой. В 1-й группе отлучение от вв-ЭКМО было успешно в 50% случаев, тогда как во 2-й – в 7,2% (p = 0,04).

Выводы. При проведении вв-ЭКМО у пациентов с COVID-19 необходим продлённый мониторинг ДА для определения её фенотипа. Наличие тахикардии у пациентов с COVID-19 при проведении вв-ЭКМО не исключает наличия дисбаланса ВНС с существенным преобладанием тонуса парасимпатического отдела ВНС над симпатическим. Именно такой фенотип COVID-19-ДА достоверно ассоциирован с развитием неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: COVID-19; новая коронавирусная инфекция; дисавтономия; вегетативная нервная система; экстракорпоральная мембранная оксигенация

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (протокол № 11-22 от 21.11.2022).

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: 129010, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3. НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. E-mail: german.doctor@mail.ru. Савков Г.Е.

Для цитирования: Савков Г.Е., Петриков С.С., Рыбалко Н.В., Хамидова Л.Т., Маркатюк О.Ю., Киселев К.В., Лебедев Д.А., Врабий Ю.Н., Альтшулер Н.Э., Попугаев К.А. Фенотипы COVID-19-ассоциированной дисавтономии у пациентов, нуждающихся в проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):13–23.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1017>

Поступила 07.08.2023 / Принята в печать 31.08.2023 / Опубликовано 25.06.2024

Phenotypes of COVID-19-Associated Dysautonomia in Patients Requiring Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation

German E. Savkov¹, Sergey S. Petrikov¹, Natalia V. Rybalko¹, Layla T. Khamidova¹, Olga U. Markatuk¹, Kirill V. Kiselev², Dmitriy A. Lebedev¹, Yulia N. Vrabiy¹, Natavan E. Altschuler³, Konstantin A. Popugaev¹

¹*Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;*

²*Moscow Information and Analytical Center in Healthcare, Moscow, Russia;*

³*Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia*

Abstract

Background. Patients with novel coronavirus infection (COVID-19) receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) are typically prone to hemodynamic disorders of various severity. Tachycardia, increased cardiac output, or arterial hypotension affect the effectiveness of VV-ECMO. One of the possible causes of hemodynamic disorders leading to ineffective VV-ECMO may be dysautonomia (DA), which refers to an imbalance of sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system (ANS). The development of DA in various critical conditions was described previously. Dysautonomia also develops in COVID-19 (COVID-19-associated DA), but it was studied only in stable non-ICU patients. The presented study focuses on COVID-19-associated DA in critical COVID-19 patients requiring VV-ECMO support.

The study was aimed at determining COVID-19-associated DA phenotypes, their impact on VV-ECMO effectiveness and disease outcomes.

Materials and methods. The study included 20 patients: 12 (60%) females, 8 (40%) males. The patients had an average age of 55 years. All the patients underwent 24-hour Holter monitoring with spectral analysis of heart rate variability (HRV) assessing low-frequency component of the spectrum (LF), the high-frequency component of the spectrum (HF), the LF/HF ratio on days 1, 3, and 5 of VV-ECMO. Diagnostic criteria for COVID-19-associated DA was a decrease in LF/HF < 2.28 or an increase in LF/HF > 6.94. The diagnostic criteria of predominant tone of sympathetic nervous system (sympathetic tone) was an increase in LF/HF > 6.94, while a decrease in LF/HF < 2.28 indicated predominant parasympathetic tone. Low sympathetic tone was determined by a decrease in LF < 15%, and an increase in LF > 40%. Low parasympathetic tone was determined by a decrease in HF < 15%, and an increase in HF > 25%. The criteria used were based on the results of previous studies.

The following parameters were registered in the study population: VV-ECMO weaning, duration of respiratory and VV-ECMO support, length of stay in the intensive care unit (ICU) and in hospital, and disease outcomes.

Results. COVID-19-associated DA was diagnosed in all the patients. LF/HF median value was 0.1. HRV spectrum parameters changed significantly over time: on day 5 of VV-ECMO support LF and HF values significantly decreased. The patients were divided into three groups according to the DA phenotype: group 1 (n = 4 [20%]) with normal sympathetic tone and high parasympathetic tone (nShP phenotype); group 2 (n = 14 [70%]) with low sympathetic tone and high parasympathetic tone (lShP phenotype); group 3 (n = 2 [10%]) with low sympathetic tone and normal parasympathetic tone (lSnP phenotype). The latter group was excluded from further statistical analysis due to the small sample size. In group 2, the mean HR was significantly higher compared with group 1. In group 1, VV-ECMO weaning was successful in 50% of cases, whereas in group 2 it was successful in 7.2% (p = 0.04).

Conclusions. To determine a dysautonomia phenotype, it is necessary to continuously monitor DA status in COVID-19 patients during VV-ECMO. Tachycardia in COVID-19 patients during VV-ECMO does not exclude the ANS imbalance with a significant predominance of parasympathetic tone over the sympathetic tone. It is this COVID-19-associated DA phenotype that is significantly associated with the unfavorable outcomes.

Keywords: COVID-19; novel coronavirus infection; dysautonomia; autonomic nervous system; extracorporeal membrane oxygenation

Ethics approval. All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine (Protocol No. 11-22, dated 21 November 2022).

Source of funding. The 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: 3 Bolshaya Sukharevskaya Sqr., Moscow, Russia, 129010. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: german.doctor@mail.ru. Savkov G.E.

For citation: Savkov G.E., Petrikov S.S., Rybalko N.V., Khamidova L.T., Markatuk O.U., Kiselev K.V., Lebedev D.A., Vrabiy Yu.N., Altschuler N.E., Popugaev K.A. Phenotypes of COVID-19-associated dysautonomia in patients requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):13–23. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1017>

Received 07.08.2023 / Accepted 31.08.2023 / Published 25.06.2024

Введение

Вирусная пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у 8–15% пациентов [1]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, при развитии у пациента с COVID-19 ОРДС, приводящего к прогрессирующим рефрактерным нарушениям газообмена, несмотря на использование протективной искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), адекватной седации и миорелаксации, а также позиционирования, необходимо инициировать процедуру вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (вв-ЭКМО) [2].

Для пациентов с COVID-19 и потребностью в проведении вв-ЭКМО характерны нарушения гемодинамики разной степени тяжести в виде гипо- и гипертензии, рефрактерной тахикардии, которые способны влиять на эффективность процедуры вв-ЭКМО, вызывая несоответствие собственного и искусственного минутного объёма кровообращения [3, 4]. Причиной нарушения гемодинамики у таких пациентов может стать дисавтономия (ДА) – дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [5]. ДА развивается у пациентов в критических состояниях, вызванных большим спектром заболеваний. У пациентов с COVID-19 также описана ДА (COVID-19-ДА) [6–8]. Объектом опубликованных ранее работ, посвящённых COVID-19-ДА, чаще являются стабильные, нерезанимационные пациенты. В литературе нам не удалось найти исследований, посвящённых изучению COVID-19-ДА у реанимационных пациентов, находящихся в критических состояниях с необходимостью проведения вв-ЭКМО. Наше исследование посвящено именно этой проблеме.

Цель исследования – определение фенотипов COVID-19-ДА, их влияния на эффективность вв-ЭКМО и исходы заболевания.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- подтверждённый диагноз COVID-19;
- ОРДС с рефрактерными нарушениями газообмена;
- необходимость проведения вв-ЭКМО.

Критерии исключения:

- угнетение уровня бодрствования до атонической комы;
- наличие постоянной или пароксизмальной формы фибрилляции/трепетания предсердий;
- наличие синоатриальных блокад, синдрома слабости синусового узла, атриовентрикулярных блокад;
- наличие желудочковой экстрасистолии высоких градаций по Лауну (IVa, IVб, V);
- наличие искусственного водителя ритма;
- наличие ДА, диагностированной до развития COVID-19.

Всем пациентам обеспечивали весь спектр необходимой медицинской помощи, утверждённой актуальными на момент лечения временными методическими рекомендациями Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [9].

Пациентам при поступлении выполняли компьютерную томографию (КТ) лёгких на томографе «Aquilion Prime» («Toshiba») с последующей оценкой степени лёгочного повреждения. При развитии дыхательной дисфункции пациентам проводили респираторную поддержку аппаратом ИВЛ «SV300» («Mindray»), включавшую неинвазивную (НИВЛ: высокопоточная оксигенотерапия, масочная вентиляция) и инвазивную ИВЛ. С целью седации и миорелаксации по показаниям пациентам проводили продлённую внутривенную инфузию пропофола в дозе 4–12 мг/кг в час и рокурония бромида в дозе 0,3–0,6 мг/кг в час. При подозрении на развитие COVID-19-ДА начинали внутривенное или энтеральное введение β-блокаторов (эсмолол, метопролол в соответствующих дозах) и внутривенную инфузию α-симпатомиметика центрального механизма действия дексмететомидина (ДММ) в дозе 0,7–1,4 мкг/кг в час. Такая терапия была предложена А. Rudiger и соавт. для коррекции ДА при сепсисе и получила название декатехоламинизации [20]. Сократительную способность миокарда и волемический статус оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «MyLab 70» (« Esaote »).

Показания к вв-ЭКМО [10]:

- соотношение парциального давления кислорода артериальной крови и фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (P/f) < 150 мм рт. ст., или
- P/f < 60 мм рт. ст. в течение более 6 ч, или
- P/f < 50 мм рт. ст. в течение более 3 ч, или

- $pH < 7,20$ и парциальное давление CO_2 в артериальной крови ($PaCO_2$) > 80 мм рт. ст. в течение более 6 ч, или
- $P/f \geq 150$ мм рт., но $pH < 7,20$ при $PaCO_2 > 80$ мм рт. ст. в течение более 6 ч.

Противопоказания к вв-ЭКМО [10]:

- возраст пациента более 70 лет;
- длительность ИВЛ до начала вв-ЭКМО более 10 сут;
- невозможность канюляции;
- противопоказания к использованию антикоагулянтной терапии;
- сопутствующие неизлечимые заболевания в терминальной стадии.

ДА диагностировали при оценке variability сердечного ритма (ВСР), анализируя данные суточной холтеровской электрокардиографии, полученной на аппарате «CardioMem CM 3000» («GE»). При проведении холтеровского мониторинга оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), низкочастотные колебания, обусловленные тонусом симпатического отдела ВНС (LF), высокочастотные колебания, обусловленные преимущественно тонусом парасимпатического отдела ВНС (HF), и их соотношение.

Референсные значения мониторируемых показателей [11–14, 28–31]:

- средняя ЧСС в течение 24-часовой записи – 60–80 уд/мин;
- LF, выраженный в процентном соотношении к общему частотному спектру записи, – 15–40%;
- HF, выраженный в процентном соотношении к общему частотному спектру записи, – 15–25%;
- LF/HF – 2,28–6,94.

Изменение LF/HF может свидетельствовать о наличии у пациента дисбаланса ВНС. Исследование ВСР позволяет определить фенотип ДА за счёт объективной оценки тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Отклонение LF/HF от нормы в меньшую сторону указывает на преобладающий тонус парасимпатического отдела ВНС [31], в большую – симпатического отдела ВНС [31].

Пациентам проводили суточное холтеровское мониторирование с оценкой вышеперечисленных показателей в 1, 3 и 5-е сутки проведения вв-ЭКМО. При наличии значимых ошибок в холтеровском мониторинге, составляющих более 20% записи и затрудняющих оценку ВСР, результат исключали из дальнейшего анализа. Фиксировали факт отлучения от вв-ЭКМО, длительность респираторной терапии и вв-ЭКМО, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и госпитализации, исходы заболевания.

Статистический анализ данных проводили при помощи программы «Statistica 12» («StatSoft»). Данные групп сравнивали при помощи метода Манна–Уитни, качественные признаки между группами – точного критерия Фишера, параметры внутри групп (зависимые параметры) – критерия Вилкоксона.

Результаты

Исследование было проведено на базе ОРИТ инфекционного корпуса НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с сентября 2021 г. по февраль 2022 г. В исследование вошли 20 пациентов: 12 (60%) женщин и 8 (40%) мужчин с COVID-19, осложнённым развитием ОРДС, потребовавшим проведения вв-ЭКМО. Средний возраст пациентов – 55 лет. В табл. 1 представлена общая характеристика вошедших в исследование пациентов при их поступлении в ОРИТ до начала вв-ЭКМО.

COVID-19-ДА была диагностирована во всех наблюдениях. В табл. 2 представлена динамика параметров ВСР, отражающих баланс ВНС.

Полученные данные демонстрируют достоверное изменение тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС в динамике при проведении вв-ЭКМО у пациентов с COVID-19. Так, на 5-е сутки проведения вв-ЭКМО достоверно снижались параметры LF и HF. Это свидетельствует о необходимости мониторинга ВСР у пациентов с COVID-19 на протяжении как минимум всего времени проведения у них вв-ЭКМО.

В зависимости от фенотипа COVID-19-ДА, а именно тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС, пациенты были разделены на три группы:

- 1-я ($n = 4$; 20%) – фенотип с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС;
- 2-я ($n = 14$; 70%) – фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС;
- 3-я ($n = 2$; 10%) – фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС.

Поскольку 3-ю группу составили только 2 пациента, с точки зрения статистической обработки данных, анализ будет недостоверным. В этой связи пациенты 3-й группы были удалены из дальнейшего анализа и интерпретации полученных результатов. Сравнение проводили только между 1-й и 2-й группами, которые достоверно не различались по возрасту, полу, тяжести состояния при поступлении и на момент начала вв-ЭКМО, сопутствующей патологии (табл. 3).

Сравнительный анализ ЧСС и ВСР 1-й и 2-й групп на 1-е сут проведения вв-ЭКМО представлены в табл. 4.

Представленные данные свидетельствуют о том, что во 2-й группе ЧСС была достоверно выше по сравнению с 1-й группой. Учитывая более низкий тонус симпатического отдела ВНС у пациентов 2-й группы, такие значения ЧСС являются парадоксальными.

Группы достоверно не различались по длительности проведения вв-ЭКМО, ИВЛ, длительности пребывания пациентов в ОРИТ и сроку госпитализации, а также частоте исходов, за исключением частоты отлучения пациентов от вв-ЭКМО (табл. 5). В 1-й группе отлучение

Таблица 1. Общая характеристика пациентов при поступлении в ОРИТ, до начала вв-ЭКМО
Table 1. General characteristics of patients included in the study at their ICU admission prior to VV-ECMO

Показатель Parameter	Значения Value
Возраст, лет Age, years, Me (Q ₁ ; Q ₃)	55,00 (38,25; 60,00)
Пол, n (%) Gender, n (%)	
мужской males	8 (40)
женский females	12 (60)
Сопутствующие заболевания, n (%) Concomitant diseases, n (%)	
артериальная гипертензия arterial hypertension	13 (65)
сахарный диабет diabetes mellitus	3 (15)
хроническая сердечная недостаточность chronic heart failure	2 (10)
Общие данные, Me (Q ₁ ; Q ₃) General data, Me (Q ₁ ; Q ₃)	
время от начала заболевания до поступления, сут time from disease onset to admission, days	14,50 (11,00; 25,00)
время от поступления до начала вв-ЭКМО, сут time from admission to VV-ECMO start, days	1,50 (1,00; 3,00)
время от начала заболевания до начала вв-ЭКМО, сут time from disease onset to VV-ECMO start, days	17,50 (15,00; 28,75)
Респираторная поддержка, n (%) Respiratory support, n (%)	
нИВЛ NIV	9 (45)
ИВЛ invasive mechanical ventilation	11 (55)
Параметры газообмена (на фоне респираторной поддержки), Me (Q ₁ ; Q ₃) Gas exchange parameters (with respiratory support), Me (Q ₁ ; Q ₃)	
P/f	94,00 (89,25; 96,00)
SpO ₂ , %	92,00 (62,75; 110,00)
Степень повреждения лёгких по данным КТ, n (%) Lung injury CT score, n (%)	
КТ-3 CT-3	4 (20)
КТ-4 CT-4	16 (80)
Осложнения, n (%) Complications, n (%)	
бактериальное воспаление bacterial inflammation	11 (55)
сепсис sepsis	3 (15)
септический шок septic shock	1 (5)

Примечание. Me — медиана; Q₁ — нижний квартиль; Q₃ — верхний квартиль.

Note. Me — median; Q₁ — lower quartile; Q₃ — upper quartile.

Таблица 2. Динамика показателей ЧСС и ВСР, Me (Q₁; Q₃)
Table 2. Changes in HR and HRV parameters, Me (Q₁; Q₃)

Показатель Parameter	Срок проведения вв-ЭКМО, сут VV-ECMO duration, days		
	1	3	5
n	20	20	19
ЧСС в течение 24-часовой записи, уд/мин 24 h HR, bpm	84,50 (77,50; 97,75)	83,50 (75,00; 98,75)	84,00 (65,00; 101,00)
LF, %	5,60 (2,02; 9,22)	8,99 (2,92; 12,75)	2,98* (1,13; 6,48)
HF, %	53,50 (31,13; 70,57)	53,30 (45,88; 61,60)	29,95* (15,18; 43,23)
LF/HF	0,10 (0,04; 0,23)	0,12 (0,05; 0,30)	0,11 (0,03; 0,18)

Примечание. *p < 0,05 по сравнению с 3-ми сутками проведения вв-ЭКМО.

Note. *p < 0.05 compared with day 3 of VV-ECMO.

Таблица 3. Общая характеристика пациентов 1-й и 2-й групп
Table 3. General characteristics of patients in group 1 and group 2

Показатель Parameter	Группа Group	
	1	2
<i>n</i>	4	14
Возраст, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃) Age, years, Me (Q ₁ ; Q ₃)	46,5 (37,5; 58,5)	57,5 (40,2; 62,0)
Пол, <i>n</i> (%) Gender, <i>n</i> (%)		
мужской males	1 (25,0)	6 (42,8)
женский females	3 (75,0)	8 (57,2)
Сопутствующая патология, <i>n</i> (%) Concomitant disease, <i>n</i> (%)		
артериальная гипертензия arterial hypertension	3 (75,0)	10 (71,4)
сахарный диабет diabetes mellitus	1 (25,0)	2 (14,2)
хроническая сердечная недостаточность chronic heart failure	0	2 (14,2)
Респираторная поддержка при поступлении, <i>n</i> (%) Respiratory support at admission, <i>n</i> (%)		
НИВЛ NIV	2 (50,0)	6 (42,8)
ИВЛ invasive mechanical ventilation	2 (50,0)	8 (57,2)
Респираторная поддержка на момент начала вв-ЭКМО, <i>n</i> (%) Respiratory support at VV-ECMO start, <i>n</i> (%)		
НИВЛ NIV	0	2 (14,2)
ИВЛ invasive mechanical ventilation	4 (100,0)	12 (85,7)
Степень повреждения лёгких по данным КТ, <i>n</i> (%) Lung injury CT score, <i>n</i> (%)		
КТ-3 CT-3	2 (50,0)	1 (7,1)
КТ-4 CT-4	2 (50,0)	13 (92,9)

Таблица 4. Сравнительный анализ ЧСС и параметров ВСР в 1-й и 2-й группах на 1-е сутки проведения вв-ЭКМО, Me (Q₁; Q₃)

Table 4. Comparative HR and HRV analysis in group 1 and group 2 on day 1 of VV-ECMO, Me (Q₁; Q₃)

Показатель Parameter	Группа Group	
	1	2
<i>n</i>	4	14
ЧСС в течение 24-часовой записи, уд/мин 24 h HR, bpm	74,00 (65,00; 82,25)	86,50* (79,75; 97,25)
LF, %	24,67 (17,55; 31,24)	5,30** (2,06; 7,52)
HF, %	54,42 (36,54; 57,14)	56,00 (41,96; 74,20)
LF/HF	0,47 (0,43; 0,58)	0,09** (0,03; 0,12)

Примечание. **p* < 0,05; ***p* < 0,001 по сравнению с 1-й группой.

Note. **p* < 0.05; ***p* < 0.001 compared with group 1.

от вв-ЭКМО было успешно в 50% случаев, во 2-й – в 7,2% (*p* = 0,04). Среди пациентов, вошедших в исследование, единственным выжившим был больной во 2-й группе. Интуитивно складывается впечатление о том, что это межгрупповое отличие является важным. Однако объективный статистический анализ показал, что группы достоверно не различались по показателю смертности.

Группы достоверно не различались по параметрам сократительной способности миокарда и волемического статуса (табл. 6) на ЭхоКГ. Важно отметить, что полученные показатели ЭхоКГ в обеих группах находились в пределах нормы.

С учётом данных об эффективности β-блокаторов и ДММ при коррекции ДА в рамках декатехоламинизации, а также возможном влиянии на баланс ВНС седативных препаратов и миорелаксантов мы провели сравнительный анализ групп по частоте использования этих медикаментозных препаратов во всех исследовательских точках (табл. 7).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что пациенты 2-й группы достоверно чаще получали внутривенную инфузию пропофола только на 3-и сутки вв-ЭКМО (*p* = 0,04). Частота использования β-блокаторов, ДММ, миорелаксантов и пропофола в 1-е и 3-и сутки вв-ЭКМО в группах достоверно не различались. Кроме этого, опре-

Таблица 5. Сравнение групп по исходам
Table 5. Comparison of groups by outcomes

Показатель Parameter		Группа Group	
		1	2
<i>n</i>		4	14
Длительность ИВЛ, сут Mechanical ventilation duration, days	Me (Q ₁ ; Q ₃)	20,50 (6,00; 35,00)	11,00 (6,75; 13,25)
Длительность вв-ЭКМО, сут VV-ECMO duration, days	Me (Q ₁ ; Q ₃)	6,00 (6,00; 7,50)	8,50 (5,00; 12,25)
Длительность пребывания в ОРИТ, сут Length of ICU stay, days	Me (Q ₁ ; Q ₃)	16,50 (8,00; 32,50)	12,00 (7,75; 16,50)
Срок госпитализации, сут Length of hospital stay, days	Me (Q ₁ ; Q ₃)	21,50 (8,00; 35,00)	12,00 (7,75; 16,50)
Отлучение от вв-ЭКМО VV-ECMO-weaning	<i>n</i> (%)	2 (50)	1* (7,2)
Выжили Survived	<i>n</i> (%)	0	1 (7,2)
Умерли Deceased	<i>n</i> (%)	4 (100)	13 (92,8)

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

Note. **p* < 0.05 compared with group 1.

Таблица 6. Сравнение групп по параметрам ЭхоКГ
Table 6. Comparison of the groups by TTE parameters

Показатель Parameter		Норма Normal	Группа Group	
			1	2
<i>n</i>			4	14
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	Me (Q ₁ ; Q ₃)	55–65	58,50 (52,75; 68,75)	62,50 (53,00; 66,25)
Конечный диастолический объём левого желудочка, мл Left ventricular end-diastolic volume, ml	Me (Q ₁ ; Q ₃)	55–149	109,50 (100,75; 149,00)	104,50 (95,50; 112,50)
Конечный систолический объём левого желудочка, мл Left ventricular end-systolic volume, ml	Me (Q ₁ ; Q ₃)	18–40	44,50 (32,75; 66,00)	39,00 (33,50; 48,50)
Ударный объём левого желудочка, мл Left ventricular stroke volume, ml	Me (Q ₁ ; Q ₃)	50–70	74,00 (57,25; 84,75)	68,00 (60,75; 73,50)
Спадение нижней полой вены более 50% Inferior vena cava collapsibility > 50%	<i>n</i> (%)		1 (25)	6 (42,8)

Таблица 7. Сравнение групп по частоте использования седативных препаратов, миорелаксантов и β-блокаторов, *n* (%)
Table 7. Comparison of groups by frequency of using sedatives, myorelaxants, and β-blockers, *n* (%)

Назначение Indicated agent	Срок проведения вв-ЭКМО, сут VV-ECMO duration, days					
	1		3		5	
	1-я группа group 1	2-я группа group 2	1-я группа group 1	2-я группа group 2	1-я группа group 1	2-я группа group 2
<i>n</i>	4	14	4	14	4	14
β-Блокаторы β-Blockers	2 (50,0)	8 (57,2)	2 (50)	8 (57,2)	2 (50)	6 (42,8)
β-Блокаторы и ДММ β-Blockers and DMM	1 (25,0)	3 (21,4)	2 (50)	5 (35,7)	2 (50)	7 (50)
Пропофол Propofol	3 (75,0)	11 (78,5)	0	8* (57,2)	1 (25)	9 (64,2)
Миорелаксанты Myorelaxants	3 (75,0)	9 (64,2)	0	7 (50)	1 (25)	7 (50)

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

Note. **p* < 0.05 compared with group 1.

деление фенотипа ДА проводили на 1-е сут вв-ЭКМО, когда группы статистически достоверно не различались по частоте использования препаратов, которые теоретически могут оказывать влияние на ВНС.

Обсуждение

Основным результатом представленного исследования является концептуализация проблемы ДА у реанимационных пациентов в целом и у пациентов с COVID-19 и потребностью в проведении вв-ЭКМО как у одной из наиболее тяжёлых популяций реанимационных пациентов в частности. На основании полученных результатов возможно выделить два тезиса, которые являются базисными. Во-первых, все пациенты с тяжёлым течением COVID-19, развившимся ОРДС и необходимостью проведения вв-ЭКМО имели ДА. Во-вторых, основываясь на состоянии тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС, мы выделили три фенотипа COVID-19-ДА: фенотип с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС. Такой методологический подход к проблеме ДА у пациентов, находящихся в критических состояниях, по нашему мнению, является новаторским и чрезвычайно практическим. Он может привести к концептуальным изменениям в ведении пациентов, находящихся в критических состояниях. Становится понятной необходимость мониторинга состояния ВНС, а также профилактики развития и целенаправленной коррекции развившихся нарушений гемодинамики с учётом персонального фенотипа ДА.

Проблема ДА не является новой для интенсивной терапии. ДА – частое и типичное проявление повреждения центральной нервной системы у нейрореанимационных пациентов. Данные анализа ВСР у пациентов с черепно-мозговой травмой указывают на развитие ДА с преобладанием тонуса симпатической ВНС в 8–20% случаев [15]. Исследования ВСР у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием демонстрируют выраженное повышение тонуса симпатического отдела ВНС [16]. Повышенный тонус симпатического отдела ВНС также характерен для пациентов, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения [17]. У больных с сочетанной травмой, сепсисом также существенно чаще преобладает тонус симпатической нервной системы [18, 19].

На основании результатов этих исследований была сформирована концепция декатехоламинизации, которая впоследствии успешно доказала свою эффективность у реанимационных пациентов [20]. Эта концепция заключается в комбинированном использовании ДММ и эсмолола. Эта фармакологическая комбинация угнетает симпатико-адреналовые реакции, возникающие при критических состояниях. Использование ДММ при септическом шоке позволяет уменьшить плазменную концентрацию адреналина в крови на 40% [21]. Эсмолол снижает летальность почти в 2 раза (с 80,5% до 49,4%) у пациентов с септическим шоком и потребностью в высоких дозах

вазопрессорной поддержки [22]. Все результаты исследований декатехоламинизации указывают на то, что совместное использование ДММ и эсмолола эффективно у пациентов при ДА с повышенным тонусом симпатической ВНС.

Последующие исследования доказали разнородность реанимационных пациентов в отношении ДА. Например, преобладание тонуса симпатического отдела ВНС при сепсисе, отражающее активацию компенсаторных механизмов для поддержания гомеостаза в условиях начала бактериального воспаления, в последующем сменяется преобладанием тонуса парасимпатического отдела ВНС. При этом тяжесть септического шока коррелирует с повышением тонуса парасимпатического отдела ВНС [23]. Анализ ВСР при COVID-19 у стабильных неранимационных пациентов указывает на преобладание тонуса парасимпатического отдела ВНС [24]. Наше исследование также продемонстрировало достоверное и существенное преобладание тонуса парасимпатического отдела ВНС над симпатическим у реанимационных пациентов с COVID-19, требующих проведения вв-ЭКМО.

Известно, что при COVID-19 происходит как морфологическое, так и функциональное повреждение центральной нервной системы. При этом центры регуляции ВНС (паравентрикулярные структуры, обонятельный тракт, гиппокамп) повреждаются при COVID-19 раньше и тяжелее других [25]. Вероятно, именно повреждение центров регуляции ВНС, а также вовлечение в патологический процесс блуждающего нерва при COVID-19 может быть причиной развития COVID-19-ДА и, следовательно, преобладающего тонуса парасимпатического отдела ВНС.

Результаты проведения вв-ЭКМО у пациентов с COVID-19 существенно и достоверно хуже по сравнению с другими популяциями реанимационных пациентов [26]. Мы считаем, что именно COVID-19-ДА играет важную, если не ведущую роль в тех патологических процессах, которые приводят к отрицательным исходам заболевания у крайне тяжёлых пациентов с COVID-19. Однако остаётся неизвестным, является ли COVID-19-ДА причиной тяжёлого течения заболевания или эпифеноменом.

В ходе исследования мы выявили три фенотипа COVID-19-ДА, и это уникальная интерпретация проблемы ДА у реанимационных пациентов. Наиболее часто встречающийся фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС достоверно связан с невозможностью успешного прекращения процедуры вв-ЭКМО. При фенотипе с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС, наоборот, успешное отлучение от вв-ЭКМО наступало достоверно чаще. Невозможность отлучения пациента от вв-ЭКМО означает невозможность компенсации нарушений газообмена в результате сохраняющейся гипоксемии, что в итоге приводит к развитию полиорганной дисфункции и летальному исходу. В этой связи уравнивание искусственного и естественного минутного объёма кровообращения является одной из целей проводимой интенсивной терапии, которая позволяет достигнуть адекватных параметров

газообмена и избежать развития полиорганной дисфункции и, соответственно, неблагоприятного исхода.

Полученные результаты показали, что группы достоверно не различались по частоте использования β -блокаторов и ДММ в рамках декатехоламинизации. Именно концепция декатехоламинизации, предложенная как эффективный метод коррекции ДА с повышенным тонусом симпатического отдела ВНС, гипотетически представляется перспективной для уравнивания искусственного и естественного минутного объёма кровообращения за счёт снижения сердечного выброса у пациента. Однако наше исследование показало, что у пациентов с COVID-19-ДА и потребностью в вв-ЭКМО преимущественно развивается фенотип ДА, при котором тонус симпатического отдела угнетён, а тонус парасимпатического отдела ВНС, наоборот, резко повышен. При этом, очевидно, отсутствует точка приложения концепции декатехоламинизации для коррекции COVID-19-ДА. Это дополнительно объясняет, почему в ситуациях, при которых повышен тонус парасимпатического отдела ВНС, течение заболевания тяжелее, исходы неблагоприятные, а методы коррекции отсутствуют.

Интересным результатом исследования является тот факт, что пациенты с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС достоверно чаще получали продлённую внутривенную инфузию пропофола на 3-и сутки проведения вв-ЭКМО. Данные о более выраженном дисбалансе ВНС и худших исходах заболевания в этой группе наводят на мысль, что использование пропофола в качестве препарата для медикаментозной седации нежелательно у этой когорты пациентов. Вероятно, пропофол способен отрицательно влиять на баланс ВНС, тем самым усугубляя ДА и, следовательно, ухудшая исходы заболевания. Однако на основании того, что частота использования пропофола, как и других препаратов, теоретически влияющих на ВНС, в 1-е сут проведения вв-ЭКМО достоверно в двух группах не отличалась, можно предположить, что пропофол не оказывал влияние в нашем исследовании на вариант фенотипа COVID-19-ДА.

Ещё одним уникальным результатом представленного исследования является тот факт, что ЧСС в группе с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС была достоверно выше, чем в группе с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС. По нашему мнению, этот феномен достоин отдельного описания и дальнейшего изучения. Мы предлагаем назвать этот феномен «вегетативный парадокс», подразумеваемая под ним состояние, при котором у пациентов с пониженным тонусом симпатического отдела и повышенным тонусом парасимпатического отдела ВНС развивается устойчивая тахикардия либо очевидная тенденция к тахикардии. Основная проблема «вегетативного парадокса» заключается в том, что имеющаяся у пациентов тахикардия приводит к очевидным осложнениям (как, например, при сохраняющейся гипоксемии у пациентов с вв-ЭКМО), а фармакологическое урежение ЧСС при помощи β -адреноблокаторов и центральных α -адреномиметиков приводит к ещё большему дисба-

лансу отделов ВНС и, соответственно, к усугублению тяжести ДА. Примечательно, что статистический анализ параметров ЭхоКГ у пациентов обеих групп не выявил достоверных отличий. Нормальные показатели ЭхоКГ указывают на то, что тахикардия не связана с гиповолемией или гипердинамическим типом кровообращения.

Основным вопросом, который предстоит решить в будущих исследованиях, является выбор оптимальной терапии ДА с фенотипом повышенного тонуса парасимпатического отдела ВНС и/или угнетением симпатического отдела ВНС. Вероятно, такой опцией может стать управляемая гипотермия. Хорошо известно, что умеренная гипотермия снижает сердечный выброс пациента за счёт развития брадикардии и угнетения метаболизма. Это приводит к уравниванию искусственного и естественного минутного объёма кровообращения в условиях вв-ЭКМО без влияния на адренорецепторы и, следовательно, без усугубления без того грубого дисбаланса ВНС [27].

Представленное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно является моноцентровым. Во-вторых, в исследование вошло всего 20 пациентов. С формальной точки зрения, это небольшое количество. Однако, учитывая уникальность изучаемой популяции и исследуемого феномена – COVID-19-ДА при проведении вв-ЭКМО – объём клинического материала воспринимается как достаточный и не имеющий аналогов в мировой практике. В-третьих, основным методом диагностики ДА является анализ холтеровского мониторирования электрокардиографии. Пациенты, находившиеся в крайне тяжёлом состоянии, получали большое количество препаратов, которые оказывают влияние на тонус ВНС: седативные и наркотические препараты, β -блокаторы и центральные α -симпатомиметики. Несмотря на то что группы не различались по частоте и длительности использования большинства из этих препаратов, за исключением пропофола, сохраняется ощущение того, что применение этих препаратов могло оказать влияние на полученные нами результаты. Перечисленные выше ограничения обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований, посвящённых проблеме ДА у реанимационных пациентов, нуждающихся в проведении вв-ЭКМО.

Заключение

1. При проведении вв-ЭКМО у пациентов с COVID-19 во всех наблюдениях выявляется COVID-19-ДА. Это обуславливает необходимость обязательного проведения продлённого мониторинга состояния ВНС при помощи анализа ВСР.
2. COVID-19-ДА имеет три фенотипа: фенотип с нормальным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС; фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и нормальным тонусом парасимпатического отдела ВНС. С точки зрения эффективности вв-ЭКМО и возможности её прекращения наихудшим фенотипом COVID-19-ДА является фенотип с пониженным тонусом симпатического отдела и высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС.

3. Для COVID-19-ДА характерен феномен «вегетативного парадокса» – тахикардия при повышенном тоне парасимпатического отдела и пониженном тоне симпатического отдела ВНС. Использование у пациентов с таким фенотипом широко распространённой в современной интенсивной терапии концепции декатехоламинизации (ДММ и эсмолол) является патофизиологически невер-

ным. В этой связи необходимо проведение последующих исследований, результатом которых должно стать появление методов воздействия на ВНС у пациентов с феноменом «вегетативного парадокса» и одновременным фенотипом ДА, проявляющимся превалированием парасимпатического тонууса. Возможно, таким методом интенсивной терапии станет управляемая гипотермия.

Список источников / References

1. Namendys-Silva S.A. ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart Lung*. 2020;49(4):348–349. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.03.012
2. Tonna J.E., Abrams D., Brodie D. et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J*. 2021;67(6):601–610. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001432
3. Lynch J.P., Mhyre J.G., Dantzker D.R. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1979;46(2):315–321. DOI: 10.1152/jappl.1979.46.2.315
4. Dantzker D.R., Lynch J.P., Weg J.G. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest*. 1980;77(5):636–642. DOI: 10.1378/chest.77.5.636
5. Hovaguimian A. Dysautonomia: diagnosis and management. *Neurol. Clin.* 2023;41(1):193–213. DOI: 10.1016/j.ncl.2022.08.002
6. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin. Med. (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
7. Romero-Sánchez C.M., Diaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020;95(8):e1060–e1070. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000937
8. Koh J.S., De Silva D.A., Quek A.M.L. et al. Neurology of COVID-19 in Singapore. *J. Neurol. Sci.* 2020;418:117118. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117118
9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). М., 2022. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): temporary guidelines. Version 16 (18.08.2022). Moscow; 2022.
10. Shekar K., Badulak J., Peek G. et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J*. 2020;66(7):707–721. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001193
11. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. *Eur. Heart J*. 1996;17(3):354–381.
12. Goldberger J.J., Challapalli S., Tung R., et al. Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation*. 2001;103(15):1977–1983. DOI: 10.1161/01.cir.103.15.1977
13. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. *Вестник аритмологии*. 2002;(24):65–86. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems. *Vestnik aritmologii*. 2002;(24):65–86.
14. Bigger J.T. Jr, Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. RR Variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91(7):1936–1943. DOI: 10.1161/01.CIR.91.7.1936
15. Conder R.L., Conder A.A. Heart rate variability interventions for concussion and rehabilitation. *Front. Psychol.* 2014;5:890. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00890
16. Meghiani M., Kaffashi F., Terilli K. et al. Heart rate variability as a biomarker of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care*. 2020;32(1):162–171. DOI: 10.1007/s12028-019-00734-3
17. Gujjar A.R., Sathyaprabha T.N., Nagaraja D. et al. Heart rate variability and outcome in acute severe stroke: role of power spectral analysis. *Neurocrit. Care*. 2004;1(3):347–353. DOI: 10.1385/NCC.1:3:347
18. Luo X., Gao H., Yu X. et al. Spectral analysis of heart rate variability for trauma outcome prediction: an analysis of 210 ICU multiple trauma patients. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2021;47(1):153–160. DOI: 10.1007/s00068-019-01175-5
19. de Castilho F.M., Ribeiro A.L.P., da Silva J.L.P. et al. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180060. DOI: 10.1371/journal.pone.0180060
20. Rudiger A., Singer M. Decatecholaminisation during sepsis. *Crit. Care*. 2016;20(1):309. DOI: 10.1186/s13054-016-1488-x
21. Hernandez G., Tapia P., Alegria L. et al. Effects of dexmedetomidine and esmolol on systemic hemodynamics and exogenous lactate clearance in early experimental septic shock. *Crit. Care*. 2016;20(1):234. DOI: 10.1186/s13054-016-1419-x
22. Morelli A., Ertmer C., Westphal M. et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(16):1683–1691. DOI: 10.1001/jama.2013.278477
23. Chen W.L., Chen J.H., Huang C.C. et al. Heart rate variability measures as predictors of in-hospital mortality in ED patients with sepsis. *Am. J. Emerg. Med.* 2008;26(4):395–401. DOI: 10.1016/j.ajem.2007.06.016
24. Kaliyaperumal D., Rk K., Alagesan M., Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2021;32(3):247–253. DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0378
25. Alam S.B., Willows S., Kulka M., Sandhu J.K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 may be an underappreciated pathogen of the central nervous system. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(11):2348–2360. DOI: 10.1111/ene.14442
26. Bertini P., Guarracino F., Falcone M. et al. ECMO in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2022;36(8 Pt A):2700–2706. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.11.006
27. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S186–S202. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241
28. Hayano J., Sakakibara Y., Yamada A. et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1991;67(2):199–204. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90445-q
29. Pagani M., Montano N., Porta A. et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997;95(6):1441–1448. DOI: 10.1161/01.cir.95.6.1441
30. Eckberg D.L. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation*. 1997;96(9):3224–3232. DOI: 10.1161/01.cir.96.9.3224
31. Shaffer F., McCraty R., Zerr C.L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front. Psychol.* 2014;5:1040. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.01040

Информация об авторах

Савков Герман Евгеньевич – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3703-4955>

Петриков Сергей Сергеевич – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Рыбалко Наталья Владимировна – д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6973-4430>

Хамидова Лайла Тимарбековна – д.м.н., зав. научным отделением лучевой диагностики НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6299-4077>

Маркатюк Ольга Юрьевна – к.м.н., врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1711-7611>

Киселев Кирилл Владимирович – старший бизнес-аналитик Информационно-аналитического центра в сфере здравоохранения, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2667-6477>

Лебедев Дмитрий Александрович – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6498-7658>

Врабий Юлия Николаевна – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3860-5120>

Альтшулер Натаван Эльшад – к.м.н., врач-эндокринолог, врач – анестезиолог-реаниматолог, ассистент каф. анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ РФ – Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>

Попугаев Константин Александрович – д.м.н., профессор, зам. директора – руководитель Регионального сосудистого центра НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

Вклад авторов: *Савков Г.Е.* – разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание, редактирование, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости; *Петриков С.С., Рыбалко Н.В., Хамидова Л.Т., Попугаев К.А.* – разработка концепции статьи, написание, редактирование, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости; *Маркатюк О.Ю., Лебедев Д.А., Врабий Ю.Н.* – получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, обоснование научной значимости; *Альтшулер Н.Э.* – получение и анализ фактических данных, обоснование научной значимости; *Киселев К.В.* – получение и анализ фактических данных.

Information about the authors

German E. Savkov – anesthesiologist and intensivist, Intensive care unit, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3703-4955>

Sergey S. Petrikov – D. Sci. (Med.), RAS Corresponding Member, Head, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Natalia V. Rybalko – D. Sci. (Med.), Head, Department of functional diagnostics, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6973-4430>

Layla T. Khamidova – D. Sci. (Med.), Head, Scientific department of radiation diagnostics, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6299-4077>

Olga Yu. Markatuk – Cand. Sci. (Med.), functional diagnostics doctor, Department of functional diagnostics, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1711-7611>

Kirill V. Kiselev – senior business analyst, Moscow Information and Analytical Center of Healthcare, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2667-6477>

Dmitriy A. Lebedev – anesthesiologist and intensivist, Intensive care unit, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6498-7658>

Yulia N. Vrabiy – anesthesiologist and intensivist, Intensive care unit, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3860-5120>

Natavan Elshad Altschuler – Cand. Sci. (Med.), endocrinologist, anesthesiologist and intensivist, assistant, Department of anesthesiology, resuscitation and intensive care, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>

Konstantin A. Popugaev – D. Sci. (Med.), professor, Deputy chief, Head, Regional Vascular Center, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

Author contribution: *Savkov G.E.* – development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, verification and approval of the article text, justification of scientific significance; *Petrikov S.S., Rybalko N.V., Khamidova L.T., Popugaev K.A.* – development of the concept of the article, writing and editing the text of the article, verification and approval of the article text, justification of scientific significance; *Markatuk O.Yu., Lebedev D.A., Vrabiy Yu.N.* – obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, justification of scientific significance; *Altschuler N.E.* – obtaining and analyzing factual data, justification of scientific significance; *Kiselev K.V.* – obtaining and analyzing factual data.



фМРТ-направленная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

Д.Ю. Лагода, И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, Д.О. Сеницын, А.Х. Забирова, З.Ш. Гаджиева, М.Р. Забитова, К.В. Шамтиева, Л.А. Добрынина, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Церебральная микроангиопатия (ЦМА)/болезнь мелких сосудов – основная причина сосудистых и смешанных с дегенерацией когнитивных расстройств (КР). Возможности терапии КР при ЦМА ограничены. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) является перспективным методом их немедикаментозной терапии.

Цель исследования – оценить эффект 10 сессий рТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) на когнитивные функции у пациентов с ЦМА.

Материал и методы. В исследовании участвовали 30 пациентов с ЦМА и умеренными КР. Они были рандомизированы в активную (стимуляция ДЛПФК; n = 20) и контрольную (стимуляция вертекса; n = 10) группы. В обеих группах проведено 10 сессий высокочастотной рТМС. Мишень в пределах ДЛПФК выбирали по индивидуальным данным фМРТ с парадигмой на управляющие функции мозга. Когнитивные функции оценивали по Монреальской шкале оценки когнитивного статуса (MoCA), тесту построения пути (ТМТ), «башне Лондона» и комплексной фигуре Рея–Остеррица до, сразу после и через 3 мес после стимуляции. Нежелательные явления оценивали по стандартизированным опросникам.

Результаты. Сравнение эффектов между группами показало статистически значимо лучший эффект в активной группе, чем в контрольной, по результатам шкалы MoCA, тестов построения пути А, В, «башня Лондона», отсроченному воспроизведению комплексной фигуры Рея–Остеррица сразу после стимуляции и шкалы MoCA, тестов ТМТ А, В и «башня Лондона» через 3 мес после стимуляции. Наблюдаемые в исследовании нежелательные явления были лёгкими по выраженности и не влияли на приверженность пациентов лечению.

Заключение. рТМС является многообещающим, безопасным и хорошо переносимым методом терапии умеренных КР при ЦМА, однако для формирования рекомендаций по применению в клинической практике необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; неинвазивная стимуляция головного мозга; умеренные когнитивные расстройства; сосудистые когнитивные расстройства; болезнь мелких сосудов; церебральная микроангиопатия

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 12-4/16 от 14.12.2016).

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

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: lagoda.d@neurology.ru. Лагода Д.Ю.

Для цитирования: Лагода Д.Ю., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Сеницын Д.О., Забирова А.Х., Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р., Шамтиева К.В., Добрынина Л.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. фМРТ-направленная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):24–33.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1087>

Поступила 02.02.2024 / Принята в печать 08.04.2024 / Опубликовано 25.06.2024

Functional MRI-guided Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease

Dmitry Yu. Lagoda, Ilya S. Bakulin, Alexandra G. Poydasheva, Dmitry O. Sinityn, Alfiia H. Zabirowa, Zukhra Sh. Gadzhieva, Maryam R. Zabitova, Kamila V. Shamtieva, Larisa A. Dobrynina, Natalia A. Suponeva, Michael A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cerebral small vessel disease (CSVD) is one of the leading causes of vascular and mixed cognitive impairment (CI). Treatment options for CSVD-associated CI are limited. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a promising non-drug treatment option.

The aim of the study was to evaluate the effects of 10 rTMS sessions of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) on cognitive functions in CSVD patients.

Materials and methods. The study included 30 patients with CSVD and moderate CI randomized to the active (DLPFC stimulation; $n = 20$) and control (vertex stimulation; $n = 10$) groups. Both groups received 10 sessions of high-frequency rTMS. The DLPFC target was selected based on the individual paradigm fMRI data with a focus on executive functions. Cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), the Trail Making Test (TMT), the Tower of London Test, and the Rey–Osterrieth Complex Figure Test before, immediately after, and 3 months after the stimulation. Adverse events were assessed using standardized questionnaires.

Results. The active group showed a significantly better effect compared to the control group according to MoCA, TMT A and B, The Tower of London Test, delayed recall on the Rey–Osterrieth Complex Figure Test immediately after the stimulation and MoCA, TMT A and B and The Tower of London 3 months after the stimulation. Adverse events in the study were mild and did not affect treatment adherence.

Conclusion. rTMS is a promising, safe, and well-tolerated treatment option for mild cognitive impairment in CSVD. However, additional research is needed to make recommendations for its clinical use.

Keywords: repetitive transcranial magnetic stimulation; non-invasive brain stimulation; mild cognitive impairment; vascular cognitive impairment; cerebral small vessel disease

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. 12-4/16, December 14, 2016).

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: 80 Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.

E-mail: lagoda.d@neurology.ru. Lagoda D.Yu.

For citation: Lagoda D.Yu., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Sinityn D.O., Zabirowa A.H., Gadzhieva Z.Sh., Zabitova M.R., Shamtieva K.V., Dobrynina L.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. Functional MRI-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):24–33.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1087>

Received 02.02.2024 / Accepted 08.04.2024 / Published 25.06.2024

Введение

Цереброваскулярные заболевания являются второй по частоте причиной когнитивных нарушений после болезни Альцгеймера [1]. Церебральная микроангиопатия (ЦМА), также известная как болезнь мелких сосудов, является ведущей причиной сосудистых когнитивных расстройств (КР) [2, 3]. В настоящее время лекарственные возможности лечения сосудистых КР ограничены [4].

Умеренные КР (УКР) – это нарушения когнитивных функций, выходящие за пределы нормального старения,

но не достигающие клинических критериев деменции [5]. Распространённость УКР сопоставима или превосходит таковую для деменции и может достигать 42% среди населения в возрасте 65 лет и старше [6]. При этом УКР не только ухудшают качество жизни [7], но и являются независимым фактором риска развития деменции – в течение 6 лет 20–30% случаев УКР переходят в деменцию [1].

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) – это метод неинвазивной стимуляции головного мозга, всё более активно используемый в терапии неврологических расстройств [8]. Механизм терапев-

тического эффекта метода обычно связывают с ТМС-индуцированной синаптической пластичностью [9].

Наиболее изучено применение рТМС для терапии КР при болезни Альцгеймера. В метаанализе, включившем 12 исследований ($n = 231$) с различными протоколами рТМС, в том числе мультитаргетную стимуляцию и стимуляцию дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК), установлено статистически значимое улучшение когнитивных функций в группе активной стимуляции по сравнению с контролем, при этом эффект был больше при более лёгких формах болезни Альцгеймера [10]. Наиболее убедительные доказательства эффективности получены для протокола стимуляции нескольких мишеней в сочетании с одновременным выполнением заданий когнитивного тренинга, специфичных для стимулируемой зоны, который получил название rTMS-COG. Данному протоколу в рекомендациях международной группы экспертов был присвоен уровень убедительности доказательств С [8]. Статистически значимый эффект высокочастотной рТМС левой ДЛПФК на показатели памяти у пожилых пациентов с амнестическим типом УКР был показан в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [11].

Относительно большое число исследований было посвящено применению ТМС у пациентов с болезнью Альцгеймера и амнестическим типом УКР (как додементной стадии болезни Альцгеймера). Применение ТМС при сосудистых КР изучено меньше, при этом большинство исследований было посвящено диагностическому применению ТМС, в то время как эффект рТМС оценивался лишь в единичных работах [12–14]. Две статьи были посвящены оценке эффекта 1 сессии рТМС левой ДЛПФК. В работе I. Rektorova и соавт. после 1 сессии рТМС отмечалось улучшение управляющих функций мозга (УФМ) по данным теста Струпа [12], в то время как S. Sedlackova и соавт. не получили статистически значимых различий между стимуляцией ДЛПФК и М1 (контрольная мишень) [13]. В одном из более поздних исследований была показана эффективность курса рТМС добавочной моторной области на когнитивные функции у пациентов с УКР при ЦМА [14]. Исследования эффективности нескольких сессий рТМС левой ДЛПФК у пациентов с ЦМА на данный момент не проводилось.

Ввиду структурной и функциональной неоднородности и межиндивидуальной анатомической вариабельности коры головного мозга актуально изучение возможностей персонализации мишеней для рТМС. Одним из подходов к персонализации является применение структурной нейровизуализации для построения трёхмерной модели головы с последующим наложением данных функциональной нейровизуализации, в частности фМРТ покоя и фМРТ с парадигмой [15]. Например, применение персонализации по данным функциональной коннективности активно исследуется при депрессии [16–19]. ТМС с навигацией по данным фМРТ с парадигмой активно используется в исследованиях на здоровых добровольцах [20], однако редко применяется в клинической практике (пример такого применения – работа J.P. Szafarski и соавт. на пациентах с постинсультной афазией [21]).

Целью данного исследования является оценка немедленного и отсроченного эффекта 10 сессий фМРТ-направленной высокочастотной рТМС левой ДЛПФК на когнитивные функции у пациентов с УКР при ЦМА.

Материалы и методы

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» и было построено по типу рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого с параллельным дизайном.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст 45–80 лет;
- ЦМА, диагностированная по критериям STRIVE (2013) [22];
- УКР в соответствии с критериями VASCOG [23];
- отсутствие изменений в терапии когнитивных нарушений или приёме других препаратов, влияющих на центральную нервную систему, в течение 1 мес до рТМС, во время рТМС и в течение 3 мес после стимуляции.

Критерии не включения:

- наличие противопоказаний к рТМС и/или МРТ;
- наличие инсульта в анамнезе (за исключением лакунарного);
- наличие эпилепсии в анамнезе или эпилептиформной активности по данным электроэнцефалограммы;
- приём антидепрессантов или нейролептиков;
- декомпенсация тяжёлой соматической патологии;
- наличие психического расстройства или злоупотребление алкоголем и/или наркотическими веществами.

Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 12-4/16 от 14.12.2016). Все участники подписали добровольное информированное согласие перед включением в исследование.

Дизайн исследования

После включения все пациенты были рандомизированы на 2 группы: активной стимуляции (левая ДЛПФК) или стимуляции контрольной области (зона вертекса) в соотношении 2 : 1. Рандомизация проводилась методом закрытых конвертов.

До стимуляции (T0) у пациентов оценивали когнитивные функции и фМРТ с парадигмой. Далее проводили рТМС в количестве 10 сессий (5 сессий в неделю). Повторную оценку когнитивных функций осуществляли сразу после (T1) и через 3 мес (T2) после курса рТМС. Исследователь, проводивший первичную клиническую оценку на соответствие критериям включения/невключения, а также повторные оценки когнитивных функций на каждом этапе, не был уведомлен о протоколах стимуляции (слепое исследование).

Оценка когнитивных функций

Для оценки общего когнитивного уровня использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивного статуса

(MoCA). Дополнительные тесты проводили для оценки УФМ и зрительно-пространственных функций [24]. УФМ оценивали с помощью теста построения пути (ТМТ), где субтест ТМТ-А оценивал психомоторную скорость и субтест ТМТ-В — разделённое внимание; по тесту «Башня Лондона» оценивали когнитивный контроль. Зрительно-пространственные функции определяли по копированию комплексной фигуры Рея–Остеррица (КФ), а невербальную память — по отсроченному воспроизведению КФ через 30 мин после копирования [25].

Нейровизуализация

Для определения мишени стимуляции всем пациентам выполняли структурную МРТ и фМРТ с парадигмой на аппарате «3T Magnetom Verio» («Siemens»). Для получения изображения анатомической структуры использовали последовательность 3D-T1 градиентное эхо с мультипланарной реконструкцией (3D-T1 MPR), которая состоит из 176 сагиттальных срезов (TR = 1940 мс; TE = 308 мс; межсрезовый интервал 0,5 мм; поле обзора = 250 мм; матрица 256 × 256; толщина среза 1 мм). Для фМРТ с парадигмой использовали последовательность T2*-градиентное эхо в аксиальной проекции (TR = 3000 мс; TE = 30 мс; толщина среза = 3 мм).

Парадигма имела блоковый дизайн и состояла из 4 активных блоков, разделённых 4 блоками покоя, каждый блок по 30 с. Перед началом и в конце каждого активного блока давалась вербальная команда для начала или окончания выполнения задания. Задание включало счёт про себя от 1 с пропуском чисел, кратных 3. В начале следующего активного блока пациент вновь начинал считать с 1 [26]. Перед проведением МРТ пациент обучался выполнению задания вне томографа под наблюдением исследователя.

Препроцессинг и статистический анализ индивидуальных данных фМРТ для определения мишени для стимуляции проводили с использованием программного пакета SPM12¹ для среды MATLAB R2018a («Mathworks»). При анализе 1-го уровня использовался регрессор со значением 1 в блоке активации, 0 — в блоке покоя и соответствующий регрессору Т-контраст с воксельным порогом значимости 0,001 без коррекции. Полученные данные регистрировались со структурными и загружались в систему для навигации. Область в пределах левой ДЛПФК (соответствует средней лобной извилине) с визуально определяемым максимумом активации выбиралась в качестве мишени для рТМС.

Транскраниальная магнитная стимуляция

фМРТ-направленная навигационная рТМС проводилась с использованием навигационной системы стимулятора «NBS eXimia Nexstim» («Nexstim Plc»). Мишень для активной стимуляции находилась в пределах ДЛПФК, тогда как в контрольной группе использовалась область вер-

текса, определяемая по видимым анатомическим ориентирам. Для рТМС использовался стимулятор «Magstim Rapid 2» («Magstim Company Ltd») с калиброванной для навигации восьмеркообразной катушкой. Стимуляция проводилась с интенсивностью 100% от пассивного моторного порога с *m. abductor pollicis brevis*, определённого по алгоритму Rossini–Rothwell [27]. В обеих группах высокочастотная рТМС проводилась со следующими параметрами: частота стимуляции 20 Гц, трейны по 2 с с межтрейновым интервалом 28 с, 2400 стимулов за сессию, всего 10 сессий. Пациенты заполняли стандартизированные опросники о переносимости ТМС (нежелательные явления (НЯ) во время и в течение 24 ч после стимуляции).

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли в программном пакете «MATLAB R2018a» («Mathworks»). Для проверки на нормальность распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. С учётом негауссового распределения данных использовали непараметрические методы анализа. Тест Фридмана применяли для определения изменений показателей когнитивных тестов между 3 измерениями внутри каждой группы, тест Вилкоксона — для парных внутригрупповых сравнений. При межгрупповых сравнениях тест Манна–Уитни использовался для количественных характеристик (сравнение эффектов), тест Фишера (для бинарных характеристик) и расширение Фримана–Гальтона для теста Фишера (для 3 уровней шкалы Fazekas) — для сравнения качественных параметров. Изменения считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты

Скрининг на участие в исследовании прошли 96 пациентов, из них 30 пациентов были включены в окончательный анализ (рис. 1). Обе группы не отличались статистически значимо по полу, возрасту, выраженности неврологической симптоматики или показателям когнитивных тестов (табл. 1).

Всем пациентам была выполнена фМРТ с парадигмой для определения мишени в пределах левой ДЛПФК. Локализация мишени для стимуляции для пациентов в активной группе представлена на рис. 2.

Оценка внутригруппового эффекта

При оценке по тесту Фридмана статистически значимый эффект временной точки в активной группе наблюдался по когнитивным тестам MoCA ($p < 0,001$), ТМТ-А ($p = 0,012$), ТМТ-В ($p < 0,001$), «башня Лондона» ($p < 0,001$), отсроченное воспроизведение КФ ($p = 0,009$). Для копирования КФ эффект был статистически незначим ($p = 0,929$). В контрольной группе эффект временной точки был статистически незначим для всех тестов (MoCA, $p = 0,119$; ТМТ-А, $p = 0,368$; ТМТ-В, $p = 0,347$; «башня Лондона», $p = 0,187$; копирование и воспроизведение КФ, $p = 0,867$ и $p = 0,792$).

¹ Statistical Parametric Mapping; Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, Лондон, Великобритания.
URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

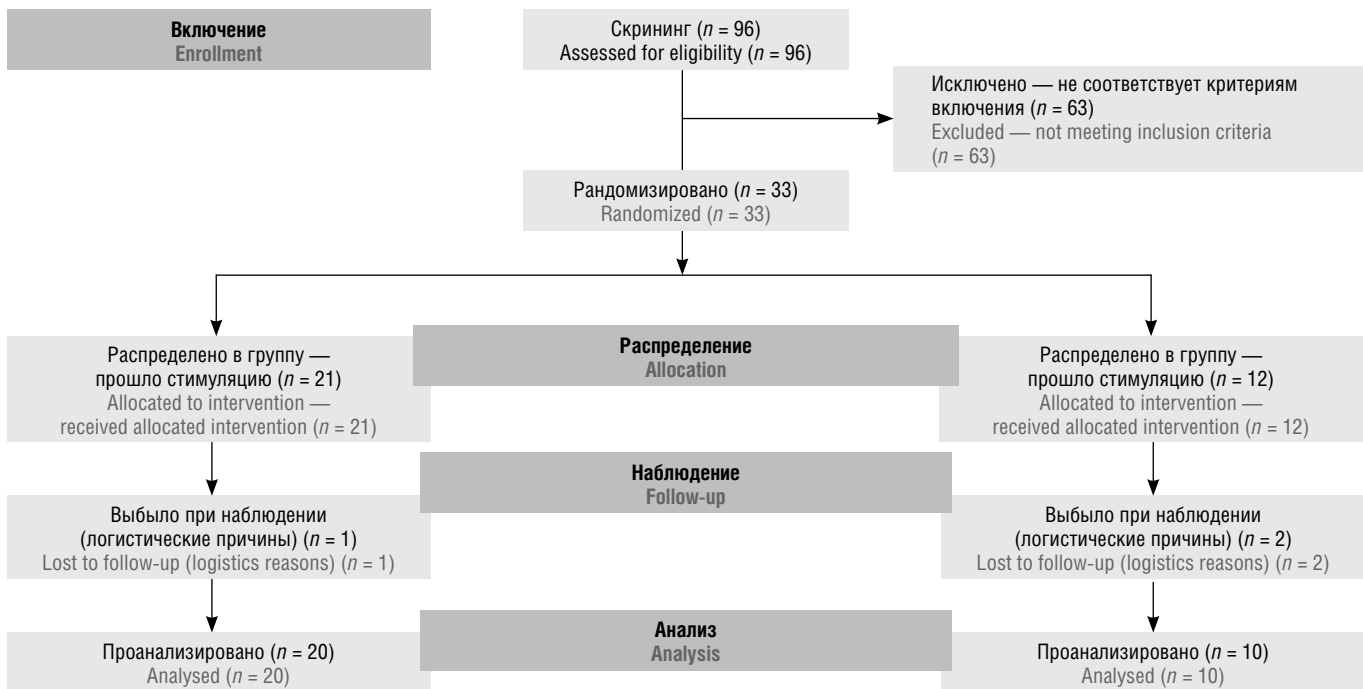


Рис. 1. Блок-схема отбора пациентов.

Fig. 1. Flow chart.

Таблица 1. Демографические, клинические и нейровизуализационные характеристики пациентов

Table 1. Demographic, clinical, and neuroimaging characteristics of patients

Показатель Parameter	Активная группа Active group (n = 20)	Контрольная группа Control group (n = 10)	p
Пол (муж), n (%) Sex (male), n (%)	10 (50)	2 (20)	0,24
Возраст, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃] Age, years, Me [Q ₁ ; Q ₃]	60 [57,5; 66,5]	58 [57,5; 69,0]	0,94
Нарушение походки, n (%) Gait disorder, n (%)	14 (70)	6 (60)	0,69
Псевдобульбарный синдром, n (%) Pseudobulbar palsy, n (%)	5 (25)	2 (20)	1,00
Гиперинтенсивность белого вещества (шкала Fazekas) White matter hyperintensity (Fazekas scale)			0,73
Fazekas I	2 (10%)	0	
Fazekas II	9 (45%)	4 (40%)	
Fazekas III	9 (45%)	6 (60%)	
Лакуны в белом веществе, n (%) White matter lacunes, n (%)	12 (60)	4 (40)	0,44
Лакуны в субкортикальных структурах, n (%) Lacunes in subcortical structures, n (%)	6 (30)	5 (50)	0,43
Лакуны в стволе, n (%) Brainstem lacunes, n (%)	9 (45)	4 (40)	1,00
Юкстакортикальные микрокровоизлияния, n (%) Juxtacortical microbleeds, n (%)	5 (25)	3 (30)	1,00
Субкортикальные микрокровоизлияния, n (%) Subcortical microbleeds, n (%)	11 (55)	3 (30)	0,26

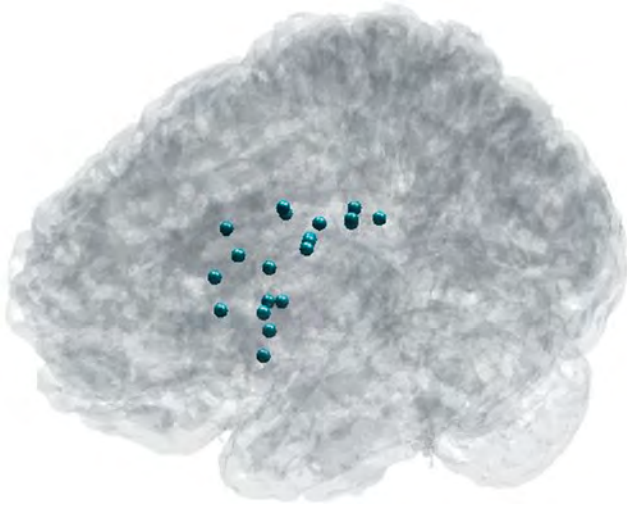


Рис. 2. Локализация мишени стимуляции в пределах левой ДЛПФК в активной группе.

Fig. 2. Localization of stimulation target within the left DLPFC in the active group.

Таблица 2. Внутригрупповой эффект рТМС, Ме [Q₁; Q₃]

Table 2. Intra-group effect of rTMS, Me [Q₁; Q₃]

Тест Test	Временные точки Time points	Активная группа Active group (n = 20)	p	Контрольная группа Control group (n = 10)	p
MoCA, баллы MoCA, score	T0	24,0 [22,0; 26,0]	–	22,0 [22,0; 24,0]	–
	T1	26,0 [24,0; 28,0]	< 0,001	25,0 [22,0; 25,0]	0,094
	T2	26,0 [19,5; 27,0]	0,001	23,0 [21,0; 24,0]	0,329
ТМТ-А, с sec	T0	69,0 [51,0; 91,5]	–	56,0 [47,0; 76,0]	–
	T1	53,0 [42,5; 72,5]	0,009	57,0 [52,0; 86,0]	0,91
	T2	58,0 [41,0; 87,5]	0,08	57,0 [52,0; 86,0]	0,093
ТМТ-В, с sec	T0	162,0 [126,0; 256,5]	–	168,0 [135,0; 243,0]	–
	T1	138,0 [106,5; 219,5]	0,007	186,0 [109,0; 207,0]	0,071
	T2	119,0 [82,0; 173,0]	0,032	169,0 [138,0; 244,0]	0,889
«Башня Лондона», баллы The Tower of London Test, score	T0	12,5 [8,75; 16,00]	–	12,0 [11,0; 14,0]	–
	T1	13,0 [11,0; 18,5]	0,002	12,0 [11,0; 16,0]	0,083
	T2	14,0 [12,5; 16,5]	0,044	10,0 [9,0; 13,0]	0,724
КФ, копирование, балл Complex Figure, copying, score	T0	32,0 [27,5; 35,0]	–	34,0 [33,0; 34,0]	–
	T1	34,0 [27,5; 36,0]	0,279	33,0 [32,0; 35,0]	0,656
	T2	33,0 [28,0; 36,0]	0,612	27,0 [25,0; 31,0]	0,380
КФ, отсроченное воспроизведение, баллы Complex Figure, delayed recall, score	T0	16,0 [8,00; 21,75]	–	15,5 [7,0; 21,5]	–
	T1	20,0 [10,25; 26,75]	0,003	17,5 [15,5; 26,0]	0,102
	T2	16,0 [9,75; 26,75]	0,690	14,0 [12,0; 21,0]	0,500

Примечание. T0 — исходная оценка; T1 — сразу после стимуляции; T2 — через 3 мес после стимуляции; p для T1 и T2 рассчитано как попарное сравнение для T1/T0 и T2/T0 соответственно.

Note. T0, baseline testing; T1, testing immediately after the stimulation; T2, testing 3 months after the stimulation; p for T1 and T2 was calculated as a pairwise comparison for T1/T0 and T2/T0, respectively.

При попарном сравнении с использованием теста Вилкоксона статистически значимое улучшение в группе активной стимуляции сразу после стимуляции и через 3 мес после стимуляции наблюдалось по тестам MoCA, ТМТ-В, «башня Лондона», в то время как для ТМТ-А и отсроченного воспроизведения КФ статистически значимое улучшение наблюдалось только сразу после стимуляции, а при копировании КФ значимой динамики не отмечено (табл. 2). В контрольной группе статистически значимых изменений не наблюдалось ни по одному из исследованных тестов ни сразу после, ни через 3 мес после стимуляции (табл. 2).

Сравнение эффектов между группами

При сравнении эффектов между активной и контрольной группами статистически значимо больший эффект наблюдался в активной группе по тестам MoCA, ТМТ-А и ТМТ-В, «башня Лондона» сразу после и через 3 мес после стимуляции. При отсроченном воспроизведении КФ наблюдался статистически значимо больший эффект в активной группе только сразу после стимуляции, для копирования КФ статистически значимой разницы между активной и контрольной группами не выявлено (табл. 3).

Таблица 3. Размеры эффектов рТМС (разница показателей когнитивных тестов между T1 и T0, T2 и T0) и сравнение активной и контрольной групп, Me [Q₁; Q₃]

Table 3. Effect sizes of rTMS (difference in cognitive test scores between T1 and T0, T2 and T0) and comparison of active and control groups, Me [Q₁; Q₃]

Тест Test	Временная точка Time point	Активная группа Active group (n = 20)	Контрольная группа Control group (n = 10)	p
MoCA	T1	2 [1,0; 3,0]	1 [0,0; 2,0]	0,044
	T2	2 [0,0; 3,0]	1 [0,0; 1,0]	0,044
TMT-A	T1	-9 [-22,5; -3,0]	7 [-4,0; 12,0]	0,007
	T2	-5 [-26,5; 7,5]	7 [-4,0; 21,0]	0,041
TMT-B	T1	-15 [-54,0; 6,0]	-5 [-10,0; 9,0]	0,014
	T2	-46 [-56,5; -18,5]	-5 [-10,0; 9,0]	0,006
«Башня Лондона» The Tower of London Test	T1	2 [2,0; 3,5]	1 [0,0; 1,0]	0,019
	T2	3 [2,0; 5,0]	1 [0; 3,0]	0,046
КФ, копирование Complex Figure, copying	T1	0 [-1,0; 3,5]	0 [-1,0; 1,0]	0,275
	T2	0 [-1,5; 3,0]	0 [-1,0; 1,0]	0,270
КФ, отсроченное воспроизведение Complex Figure, delayed recall	T1	3 [0,75; 5,50]	1,5 [-0,5; 2,5]	0,043
	T2	1,5 [-1,75; 4,00]	0,5 [-0,5; 4,0]	0,480

Примечание. T0 — исходная оценка; T1 — сразу после стимуляции; T2 — 3 мес после стимуляции. Негативное значение указывает на ухудшение показателей тестов; позитивное — на улучшение для всех тестов, кроме TMT, для которого, наоборот, улучшение представлено негативным значением, ухудшение — позитивным.

Note. T0, baseline testing; T1, testing immediately after the stimulation; T2, testing 3 months after the stimulation. A negative value indicates a decline in the test scores. A positive score indicates an improvement for all tests except TMT, where improvements are indicated by a negative score and declines are indicated by a positive score.

Переносимость

Проанализированы данные 270 сессий (180 сессий в активной группе и 90 сессий — в контрольной). Серьёзных НЯ во время рТМС не зарегистрировано ни в одной группе. Боль в области стимуляции наблюдалась во время стимуляции в 11,7% всех рТМС сессий в активной группе и в 9% — в контрольной. Тяжесть боли по визуальной числовой шкале боли в активной группе была равна 1 в 61,9% случаев, 2 — в 28,6%, 3 — в 4,75% и 5–6 — в 4,75%; в контрольной группе 2 — в 62,5% случаев, 3 — в 25,0%, 6 — в 12,5%. Другие неприятные ощущения в области стимуляции (мышечные сокращения, жжение в области стимуляции, зуд и др.) наблюдались во время 15,5% всех сессий в активной группе и в 2,2% — в контрольной группе. Во время 11,7% сессий в активной группе и 17,0% в контрольной группе пациенты отмечали сонливость. Головная боль в течение 24 ч после стимуляции наблюдалась после 3,9% всех сессий в активной группе и 8,9% — в контрольной. При сравнении частоты НЯ между активной и контрольной группами статистически значимой разницы для головной боли во время ($p = 0,539$) и после стимуляции ($p = 0,08$), сонливости ($p = 0,26$) не выявлено, статистически значимая разница наблюдалась лишь для неболевых неприятных ощущений ($p < 0,001$).

Обсуждение

В нашей работе показано, что 10 сессий фМРТ-направленной навигационной рТМС левой ДЛПФК статистически значимо улучшают когнитивные функции у пациентов с УКР при ЦМА. Статистически значимо

большой эффект в активной группе по сравнению с контролем наблюдался как для общего когнитивного уровня, так и для отдельных доменов (УФМ и краткосрочная невербальная память), при этом сохраняясь для ряда тестов и при отсроченном тестировании через 3 мес после окончания стимуляции. Изучаемый нами протокол рТМС при УКР обладал хорошим профилем безопасности и переносимости.

В нашем протоколе в качестве мишени для стимуляции использована левая ДЛПФК. Выбор мишени был обусловлен имеющимися данными о роли этой области при сосудистых КР [28, 29], а также результатами ранее проведённых исследований, показавших эффективность стимуляции левой ДЛПФК при когнитивных нарушениях различной этиологии [30]. При ЦМА отмечается раннее поражение УФМ [28], в которых активность лобных долей играет ключевую роль. Нарушение лобно-теменных связей при поражении белого вещества на данный момент рассматривается как важный фактор в патогенезе когнитивных нарушений при ЦМА [29]. Выраженное нарушение межполушарных и лобных связей при ЦМА показано при изучении структурной коннективности [28].

Вместе с показателями УФМ улучшались невербальная память и общий когнитивный уровень. В то же время в нашем исследовании не зарегистрировано статистически значимых изменений зрительно-пространственных функций (тест копирования КФ), что может быть обусловлено преобладающей ролью задних отделов коры головного мозга, таких как теменная и затылочная кора, для данного домена [31]. Оценка эффективности приме-

нения рТМС других областей коры, отличных от ДЛПФК, или мультитаргетной ТМС для терапии нарушений зрительно-пространственных функций при УКР требует проведения дополнительных исследований.

В нашей работе для определения локализации мишени применялся анализ индивидуальных данных фМРТ с парадигмой. фМРТ-направленная ТМС рассматривается как один из потенциальных методов увеличения эффективности рТМС [32–34]. При сравнении разных подходов к определению мишени (использование системы позиционирования электродов 10–20%, с помощью структурной МРТ, фМРТ или мишени в пространстве Талайраха) показано, что для выявления значимого эффекта рТМС правой ДЛПФК на время реакции при использовании фМРТ необходима выборка в 10 раз меньше, чем при использовании системы 10–20% [33]. Недавний мета-анализ показал, что при фМРТ-направленной навигации для рТМС у здоровых добровольцев онлайн-эффект был выше, чем при других методах выбора мишени [20].

Выбранная нами парадигма преимущественно основана на задании на переключение, однако вовлекает другие компоненты УФМ, позволяет лимитировать эффект на учения [35].

Одним из ограничений метода выбора мишени с использованием индивидуальной фМРТ с парадигмой является низкая воспроизводимость результатов анализа фМРТ на индивидуальном уровне [36], хотя не ясно, какое влияние это может оказывать на клиническую эффективность. В то же время мы не сравнивали наш метод выбора мишени с другими подходами, что не позволяет сделать заключение о преимуществе персонализированного подхода и целесообразности его применения в широкой клинической практике.

Важно отметить, что эффект от рТМС по некоторым из использованных нами тестов сохранялся на протяжении не менее 3 мес после лечения. В исследовании M. Sabbagh и соавт. показано, что после курса rTMS-COG наблюдался положительный эффект, более выраженный через 12 нед после рТМС, чем через 7 нед, что согласуется с полученными в ходе настоящего исследования данными [37]. С учётом прогрессирующего характера когнитивных нарушений при ЦМА это позволяет предположить, что рТМС может оказывать эффект и на течение заболевания, однако данное утверждение требует дополнительного изучения в рамках отдельных исследований. Целесообразным представляется также изучение эффекта повторных курсов рТМС или поддерживающих сессий после основного курса. Последний подход показал эффективность при других заболеваниях, например, при депрессии и болевых синдромах [38, 39].

Одним из перспективных направлений будущих исследований является разработка эффективных комбинированных протоколов рТМС и когнитивного тренинга. Возможное увеличение эффекта нейромодуляции за счет

её комбинации с различными методами когнитивного воздействия активно изучается при неврологических и психиатрических заболеваниях [40]. Данный подход показал свою эффективность при болезни Альцгеймера [38] и требует дальнейшего изучения при сосудистых КР.

Мы не наблюдали серьёзных НЯ во время проведения курса рТМС. Отмеченные пациентами в исследовании НЯ были лёгкими по выраженности и не влияли на приверженность пациентов лечению. Спектр НЯ был сопоставим с ранее опубликованными данными [41]. Таким образом, наши данные подтверждают безопасность и хорошую переносимость рТМС левой ДЛПФК при сосудистых КР.

К ограничениям нашего исследования относится малый размер выборки, поэтому полученные результаты следует валидировать в исследованиях на больших выборках. Диагноз сосудистых КР подтверждался на основании клинических и нейровизуализационных данных в соответствии с критериями VASCOG [23], однако, учитывая отсутствие анализа цереброспинальной жидкости на бета-амилоид, мы не можем исключить наличие смешанных КР у некоторых пациентов. Мы использовали ТМС зоны вертекса в контрольной группе, что является распространённым подходом в исследованиях когнитивных функций с применением ТМС. Однако следует отметить, что в исследовании D. Pizem и соавт. показано, что одна сессия стимуляции тета-вспышками зоны вертекса оказывала эффект на время реакции, схожий с эффектом от стимуляции функционально значимой корковой области [42]. С другой стороны, в нашей работе в контрольной группе ни по одному из тестов ни в одной из временных точек значимых отличий не показано, что позволяет в некоторой мере игнорировать значимость эффекта стимуляции вертекса. Другим ограничением исследования является проведение процедуры рандомизации с неравным коэффициентом распределения по группам, вследствие чего количество участников в основной и контрольной группах не совпадало. Подобный подход ведёт к увеличению вероятности ошибки второго рода (уменьшает вероятность найти эффект, если он есть), однако не влияет на вероятность ошибки первого рода (ложноположительного результата). Следует отметить, что целью нашего исследования не было определение когнитивных тестов, для которых рТМС оказывает наибольший эффект, поэтому значения *p* приведены без поправки на множественные сравнения. Однако при использовании результатов исследования в работе, где требуется подобный отбор, следует применять поправку для контроля вероятности ложноположительных результатов.

Заключение

В данном исследовании получены многообещающие результаты о возможной эффективности применения фМРТ-направленной рТМС для лечения УКР у пациентов с ЦМА. Однако, учитывая вышеуказанные ограничения, для более однозначных выводов необходимо проведение дальнейших исследований на более крупных выборках.

Список источников / References

1. Wallin A., Nordlund A., Jonsson M. et al. The Gothenburg MCI study: design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016;36(1):114–131. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.147
2. 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
3. van der Flier W.M., Skoog I., Schneider J.A. et al. Vascular cognitive impairment. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4:18003. DOI: 10.1038/nrdp.2018.3
4. Ritter A., Pillai J.A. Treatment of vascular cognitive impairment. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015;17(8):367. DOI: 10.1007/s11940-015-0367-0
5. Petersen R.C. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(23):2227–2234. DOI: 10.1056/NEJMc0910237
6. Ward A., Arrighi H.M., Michels S., Cedarbaum J.M. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):14–21. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.01.002
7. Hussenoeder F.S., Conrad I., Roehr S. et al. Mild cognitive impairment and quality of life in the oldest old: a closer look. *Qual. Life Res.* 2020;29(6):1675–1683. DOI: 10.1007/s11136-020-02425-5
8. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clin. Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
9. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2015;9:303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303
10. Lin Y., Jiang W.J., Shan P.Y. et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2019;398:184–191. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.038
11. Drummond Marra H.L., Myczkowski M.L., Maia Memória C. et al. Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: a randomized controlled study. *Behav. Neurol.* 2015;2015:287843. DOI: 10.1155/2015/287843
12. Rektorova I., Megova S., Bares M., Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J. Neurol. Sci.* 2005;229-230:157–161. DOI: 10.1016/j.jns.2004.11.021
13. Sedlackova S., Rektorová I., Fanfrldová Z., Rektor I. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia. *J. Psychophysiol.* 2008;22(1):14–19. DOI: 10.1027/0269-8803.22.1.14
14. Лагода Д.Ю., Добрынина Л.А., Супонева Н.А. и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021;15(4):5–14. DOI: 10.54101/ACEN.2021.4.1
15. Lagoda D.Y., Dobryнина L.A., Suponeva N.A. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2021;15(4):5–14. DOI: 10.54101/ACEN.2021.4.1
16. Modak A., Fitzgerald P.B. Personalising transcranial magnetic stimulation for depression using neuroimaging: a systematic review. *World J. Biol. Psychiatry.* 2021;22(9):647–669. DOI: 10.1080/15622975.2021.1907710
17. Barbour T., Lee E., Ellard K., Camprodon J. Individualized TMS target selection for MDD: clinical outcomes, mechanisms of action and predictors of response. *Brain Stimul.* 2019;12(2):516. DOI: 10.1186/s12888-020-03030-z
18. Cash R.F.H., Weigand A., Zalesky A. et al. Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression. *Biological Psychiatry.* 2020;7:S0006-3223(20)31668-1. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.05.033
19. Пойдашева А.Г., Синицын Д.О., Бакулин И.С. и др. Определение мишени для транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентным к фармакотерапии депрессивным эпизодом на основе индивидуальных параметров функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (пилотное слепое контролируемое исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-44-50
20. Poydasheva A.G., Sinitsyn D.O., Bakulin I.S. et al. Target determination for transcranial magnetic stimulation in patients with a pharmacotherapy-resistant depressive episode based on the individual parameters of resting-state functional magnetic resonance imaging (a pilot blind controlled trial). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-44-50
21. Cole E.J., Phillips A.L., Bentzley B.S. et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry.* 2021;appiajp.202120101429. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.20101429
22. Beynel L., Appelbaum L.G., Lubner B. et al. Effects of online repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive processing: A meta-analysis and recommendations for future studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019;107:47–58. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.08.018
23. Szaflarski J.P., Vannest J., Wu S.W. et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med. Sci. Monit.* 2011;17(3):CR132–CR 139. DOI: 10.12659/msm.881446
24. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
25. 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
26. Salvadori E., Poggessi A., Pracucci G. et al. Development and psychometric properties of a neuropsychological battery for mild cognitive impairment with small vessel disease: the VMCI-Tuscany Study. *J. Alzheimers Dis.* 2015;43(4):1313–1323. DOI: 10.3233/JAD-141449
27. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W., Fischer J.S. *Neuropsychological assessment.* N.Y., 2012:499–504.
28. Gadzhieva Z., Kremneva E., Morozova S. et al. fMRI of healthy elderly during Stroop test and the serial count test: Comparative analysis. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism.* 2018;8:52. DOI: 10.4172/2161-0460-C1-037
29. Rossini P.M., Barker A.T., Berardelli A. et al. Noninvasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994;91:79–92. DOI: 10.1016/0013-4694(94)90029-9
30. Ter Telgte A., van Leijsen E.M.C., Wiegertjes K. et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat. Rev. Neurol.* 2018;14(7):387–398. DOI: 10.1038/s41582-018-0014-y
31. Dey A.K., Stamenova V., Turner G. et al. Pathoconnectomics of cognitive impairment in small vessel disease: a systematic review. *J. Neural. Transm (Vienna).* 2010;117(1):105–122. DOI: 10.1007/s00702-009-0333-7
32. Pisella L. Visual perception is dependent on visuospatial working memory and thus on the posterior parietal cortex. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2017;60(3):141–147. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.01.002
33. Rosen A.C. Targeting location relates to treatment response in active but not sham rTMS stimulation. *Brain Stimul.* 2021;14(3):703–709. DOI: 10.1016/j.brs.2021.04.010
34. Sack A.T., Cohen Kadosh R., Schuhmann T. et al. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J. Cogn. Neurosci.* 2009;21(2):207–221. DOI: 10.1162/jocn.2009.21126
35. Bakulin I., Zabirowa A., Lagoda D. et al. Combining HF rTMS over the left DLPFC with concurrent cognitive activity for the offline modulation of working memory in healthy volunteers: a proof-of-concept study. *Brain Sci.* 2020;10(2):83. DOI: 10.3390/brainsci10020083
36. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. и др. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых добровольцев. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(11):64–71. DOI: 10.17116/jnevro201811811164
37. Dobryнина L.A., Gadzhieva Z.S., Morozova S.N. et al. Executive functions: fMRI of healthy volunteers during Stroop test and the serial count test. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;118(11):64–71. DOI: 10.17116/jnevro201811811164
38. Elliott M.L., Knodt A.R., Ireland D. et al. What is the test-retest reliability of common task-functional MRI measures? New empirical evidence and a meta-analysis. *Psychol Sci.* 2020;31(7):792–806. DOI: 10.1177/0956797620916786

37. Sabbagh M., Sadowsky C., Touse B. et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2020;16(4):641–650. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.08.197
38. Hodaj H., Alibeu J.P., Payen J.F., Lefaucheur J.P. Treatment of chronic facial pain including cluster headache by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex with maintenance sessions: a naturalistic study. *Brain Stimul.* 2015;8(4):801–807. DOI: 10.1016/j.brs.2015.01.416
39. Chang J., Chu Y., Ren Y. et al. Maintenance treatment of transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment-resistant depression patients responding to acute TMS treatment. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2020;12(5):128–133.

40. Sathappan A.V., Luber B.M., Lisanby S.H. The dynamic duo: combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019;89:347–360. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.006
41. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 2009;120(12):2008–2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
42. Pizem D., Novakova L., Gajdos M., Rektorova I. Is the vertex a good control stimulation site? Theta burst stimulation in healthy controls. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2022;129(3):319–329. DOI: 10.1007/s00702-022-02466-9

Информация об авторах

Лагода Дмитрий Юрьевич – к.м.н., н.с. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

Бакулин Илья Сергеевич – к.м.н., с.н.с., рук. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Пойдашева Александра Георгиевна – к.м.н., н.с. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Синицын Дмитрий Олегович – к.ф.м.н., н.с. Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>

Забирова Альфия Ходжаевна – аспирант, врач-невролог Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Гаджиева Зухра Шарипутдиновна – к.м.н., врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

Забитова Марьям Руслановна – к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2523-333X>

Шамтиева Камила Витальевна – к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

Добрынина Лариса Анатольевна – д.м.н., рук. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Супонева Наталья Александровна – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов Михаил Александрович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Вклад авторов: *Лагода Д.Ю.* – создание концепции исследования, проведение исследования, курирование данных, анализ данных, подготовка черновика рукописи; *Добрынина Л.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А.* – создание концепции исследования, руководство научно-исследовательской работой, доработка и редактирование рукописи; *Бакулин И.С., Пойдашева А.Г.* – разработка методологии, проведение исследования, подготовка черновика рукописи, доработка и редактирование рукописи; *Синицын Д.О., Забирова А.Х.* – анализ данных, подготовка черновика рукописи, доработка и редактирование рукописи; *Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р., Шамтиева К.В.* – проведение исследования, курирование данных, доработка и редактирование рукописи.

Information about the authors

Dmitry Yu. Lagoda – Cand. Sci. (Med.), researcher, Noninvasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation and Rehabilitation Medicine, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

Ilya S. Bakulin – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Noninvasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation and Rehabilitation Medicine, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Alexandra G. Poydasheva – Cand. Sci. (Med.), researcher, Noninvasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation and Rehabilitation Medicine, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Dmitry O. Sinityn – Cand. Sci. (Physics and Math.), researcher, Institute of neurorehabilitation and rehabilitation medicine, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>

Alfia Kh. Zabirowa – postgraduate student, neurologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

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

Maryam R. Zabitova – Cand. Sci. (Med.), researcher, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2523-333X>

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>

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>

Natalia A. Suponeva – D. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Michael A. Piradov – D. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Author contribution: *Lagoda D.Yu.* – creating a research concept, conducting research, curating data, analyzing data, preparing a draft manuscript; *Dobrynina L.A., Suponeva N.A., Piradov M.A.* – creation of the research concept, management of research work, revision and editing of the manuscript; *Bakulin I.S., Poydasheva A.G.* – methodology development, research, preparation of a draft manuscript, revision and editing of the manuscript; *Sinityn D.O., Zabirowa A.Kh.* – data analysis, preparation of a draft manuscript, revision and editing of the manuscript; *Gadzhieva Z.Sh., Zabitova M.R., Shamtieva K.V.* – conducting research, data curation, revision and editing of the manuscript.



Иммунорфологическая оценка изменений функциональных белков астроглии на индуцированной каинатом модели склероза гиппокампа

Д.Н. Воронков¹, А.В. Егорова^{1,2}, Е.Н. Федорова^{1,2}, А.В. Ставровская¹, И.А. Потапов¹, А.К. Павлова¹, В.С. Сухоруков^{1,2}

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Участие астроцитов в медиаторном обмене, нейропластичности, энергетической поддержке нейронов и нейровоспалении определяет их патогенетическую роль при эпилепсии.

Цель исследования – оценка регионально-специфических изменений распределения функциональных белков астроглии в реактивных астроцитах при каинат-индуцированной модели мезиальной эпилепсии височной доли.

Материалы и методы. Иммунофлуоресцентным методом оценивали локализацию и экспрессию функциональных белков астроглии: аквапорина-4, коннексина-43, EAAT1/2 и глутаминсинтетазы в поле СА3 гиппокампа, зубчатой извилине, слое *stratum lucidum* у животных через 28 сут после интрагиппокампального введения каиновой кислоты.

Результаты. Выявленные изменения носили неоднородный характер в исследованных субрегионах гиппокампа. Астроциты *stratum lucidum*, ассоциированные с мишистыми волокнами, демонстрировали наибольшую уязвимость и снижение содержания и/или нарушение локализации каналов и транспортёров, формирующих мембранные комплексы в отростках. Нарушение гомеостатических функций астроцитовотягощает патологический процесс как на стороне введения токсина, так и в противоположном гиппокампе.

Ключевые слова: склероз гиппокампа; каиновая кислота; астроциты

Этическое утверждение. Эксперимент проводили с соблюдением биоэтических норм по работе с лабораторными животными. Исследование одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 5-3/22 от 01.06.2022).

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: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: voronkov@neurology.ru. Воронков Д.Н.

Для цитирования: Воронков Д.Н., Егорова А.В., Федорова Е.Н., Ставровская А.В., Потапов И.А., Павлова А.К., Сухоруков В.С. Иммунорфологическая оценка изменений функциональных белков астроглии на индуцированной каинатом модели склероза гиппокампа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(2):34–44.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1102>

Поступила 07.03.2024 / Принята в печать 03.05.2024 / Опубликовано 25.06.2024

Immunomorphologic Assessment of Changes in Functional Astroglial Proteins in a Kainate-Induced Hippocampal Sclerosis Model

Dmitry N. Voronkov¹, Anna V. Egorova^{1, 2}, Evgenia N. Fedorova^{1, 2}, Alla V. Stavrovskaya¹,
Ivan A. Potapov¹, Anastasiya K. Pavlova¹, Vladimir S. Sukhorukov^{1, 2}

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Astrocytes are involved in mediator metabolism, neuroplasticity, energy support of neurons and neuroinflammation, and this determines their pathogenetic role in epilepsy.

Aim. This study aimed at evaluating region-specific changes in the distribution of functional astroglial proteins in reactive astrocytes in a kainate-induced model of mesial temporal lobe epilepsy.

Materials and methods. The localization and expression of functional astroglial proteins (i.e. aquaporin-4, connexin-43, EAAT1/2, and glutamine synthetase) in the hippocampus CA3 region, dentate gyrus, and stratum lucidum layer were evaluated by immunofluorescence 28 days after intra-hippocampal administration of kainic acid to animals.

Results. Changes were heterogeneous in different hippocampus subregions. Astrocytes of the stratum lucidum associated with mossy fibers showed the highest vulnerability and decreased content and/or disturbed localization of the channels and transporters that form membrane complexes in the processes. Disturbances in homeostatic functions of astrocytes aggravated the adverse processes both on the side where the toxin was injected and in the contralateral hippocampus.

Key words: hippocampal sclerosis; kainic acid; astrocytes

Ethics approval. The experiment was carried out in compliance with bioethics standards for experiments with laboratory animals. The study was approved by the Ethics Committee of Research Center of Neurology (Protocol 5-3/22 dated 06.01.2022).

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: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.
E-mail: voronkov@neurology.ru. Voronkov D.N.

For citation: Voronkov D.N., Egorova A.V., Fedorova E.N., Stavrovskaya A.V., Potapov I.A., Pavlova A.K., Sukhorukov V.S. Immunomorphologic assessment of changes in functional astroglial proteins in a kainate-induced hippocampal sclerosis model. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):34–44.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1102>

Received 07.03.2024 / Accepted 03.05.2024 / Published 25.06.2024

Введение

Около трети случаев заболевания эпилепсией являются фармакорезистентными [1], поэтому исследование механизмов эпилептогенеза и поиск новых терапевтических мишеней являются важнейшими задачами трансляционных нейронаук. На молекулярном и морфологическом уровнях эпилепсия характеризуется нейродегенерацией, аномальными формами нейропластичности, нарушениями нейрогенеза, изменением топологии межнейронных связей, нейромедиаторным дисбалансом, нарушением функциональной способности ряда рецепторных комплексов и модификацией молекулярной структуры ионных каналов [2].

Самым частым гистологическим диагнозом у взрослых пациентов, оперированных по поводу фокальной структурной фармакорезистентной эпилепсии, является склероз гиппокампа (СГ) [3, 4], характеризующийся гибелью нейронов отдельных полей гиппокампа. Ведущей причиной гибели нейронов при СГ признают глутаматергическую эксайтотоксичность, вызываемую избыточным выбросом глутамата при эпилептической активности [5]. Поскольку астроглия выполняет гомеостатические функции, в том числе контролирует уровень внеклеточного глутамата, она непосредственно участвует в эксайтотоксических каскадах реакций. Кроме того, астроциты, модулируя синаптическую передачу, обеспечивают энергетическую поддержку нейронов, участвуют в нейрово-

спалении и синаптической пластичности [6]. Нарушение астроцитарных функций – одна из важных причин эпилептизации мозга [7].

При СГ выделяют несколько паттернов повреждения, сопровождающихся разной выраженностью астроглиоза (пролиферации и гипертрофии астроцитов). Наиболее часто (60–80% случаев) встречается тип 1 по классификации Международной противоэпилептической лиги с наиболее выраженным повреждением полей CA1 и CA3 и затрагивающий CA2 и зубчатую извилину (*dentate gyrus*, DG) [4]. При СГ типа 2 преимущественно поражается поле CA1, а тип 3 характеризуется наибольшим повреждением нейронов хилуса (иначе обозначаемого как поле CA4). Выраженность астроглиоза, в особенности в поле CA3, показывает прямую корреляцию с частотой и тяжестью эпилептических приступов как до, так и после резекции гиппокампа [8].

До 20% случаев височной эпилепсии характеризуются отсутствием выраженной гибели нейронов при реактивных изменениях астроглии, что, согласно A. Grote и соавт., не предшествует СГ 1–3 типов, а является отдельным состоянием [9]. Вопросы причинно-следственной связи реактивных изменений астроглии и повреждения нейронов гиппокампа остаются нерешёнными.

Эпилептогенез при височной эпилепсии связан с аномальным прорастанием мшистых волокон (аксонов гранулярных клеток DG) в молекулярный слой DG и формированием новых возбуждающих синапсов. Реорганизация нейронной сети гиппокампа ведёт к гиперсинхронизации и генерации эпилептических разрядов [10], в чём важную роль играет дисфункция глиальных клеток.

Распространённой хронической моделью височной эпилепсии, воспроизводящей патоморфологические признаки СГ, является введение каиновой кислоты (КК) – агониста каинатных рецепторов, подтипа ионотропных глутаматных рецепторов. Эффекты КК, в зависимости от действия на пре-, постсинаптические или глиальные каинатные рецепторы, включают, помимо увеличения возбудимости глутаматергических пирамидных нейронов поля CA3 и подавления высвобождения ГАМК, «реактивную» пластичность гранулярных нейронов DG, а также провоспалительные реакции глии и изменения высвобождения нейротрофных факторов и глиотрансмиттеров (сигнальных молекул, обеспечивающих коммуникацию между глиальными клетками и контролирующей возбудимость нейронов) [11].

Астроциты вовлечены в регуляцию глутаматергической нейротрансмиссии, они контролируют уровень внеклеточного глутамата с помощью транспортеров EAAT1 (GLAST) и EAAT2 (GLT-1) и участвуют в метаболизме и детоксикации глутамата с помощью глиоспецифичного фермента – глутаминсинтетазы (GS) [12]. Астроциты формируют так называемые «трёхчастные синапсы», окружая область синаптического контакта нейронов своими отростками, что позволяет им модулировать нейротрансмиссию. Астроциты также высвобождают глиотрансмиттеры, к которым относят пурины, D-серин и различные лиганды рецепторов глутамата, воздействующие

на возбудимость нейронов [6]. Регуляция групповой активности нейронов обеспечивается благодаря межастроцитарным сетям, сформированным с помощью белков щелевых контактов коннексинов (Cx30, Cx43), участвующих в транспорте малых молекул и организации глиальной сети, регуляции транспорта глутамата, диффузии энергетических метаболитов и глиотрансмиттеров [6, 13]. Одним из факторов, обуславливающих гипервозбудимость нейронов, является нарушение водного баланса нервной ткани, в регуляции которого ведущая роль принадлежит белку водных каналов – аквапорину-4 (AQP4) [12, 14]. Локализованный в дистальных отделах отростков астроцитов AQP4, как и Cx43, связан с перераспределением ионов и воды в межклеточном пространстве, влияет на концентрацию нейротрансмиттеров и участвует в регуляции объёма астроцитарных перисинаптических муфт. Кроме того, AQP4 и Cx43 участвуют в миграции астроцитов и регуляции подвижности их отростков [13], что подчёркивает их значение при глиозе и перестройке ткани.

Структурные и функциональные характеристики нейроглиоваскулярных взаимодействий в структурах мозга определяются региональными особенностями астроглии [12]. Глиоархитектоника гиппокампа, как и других структур мозга, тесно связана с его синаптической организацией. Астроциты разных отделов и слоёв гиппокампа отличаются морфологической, нейрохимической и функциональной гетерогенностью [15, 16]. Региональные особенности, по-видимому, связаны не только с функционированием структур в норме, но и определяют особенности ответа астроцитов на патологические процессы, а реактивная астроглия, в свою очередь, сохраняет региональный профиль экспрессии гомеостатических генов [17]. К числу генов, уровень экспрессии которых определяет региональную специфичность астроглии гиппокампа, относятся *slc1a2* (EAAT2), *slc1a3* (EAAT1), *Gja1* (Cx43), *Glul* (GS), *Aqp4* [16, 18]. Важно, что нарушения регуляции отдельных групп генов могут затрагивать определённые субпопуляции астроглии [19]. Взаимосвязь AQP4, Cx43, EAAT1/EAAT2 и формирование ими на мембране астроцитов макромолекулярных комплексов [20] требуют совместной оценки изменений этих функциональных белков при СГ.

Таким образом, данные современных экспериментальных исследований указывают на значительный вклад астроглии в эпилептогенез, однако роль астроглии в патогенезе СГ на сегодняшний день изучена недостаточно.

Цель настоящего исследования – оценка регионально-специфических изменений распределения функциональных белков астроглии в реактивных астроцитах при каинат-индуцированном СГ.

Материалы и методы

В исследование были взяты 10 крыс-самцов Вистар в возрасте 3,5–5,0 мес массой 300–350 г, полученные из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА «Столбовая». Животные содержались в условиях вивария при постоянном доступе к воде и корму. Эксперимент проводился с соблюдением биоэтических норм по работе с лабораторными животными в соответствии с требованиями European

Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (CETS No. 170). Исследование одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 5-3/22 от 01.06.2022).

Стереотаксические инъекции

Для анестезии применяли золетил-ксилазиновый наркоз после премедикации атропином (ОАО «Дальхимфарм») в дозе 0,04 мг/кг подкожно за 10–15 мин. Затем последовательно внутримышечно вводили смесь золазепама гидрохлорида и тилетамина гидрохлорида (0,3 мг/кг в составе Золетил-100, «Virbac») и ксилазина гидрохлорид (3 мг/кг, Ксила, «De Adelaar»).

Раствор КК («Sigma») в дозе 0,5 мкг в 3 мкл физиологического раствора вводили с помощью стереотаксического манипулятора «RWD», в поле CA1 рострального отдела гиппокампа справа ($n = 5$) в соответствии с координатами (AP = -3,0; ML = 2,0; DV = 2,8) по атласу мозга крысы¹. С левой стороны вводили физиологический раствор в том же объёме. Ложнооперированным (контрольным) крысам ($n = 5$) билатерально вводили по 3 мкл физиологического раствора.

Иммунофлуоресцентное окрашивание

Через 28 сут после введения КК животных декапитировали с помощью гильотины, мозг извлекали, рассекали во фронтальной плоскости и фиксировали 24 ч в 4% нейтральном формалине. После пропитывания 30% раствором сахарозы образцы помещали в среду О.С.Т. («TissueTek») и готовили серии замороженных фронтальных срезов (толщиной 12 мкм) на уровне фронтальной трети гиппокампа. Срезы нагревали в пароварке, в цитратном буфере pH 6,0 («Leica») в течение 15 мин. Окрашивание проводили в соответствии с рекомендациями производителей первичных антител. Использовали антитела к нейрональным белкам NeuN («Abcam», ab104224) и синаптофизину (SF, «Sigma», S5768) и антитела к белкам астроцитов: транспортёрам глутамата EAAT1 (GLAST, «Abcam», ab181036) и EAAT2 (GLT1, «Abcam», ab203130), GS («Sigma», G2781), Cx43 («Abcam», ab11370), AQP4 («Sigma», HPA014734), виментину (Vim, «Abcam», ab92547) и глиофибрилярный белок (GFAP; «Abcam», ab207165). Для выявления микроглии использовали антитела к IBA1 («GeneTex», GTX635399). Первичные антитела инкубировали со срезами во влажной камере 18 ч при комнатной температуре. После этого для выявления связывания использовали соответствующие антитела («Invitrogen») к иммуноглобулинам мыши или кролика, меченные флуорохромами «Alexa Fluor 488» или «Alexa Fluor 555». Срезы заключали в среду «Fluoroshield» («Abcam»), содержащую 4',6-диамидино-2-фенилиндол (DAPI) для окрашивания ядер клеток.

Морфометрия

От каждого животного на уровне ростральной трети гиппокампа исследовали 6–12 срезов, взятых с равными

¹ Paxinos G., Watson Ch. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Amsterdam; Boston, 2005.

интервалами по rostrocaudальной оси. Срезы документировали, используя микроскоп «Nikon Eclipse Ni-U», и на изображениях, полученных при увеличении объектива $\times 20$, оценивали с помощью программы «ImageJ» среднюю интенсивность флуоресценции ткани (с коррекцией фонового окрашивания) в градациях яркости 8-битного изображения.

Окрашивание на нейрональные и глиальные белки позволило, помимо полей (секторов) гиппокампа (CA1, CA2, CA3, DG), дифференцировать слои поля CA3: молекулярный лакунозный слой (*stratum lacunosum-moleculare*), лучистый (*str. radiatum*), прозрачный (*str. lucidum*), пирамидный (*str. pyramidale*), краевой (*str. oriens*). В DG выявляли слой гранулярных клеток (*str. granulare*) и полиморфный слой (хилус, *stratum polymorphe*) [21].

Измерения выполняли в секторе CA3 в целом и в *stratum lucidum* в отдельности, а также в полиморфном слое DG правого (ипсилатерального повреждению) и левого (контралатерального) гиппокампов животных, получавших КК, и справа (на стороне введения 0,9% NaCl) – для контрольных животных. Области интереса сегментировали на изображениях вручную. Для оценки площади AQP4⁺-сосудов с помощью локальной пороговой сегментации в «ImageJ» выделяли площадь сосудов по отношению к площади поля зрения. Для оценки распределения Cx43 в ткани использовали анализ текстуры изображения GLCM (Gray level co-occurrence matrix). Показатель GLCM contrast обратен изменению гомогенности распределения выявляемого маркера. Применение метода GLCM для гистологических изображений описано ранее [22].

Статистическая обработка

Полученные для каждого животного значения усредняли. Статистическую обработку проводили в программе «GraphPad Prism 7.0». Для выявления различий между группами использовали двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее, SD – среднеквадратичное отклонение. При отклонении от нормального распределения по результатам теста Шапиро–Уилка (данные для SF) использовали тест Вилкоксона для сравнения полушарий. Данные для SF представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах [Q_1 ; Q_3]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Повреждение нейронов поля CA3 обнаруживали у всех животных, получавших КК (рис. 1, А). Оценка интенсивности окрашивания на маркер нейронов NeuN показала значимое ($p < 0,001$) снижение до $60,63 \pm 22,11\%$ в пирамидном слое поля CA3 на стороне введения токсина по сравнению с контрольной группой, но не на противоположной стороне ($89,8 \pm 16,8\%$ от контроля). Повреждение нейронов выявили и в поле CA1, однако в связи с близостью трека иглы и активацией глии, обусловленной механическим повреждением, эта область гиппокампа была в нашем исследовании исключена

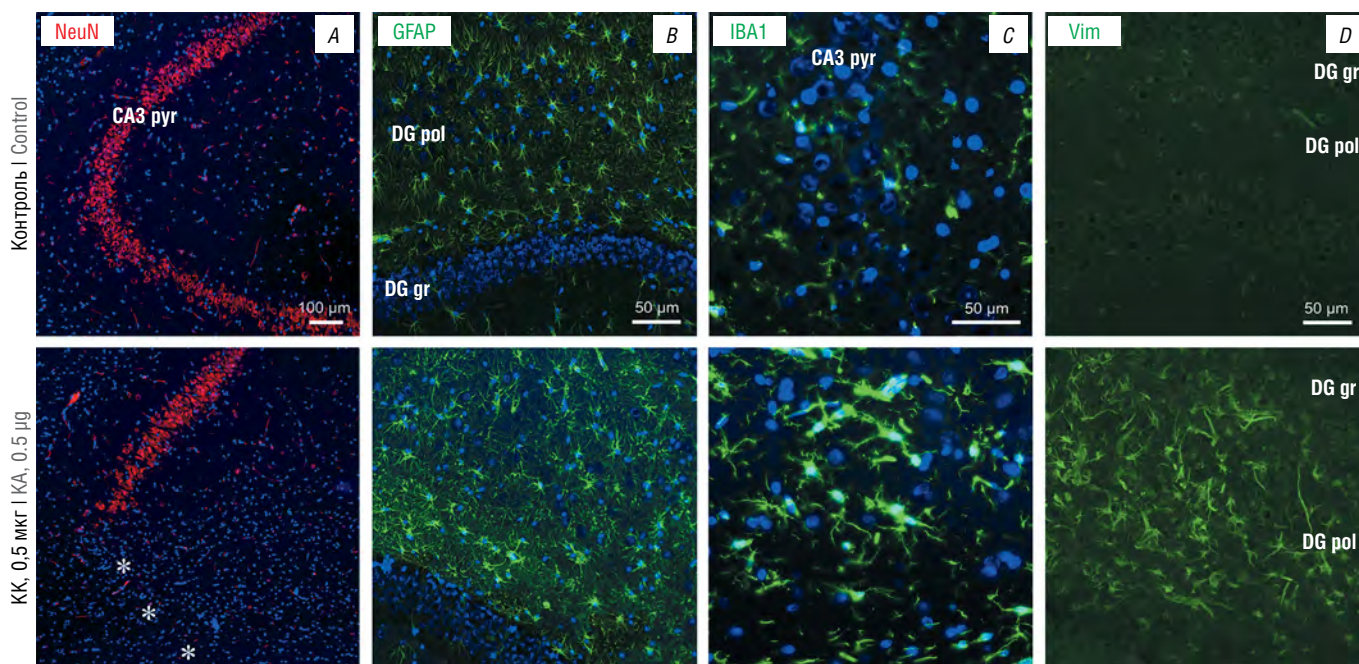


Рис. 1. Интрагиппокампажное введение КК вызывает повреждение нейронов поля CA3 и активацию глии в DG.

A – выявление нейронального маркера NeuN (окрашено красным), поле CA3, $\times 10$;

B – активация астроцитов, GFAP (окрашено зелёным), DG, $\times 20$;

C – гипертрофия микроглии, IBA1 (окрашено зелёным), поле CA3, $\times 40$;

D – экспрессия виментина (окрашено зелёным), реактивными астроцитами полиморфного слоя гиппокампа, $\times 20$.

CA3 pyr – пирамидный слой поля CA3; DG pol – полиморфный слой, DG gr – гранулярный слой, * область повреждения. Ядра окрашены DAPI (синим).

Fig. 1. Administration of KA into the hippocampus resulted in neuronal damage in the CA3 region and glia activation in the DG.

A, detection of NeuN neuronal marker (stained with red), CA3, $\times 10$;

B, astrocyte activation, GFAP (stained with green), DG, $\times 20$;

C, microglia hypertrophy, IBA1 (stained with green), CA3, $\times 40$;

D, expression of vimentin (stained with green) by reactive astrocytes of the polymorphic layer of the hippocampus, $\times 20$.

CA3 pyr, pyramidal layer of CA3; DG pol, polymorphic layer, DG gr, granular layer, * damage area. Nuclei stained with DAPI (blue).

из анализа. В DG значимого снижения окрашивания на NeuN не выявили. Интенсивность окрашивания на SF в *stratum lucidum* на стороне введения токсина ($Me = 73,44$ [67,76; 87,15]) была значимо ($p < 0,05$, тест Вилкоксона) выше по сравнению с противоположным гиппокампом ($Me = 68,12$ [56,67; 77,81]).

Как в поле CA3, так и в DG гиппокампа отмечали выраженный глиоз, усиление окрашивания на GFAP, гипертрофию и деформацию отростков астроцитов (рис. 1, *B*), а также активацию микроглии (рис. 1, *C*). Часть астроцитов как в CA3, так и в DG экспрессировала Vim, что характерно для незрелых и реактивных астроцитов, при этом наибольшую интенсивность окрашивания на Vim отмечали в DG. Обращает на себя внимание, что тела Vim⁺-астроцитов были наиболее изменены (рис. 1, *D*).

Следовательно, введение КК вызывало активацию астроцитов как непосредственно в области максимального повреждения нейронов (в поле CA3), так и в полиморфном слое DG, без потери нейронов в последнем.

Границы *stratum lucidum*, формируемого преимущественно аксонами зернистых нейронов DG, выявлялись

как с помощью окрашивания на SF, так и при выявлении глиальных маркеров (рис. 2), за исключением относительно однородного окрашивания на AQP4. Наибольшие отличия в окрашивании между слоями поля CA3 визуальнo отмечали для EAAT1 и Sx43, причём *stratum lucidum* отличался наиболее низким их содержанием.

Помимо резкого роста интенсивности иммунофлуоресценции для GFAP ($p < 0,001$) в поле CA3 (без учёта слоёв, по сравнению с ложноперирированным контролем), на стороне введения КК увеличивалось содержание Sx43 ($p < 0,001$) и GS ($p < 0,001$), а окрашивание на AQP4 значимо ($p < 0,001$) снижалось (рис. 2, 3).

На фоне снижения интенсивности иммунофлуоресценции для AQP4 в поле CA3 более отчётливо выявлялись тела глиальных клеток и отмечалось снижение интенсивности окрашивания сосудов, что свидетельствует о перераспределении AQP4 в клетках и снижении его содержания в концевых ножках астроглии. Это подтверждается измерениями доли площади окрашенных сосудов в поле зрения: в поле CA3 она была значимо ($p = 0,022$) снижена с $0,99 \pm 0,48\%$ у контрольной группы до $0,55 \pm 0,15\%$ на стороне введения КК. В DG выявили сходные изменения.

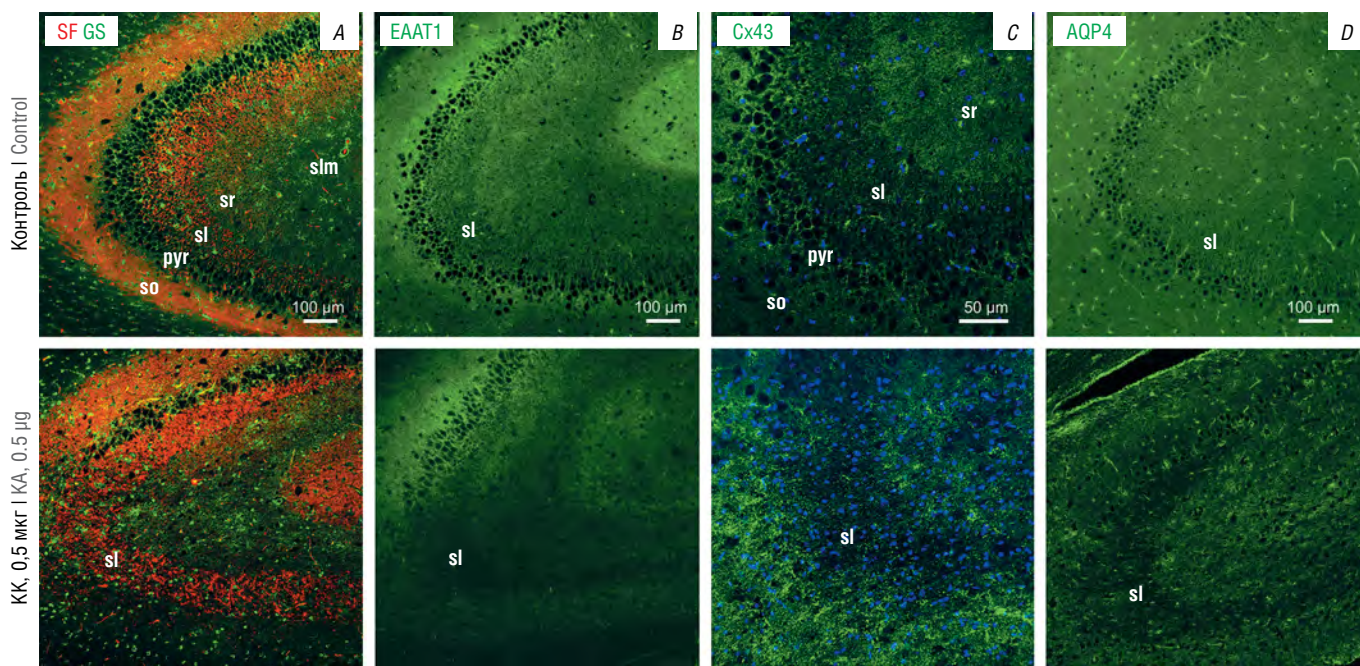


Рис. 2. Изменения экспрессии и локализации функциональных белков астроцитов в слоях поля СА3 гиппокампа под действием КК. А – выявление локализации GS (окрашено зелёным) и SF (окрашено красным) в слоях гиппокампа, $\times 10$; В – выявление EAAT1, $\times 10$; С – выявление Cx43 (окрашено зелёным), ядра докрашены DAPI (окрашено синим), $\times 20$; D – выявление AQP4, $\times 10$. so – stratum oriens; pyr – stratum pyramidalis; sl – stratum lucidum; sr – stratum radiatum; slm – stratum lacunosum molecularis.

Fig. 2. Changes in expression and localization of astrocyte functional proteins in hippocampal CA3 layers after administration of KA. A, identification of GS localization (stained with green) and SF (stained with red) in hippocampus layers, $\times 10$; B, EAAT1 detected, $\times 10$; C, Cx43 detected (stained with green), nuclei further stained with DAPI (stained with blue), $\times 20$; D, AQP4 detected, $\times 10$. so, stratum oriens; pyr, stratum pyramidalis; sl, stratum lucidum; sr, stratum radiatum; slm, stratum lacunosum molecularis.

Рост общей интенсивности флюоресценции (рис. 3) в поле СА3 для Cx43 преимущественно происходил за счёт глиальных клеток в *stratum oriens* и *stratum lacunosum molecularis*. Изменение распределения Cx43 в ткани подтвердила оценка «контраста» изображения – показателя обратного гомогенности распределения выявляемого маркера в образце. В поле СА3 этот показатель значимо ($p = 0,021$) возрос в 2 раза ($214,49 \pm 116,51$) по сравнению с контролем ($70,97 \pm 2,41$) на стороне введения КК. Выявленное снижение однородности распределения Cx43, по-видимому, отражает перераспределение Cx43 в отростках астроцитов. Интересно, что у животных, получавших КК, отмечали крупные Cx43⁺-кластеры окрашивания вокруг сосудов, что может быть связано с увеличением экспрессии Cx43 эндотелиоцитами или нарушением его распределения в концевых ножках астроглии.

Распределение GS также менялось в слоях гиппокампа по-разному. На стороне введения КК в поле СА3 выявляли большое количество редких у контрольных животных овоидных GS⁺-глиальных клеток с интенсивным окрашиванием цитоплазмы, вероятно, относящихся к олигодендроглии. В *stratum lucidum* наблюдали снижение окрашивания на GS в отростках астроцитов (рис. 3, 4). При этом в *stratum oriens*, *stratum radiatum* и *stratum lacunosum*

molecularis выявляли GS⁺-реактивные астроциты с гипертрофированными отростками и интенсивно окрашенной цитоплазмой.

Для транспортера глутамата EAAT1 среднее значение интенсивности в поле СА3 без учёта слоев значимо увеличилось ($p = 0,0149$) под действием КК на стороне повреждения, а визуально отмечали наличие зон как с повышенной, так и с пониженной экспрессией EAAT1, что может быть связано с разной степенью повреждения нейронов в поле СА3.

При оценке иммунофлюоресценции в *stratum lucidum* на стороне введения КК (рис. 3) выявили значимое по сравнению с ложнооперированным контролем снижение содержания функциональных белков астроцитов: EAAT1, EAAT2, GS и AQP4, за исключением Cx43 (для которого выявляли тенденцию к увеличению окрашивания; $p = 0,053$). В *stratum lucidum* гиппокампа противоположного полушария также отмечали снижение иммунофлюоресценции, наибольшее для GS и AQP4.

Сходное с изменениями в *stratum lucidum*, однако менее резко выраженное снижение содержания исследованных белков (EAAT1, GS, AQP4) установлено и в полиморфном

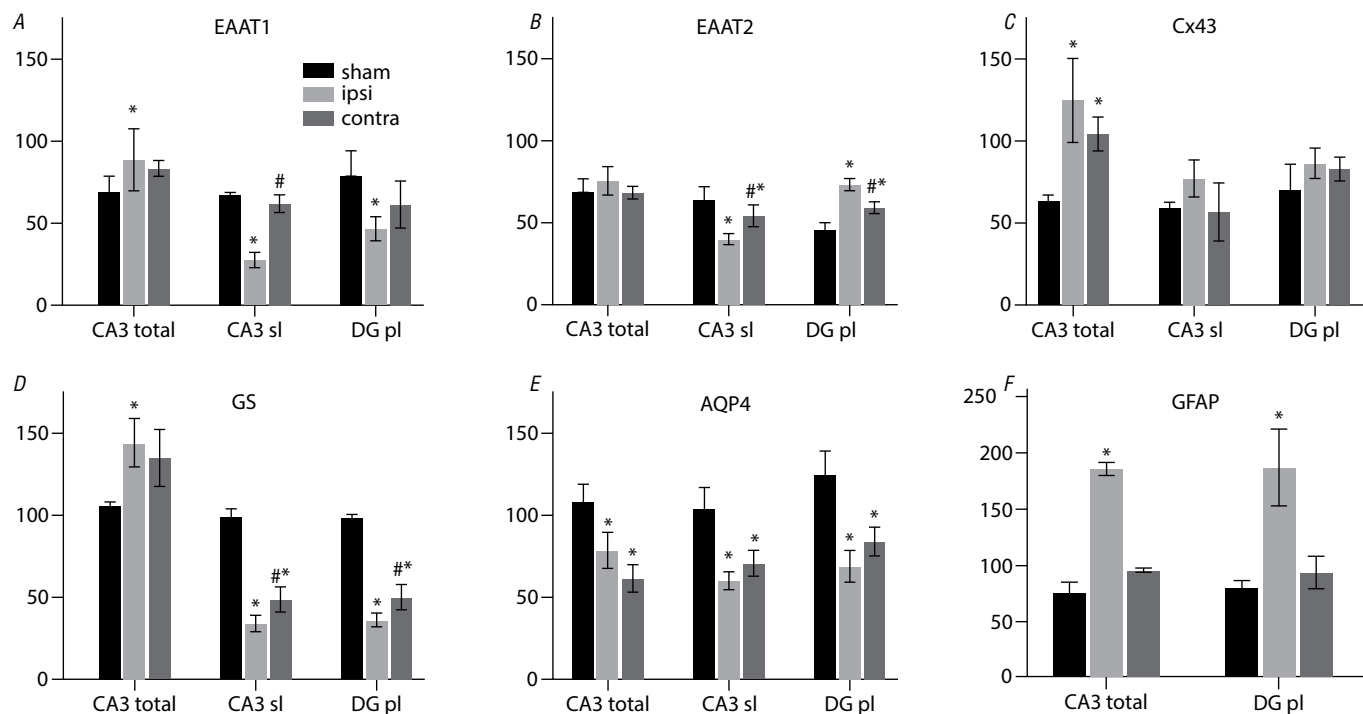


Рис. 3. Изменения интенсивности иммунофлуоресцентного окрашивания на функциональные белки астроцитов в поле CA3 гиппокампа (CA3 total), *stratum lucidum* (CA3 sl) и полиморфном слое DG (DG pl) под действием КК.

A – транспортёр глутамата EAAT1 (GLAST); B – транспортёр глутамата EAAT2 (GLT-1); C – Cx43; D – GS; E – AQP4; F – GFAP. sham – ложнооперированные животные; ipsi – на стороне повреждения; contra – контралатерально повреждению; * $p < 0,05$ по сравнению с ложнооперированными животными; # $p < 0,05$ по сравнению со стороной повреждения (ANOVA, апостериорный тест Тьюки).

Fig. 3. Changes in immunofluorescent staining intensity for functional astrocyte proteins in CA3 of the hippocampus (CA3 total), *stratum lucidum* (CA3 sl), and the polymorphic layer of DG (DG pl) after administration of KA.

A, EAAT1 glutamate transporter (GLAST); B, EAAT2 glutamate transporter (GLT-1); C, Cx43; D, GS; E, AQP4; F, GFAP. sham, sham-operated animals; ipsi, on damage side; contra, contralateral to damage side; * $p < 0.05$ compared with sham-operated animals; # $p < 0.05$ compared with damage side (ANOVA, Tukey's post-hoc test).

слое DG гиппокампа (рис. 3), что, вероятно, связано с общей направленностью изменений астроглии в областях синаптических контактов мшистых волокон с нейронами. Обращает на себя внимание, что только для EAAT2 были выявлены противоположные изменения (увеличение иммуноокрашивания) в DG по сравнению с *stratum lucidum*. Увеличение интенсивности окрашивания на EAAT2, по видимому, было зарегистрировано за счёт интенсивного окрашивания сомы реактивных астроцитов (рис. 4).

Таким образом, введение КК приводило к одностороннему повреждению пирамидных нейронов поля CA3 гиппокампа и глиозу, причём реактивные изменения астроглии сопровождалось снижением экспрессии её функциональных гомеостатических белков в *stratum lucidum* – слое мшистых волокон как на стороне введения токсина, так и в противоположном полушарии. В поле CA3 при индуцированном КК повреждении наблюдали увеличение экспрессии GFAP, Vim, GS и Cx43, перераспределение AQP4 с умеренным снижением интенсивности иммуноокрашивания. В то же время реактивные изменения астроглии в *stratum lucidum* отличались от поля CA3 в целом и сопровождалось значимым снижением белков обмена глутамата (GS, EAAT1/2) и AQP4, а содержание Cx43 значимо не менялось, хотя и имело тенденцию к повышению. Помимо изменений содержания Cx43, AQP4, GS и EAAT2,

выявили и изменения их клеточной локализации и распределения в ткани, в том числе связанные с нарушением глиоваскулярных контактов.

Обсуждение

Интрагиппокампаальное введение КК вызывало глиоз в областях CA3 и DG и выраженные в различной степени изменения региональной экспрессии функциональных белков астроцитов в поле CA3 в целом и в слое *stratum lucidum*. На стороне введения токсина выявляли повреждение нейронов в полях CA1 и CA3, соответствующее картине СГ типа 1 [4]. Обнаруженные изменения астроглии были характерны и для противоположного полушария, где статистически значимого повреждения нейронов не зарегистрировали.

Stratum lucidum поля CA3 гиппокампа представлен мшистыми волокнами – аксонами гранулярных клеток DG, формирующими множество глутаматергических «детонаторных» синапсов на пирамидных нейронах поля CA3. Их функциональное значение в эпиптогенезе и наблюдаемые при эпилепсии перестройки мшистых волокон определяют интерес к изменениям глиальных клеток в этой области [10]. Полученные нами данные о росте иммуноокрашивания на SF в *stratum lucidum* согласу-

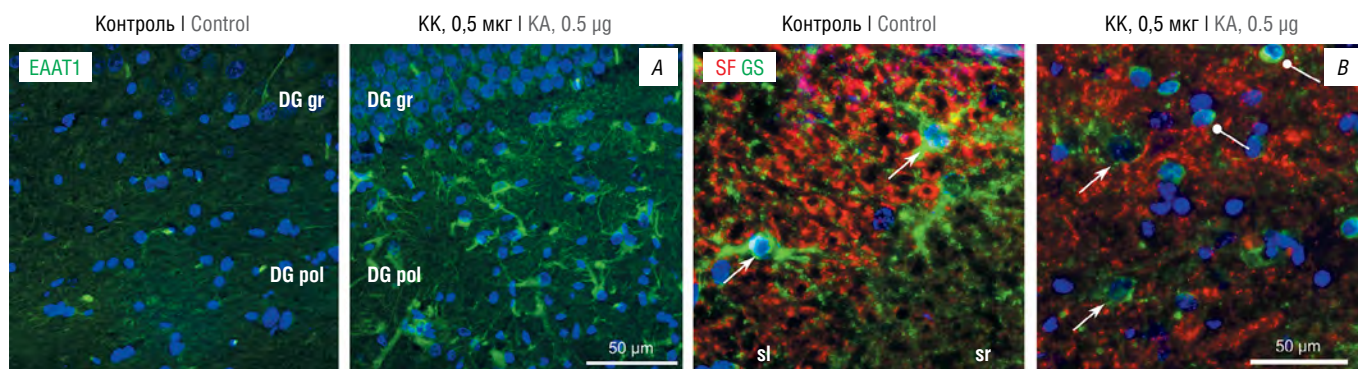


Рис. 4. Изменения внутриклеточной локализации EAAT2 и GS в астроцитах под действием КК.

A – интенсивное окрашивание на транспортёр глутамата EAAT2 (окрашено зелёным) в телах реактивных астроцитов полиморфного слоя, $\times 40$; *B* – выявление GS (окрашено зелёным) и SF (окрашено красным) в отростках и телах реактивных астроцитов (стрелки) в *stratum lucidum* и клетках без выявляемых отростков (отрезки с точкой на конце), $\times 40$. DG gr – гранулярный слой; DG pol – полиморфный слой; sl – *stratum lucidum*; sr – *stratum radiatum*.

Fig. 4. Changes in intracellular EAAT2 and GS location in astrocytes after KA administration.

A, intense staining for EAAT2 glutamate transporter (green) in reactive astrocyte bodies of the polymorphic layer, $\times 40$; *B*, GS detected (stained with green) and SF (stained with red) in the processes and bodies of reactive astrocytes (arrows) in *stratum lucidum* and cells without processes identified (line segments with a dot at the end), $\times 40$. DG gr, granular layer; DG pol, polymorphic layer; sl, *stratum lucidum*; sr, *stratum radiatum*.

ются с данными литературы [23] о повышении его содержания через 30 дней после введения КК и могут свидетельствовать о «реактивной» пластичности.

Астроциты разных регионов гиппокампа различаются своими характеристиками, зависящими в том числе от «обслуживаемых» ими синапсов [15]. Хилус и *stratum lucidum* гиппокампа характеризуются относительно высокой плотностью астроглии [24]. Астроциты *stratum lucidum* отвечают изменениями внутриклеточного Ca^{2+} только на пачечную активность нейронов и значительный рост концентрации глутамата, в отличие от астроцитов DG, которые обеспечивают тонкую регуляцию синаптической передачи [25]. Контакты астроцитов с синаптическими бутонами на мшистых волокнах, по сравнению с синапсами других областей гиппокампа, менее тесные [25]. Интересной особенностью *stratum lucidum* является и крайне высокое содержание мозгового нейротрофического фактора [26], участвующего в регуляции морфогенеза астроглии и играющего роль в нейровоспалении [27, 28].

Охарактеризованные в нашем исследовании изменения содержания и локализации AQP4, глиальных транспортеров глутамата (EAAT1/EAAT2), GS и Sx43 ассоциированы с повышенной возбудимостью нейронов и связаны с инициацией и поддержанием эпилептической активности [7]. Отметим, что наблюдаемые в работах разных авторов противоречия в изменениях этих белков связаны с методами измерения, анализируемыми областями и сроками введения КК. Например, через 1 сут после вызванного введением КК эпилептического статуса содержание AQP4 в гиппокампе крыс было снижено, однако возрастало по прошествии месяца [29]. С другой стороны, у пациентов с височной эпилепсией и СГ увеличивалось общее содержание AQP4, однако уменьшалось его иммуноокрашивание в периваскулярном пространстве [30]. В настоящем исследовании выявили согласующееся

с другими авторами перераспределение AQP4 в астроцитах и снижение площади AQP4⁺-периваскулярного окрашивания, наряду с общим снижением содержания AQP4. Ранее на каинатной модели в полях CA1 и CA3 показано снижение содержания AQP4 в периваскулярном компартменте как в латентном, так и в позднем периоде эпилептогенеза [31]. Субклеточное перераспределение AQP4 с преимущественной локализацией в нейропиле, но не в периваскулярных концевых ножках астроцитов выявили и на модели посттравматической эпилепсии [32].

Локализация AQP4 совместно с EAAT2 и Kir4 в виде макромолекулярного комплекса обуславливает его возможное участие в обмене K^{+} и глутамата [29, 33]. Предполагают, что нарушение ассоциации AQP4 и транспортера глутамата EAAT2 в астроцитах приводит к нейрональной дисфункции [34, 35]. Оценка уровня AQP4 и EAAT2 на модели эпилепсии с КК показала снижение их экспрессии в раннем периоде эпилептогенеза [29], что согласуется с нашими результатами для *stratum lucidum*. Изменение распределения этих белков в отростках астроглии, показанное и в нашей работе, свидетельствует о нарушениях организации глиоваскулярных и глионейрональных контактов в концевых ножках астроцитов. Помимо этого, по данным литературы, глиальный транспортёр глутамата EAAT2 (но не EAAT1) напрямую ингибируется КК [36] и обнаруженный нами его рост в DG может отражать этап компенсаторного увеличения экспрессии. Разнонаправленные изменения EAAT2 в *stratum lucidum* и DG могут быть обусловлены гетерогенностью астроцитов данных зон гиппокампа или разной степенью выраженности их реакции.

В ряде работ отмечено повышение экспрессии и EAAT1 после введения КК, рассматриваемое авторами как компенсаторная реакция [36]. Нами выявлено повышение содержания EAAT1 в поле CA3, происходившее, однако, не за счёт астроглии *stratum lucidum*, где для обоих

транспортёров, наоборот, выявили снижение окрашивания. В целом дисфункция транспортёров EAAT1/2 в эпилептических очагах приводит к нарушению утилизации внеклеточного глутамата [37], но описываемые изменения экспрессии этих белков у пациентов с височной эпилепсией часто противоречивы и демонстрируют разную направленность изменений [38, 39].

В предупреждении накопления токсического глутамата важную роль играет и специфичный для астроглии фермент глутамин-глутаматного обмена – GS. У пациентов с мезиально-височной эпилепсией интенсивность окрашивания на GS снижалась в полях CA1, CA3 и DG гиппокампа, демонстрируя связь с характером приступов [40]. В нашей работе обнаружено снижение интенсивности окрашивания на GS в отростках астроцитов *stratum lucidum*, но не в других слоях, где GS⁺-реактивные астроциты имели гипертрофированные отростки. Ранее перераспределение GS в отростках астроцитов в CA1-0 и CA3-областях гиппокампа показано на моделях височной эпилепсии [40, 41].

Возбудимость и синхронизация нейронов во многом регулируются также скоординированной работой астроцитарной сети при участии коннексинов. Генетический нокаут у животных Sx43 приводит к судорогам и двигательным нарушениям [42]. Нарушение связей между астроцитами способствует эпилептогенезу за счёт снижения буферизации K⁺, Na⁺ с последующим торможением клиренса глутамата из синаптической щели. В эксперименте показано нарушение коммуникации между астроцитами посредством Sx43 уже на ранних стадиях эпилептогенеза [43]. С другой стороны, функционирование астроцитарной сети необходимо для доставки энергетических субстратов [44], следовательно, сниженная коммуникация астроцитов может подавлять судорожную активность и быть защитной на поздних стадиях эпилептогенеза [45].

Анализ содержания Sx43 в образцах гиппокампа пациентов с СГ показал повышенную экспрессию Sx43, не образующего, однако, функционально состоятельных каналов [46], что связано с субклеточным перераспределением Sx43 в периваскулярных областях в сочетании с посттрансляционными модификациями белка,

нарушающими проницаемость каналов. Сходные изменения мы наблюдали в настоящем эксперименте: был выявлен рост содержания Sx43 в поле CA3 в целом, и, хотя изменения интенсивности окрашивания в *stratum lucidum* не были статистически значимыми, в этом слое отмечали перераспределение Sx43 и формирование его кластеров вокруг сосудов. Ранее было показано, что изменения экспрессии и локализации AQP4 и Sx43 приводят к нарушениям проницаемости ГЭБ [20] и негативным эффектам. Обращает на себя внимание, что AQP4 и Sx43 разнонаправленно изменяют свою локализацию, при этом вокруг сосудов накапливается Sx43 и снижается иммунореактивность AQP4. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении организации водных каналов и коннексинов в реактивных астроцитах, что, в свою очередь, может быть причиной нарушений ионного и водного гомеостаза [32] и вносить свой вклад в эпилептогенез.

Заключение

1. Реакция астроглии при каинат-индуцированном СГ неоднородна и характеризуется региональными особенностями, при этом наибольшую уязвимость демонстрируют астроциты *stratum lucidum*, ассоциированные с мшистыми волокнами.
2. Изменения экспрессии гомеостатических белков астроглии гиппокампа наблюдаются как в ипси-, так и в контралатеральном повреждению полушариях, что отягощает процесс эпилептизации в сохранном гиппокампе.
3. Изменения астроцитарных белков обмена глутамата при КК-индуцированном СГ усиливают нарушения нейротрансмиссии и могут провоцировать вторичное эксайтотоксическое повреждение нейронов при эпилептогенезе.
4. Нарушения локализации и экспрессии AQP4 и глиальных транспортёров глутамата носят однонаправленный характер, что указывает на общность их регуляторных механизмов и локальную дизрегуляцию астроцитами водного и ионного гомеостаза при СГ.
5. Нарушения периваскулярной локализации Sx43 и AQP4 отражают взаимозависимость двух классов мембранных белков и перестройку глиоваскулярных взаимодействий при СГ.

Список источников / References

1. Janmohamed M., Brodie MJ., Kwan P. Pharmacoresistance – epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology*. 2020;168:107790. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107790

2. Sumadewi K.T., Harkitasari S., Tjandra D.C. Biomolecular mechanisms of epileptic seizures and epilepsy: a review. *Acta Epileptol*. 2023;5(28). DOI: 10.1186/s42494-023-00137-0

3. Копачев Д.Н., Шишкина Л.В., Быченко В.Г. и др. Склероз гиппокампа: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016;80(4):109–116. DOI: 10.17116/neiro2016804109-116

Копачев Д.Н., Шишкина Л.В., Быченко В.Г. et al. Hippocampal sclerosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2016;80(4):109–116. DOI: 10.17116/neiro2016804109-116

4. Blümcke I., Thom M., Aronica E. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013;54(7):1315–1329. DOI: 10.1111/epi.12220.

5. Tai X.Y., Bernhardt B., Thom M. et al. Review: neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical, pathological and neuroimaging evidence. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2018;44(1):70–90. DOI: 10.1111/nan.12458

6. Verkhatsky A., Parpura V., Vardjan N., Zorec R. Physiology of astroglia. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019;1175:45–91. DOI: 10.1007/978-981-13-9913-8_3

7. Binder D.K., Steinhäuser C. Astrocytes and epilepsy. *Neurochem. Res*. 2021;46(10):2687–2695. DOI: 10.1007/s11064-021-03236-x

8. Johnson A.M., Sugo E., Barreto D. et al. The severity of gliosis in hippocampal sclerosis correlates with pre-operative seizure burden and outcome after temporal lobectomy. *Mol. Neurobiol.* 2016;53(8):5446–5456. DOI: 10.1007/s12035-015-9465-y
9. Grote A., Heiland D.H., Taube J. et al. 'Hippocampal innate inflammatory gliosis only' in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2023;146(2):549–560. DOI: 10.1093/brain/awac293
10. Twible C., Abdo R., Zhang Q. Astrocyte role in temporal lobe epilepsy and development of mossy fiber sprouting. *Front. Cell Neurosci.* 2021;15:725693. DOI: 10.3389/fncel.2021.725693
11. Falcón-Moya R., Sihra T.S., Rodríguez-Moreno A. Kainate receptors: role in epilepsy. *Front. Mol. Neurosci.* 2018;11:217. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00217
12. Горина Я.В., Салмина А.Б., Ерофеев А.И. и др. Маркеры активации астроцитов. *Биохимия.* 2022;87(7):975–998. DOI: 10.31857/S0320972522070119
- Gorina Ya.V., Salmina A.B., Erofeev A.I. et al. Astrocyte activation markers. *Biochemistry (Mosc.)*. 2022;87(9):851–870. DOI: 10.1134/S0006297922090012
13. Huang X., Su Y., Wang N. et al. Astroglial connexins in neurodegenerative diseases. *Front. Mol. Neurosci.* 2021;14:657514. DOI: 10.3389/fnmol.2021.657514
14. Хаспеков Л.Г., Фрумкина Л.Е. Молекулярные механизмы, опосредующие участие глиальных клеток в пластических перестройках головного мозга при эпилепсии обзор. *Биохимия.* 2017;82(3):528–541.
- Khaspekov L.G., Frumkina L.E. Molecular mechanisms mediating involvement of glial cells in brain plastic remodeling in epilepsy. *Biochemistry (Mosc.)*. 2017;82(3):380–391. DOI: 10.1134/S0006297917030178
15. Viana J.F., Machado J.L., Abreu D.S. et al. Astrocyte structural heterogeneity in the mouse hippocampus. *Glia.* 2023;71(7):1667–1682. DOI: 10.1002/glia.24362
16. Prabhakar P., Pielot R., Landgraf P. et al. Monitoring regional astrocyte diversity by cell type-specific proteomic labeling in vivo. *Glia.* 2023;71(3):682–703. DOI: 10.1002/glia.24304
17. Makarava N., Mychko O., Molesworth K. et al. Region-specific homeostatic identity of astrocytes is essential for defining their response to pathological insults. *Cells.* 2023;12(17):2172. DOI: 10.3390/cells12172172
18. Batiuk M.Y., Martirosyan A., Wahis J. et al. Identification of region-specific astrocyte subtypes at single cell resolution. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1220. DOI: 10.1038/s41467-019-14198-8
19. Su Y., Zhou Y., Bennett M.L. et al. A single-cell transcriptome atlas of glial diversity in the human hippocampus across the postnatal lifespan. *Cell Stem. Cell.* 2022;29(11):1594.e8–1610.e8. Erratum in: *Cell Stem. Cell.* 2023;30(1):113. DOI: 10.1016/j.stem.2022.09.010
20. Cibelli A., Stout R., Timmermann A. et al. Cx43 carboxyl terminal domain determines AQP4 and Cx30 endfoot organization and blood brain barrier permeability. *Sci. Rep.* 2021;11(1):24334. DOI: 10.1038/s41598-021-03694-x
21. Зиматкин С.М., Климутъ Т.В., Заерко А.В. Структурная организация формирования гиппокампа крысы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(3):4–14. DOI: 10.18699/SSMJ20230301
- Zimatkin S.M., Klimuts T.V., Zaerko A.V. Structural organization of the rat hippocampal formation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal.* 2023;43(3):4–14. DOI: 10.18699/SSMJ20230301
22. Воронков Д.Н., Ставровская А.В., Потапов И.А. и др. Глиальная реакция на нейровоспалительной модели болезни Паркинсона. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022;174(11):658–664. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-174-11-658-664
- Voronkov D.N., Stavrovskaya A.V., Potapov I.A. et al. Glial reaction in a neuroinflammatory model of Parkinson's disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023;174(5):693–698. DOI: 10.1007/s10517-023-05772-8
23. Aguilar-Arredondo A., López-Hernández F., García-Velázquez L. et al. Behavior-associated neuronal activation after kainic acid-induced hippocampal neurotoxicity is modulated in time. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2017;300(2):425–432. DOI: 10.1002/ar.23513
24. Bond A.M., Berg D.A., Lee S. et al. Differential timing and coordination of neurogenesis and astrogenesis in developing mouse hippocampal subregions. *Brain Sci.* 2020;10(12):909. DOI: 10.3390/brainsci10120909
25. Khakh B.S., Deneen B. The emerging nature of astrocyte diversity. *Annu. Rev. Neurosci.* 2019;42:187–207. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070918-050443
26. Dieni S., Matsumoto T., Dekkers M. et al. BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons. *J. Cell Biol.* 2012;196(6):775–788. DOI: 10.1083/jcb.201201038
27. Fernández-García S., Sancho-Balsells A., Longueville S. et al. Astrocytic BDNF and TrkB regulate severity and neuronal activity in mouse models of temporal lobe epilepsy. *Cell Death Dis.* 2020;11(6):411. DOI: 10.1038/s41419-020-2615-9
28. Albin M., Krawczun-Rygmaczewska A., Cesca F. Astrocytes and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurosci. Res.* 2023;197:42–51. DOI: 10.1016/j.neures.2023.02.001
29. Hubbard J.A., Szu J.I., Yonan J.M., Binder D.K. Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy. *Exp. Neurol.* 2016;283(Pt A):85–96. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.05.003
30. Lee T.S., Eid T., Mane S. et al. Aquaporin-4 is increased in the sclerotic hippocampus in human temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2004;108(6):493–502. DOI: 10.1007/s00401-004-0910-7
31. Alvestad S., Hammer J., Hoddevik E.H. et al. Mislocalization of AQP4 precedes chronic seizures in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013;105(1–2):30–41. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2013.01.006
32. Szu J.I., Chaturvedi S., Patel D.D., Binder D.K. Aquaporin-4 dysregulation in a controlled cortical impact injury model of posttraumatic epilepsy. *Neuroscience.* 2020;428:140–153. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.12.006
33. Wu N., Lu X.Q., Yan H.T. et al. Aquaporin 4 deficiency modulates morphine pharmacological actions. *Neurosci. Lett.* 2008;448(2):221–225. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.10.065
34. Lan Y.L., Zou S., Chen J.J. et al. The neuroprotective effect of the association of aquaporin-4/glutamate transporter-1 against Alzheimer's disease. *Neural. Plast.* 2016;2016:4626593. DOI: 10.1155/2016/4626593
35. Gebreyesus H.H., Gebremichael T.G. The potential role of astrocytes in Parkinson's disease (PD). *Med. Sci. (Basel).* 2020;8(1):7. DOI: 10.3390/medsci8010007
36. Parkin G.M., Udawela M., Gibbons A., Dean B. Glutamate transporters, EAAT1 and EAAT2, are potentially important in the pathophysiology and treatment of schizophrenia and affective disorders. *World J. Psychiatry.* 2018;8(2):51–63. DOI: 10.5498/wjpv.8.i2.51
37. Todd A.C., Hardingham G.E. The regulation of astrocytic glutamate transporters in health and neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(24):9607. DOI: 10.3390/ijms21249607
38. Bjørnsen L.P., Eid T., Holmseth S. et al. Changes in glial glutamate transporters in human epileptogenic hippocampus: inadequate explanation for high extracellular glutamate during seizures. *Neurobiol. Dis.* 2007;25(2):319–330. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.09.014
39. Sarac S., Afzal S., Broholm H. et al. Excitatory amino acid transporters EAAT-1 and EAAT-2 in temporal lobe and hippocampus in intractable temporal lobe epilepsy. *APMIS.* 2009;117(4):291–301. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2009.02443.x
40. Eid T., Lee T.W., Patrylo P., Zaveri H.P. Astrocytes and glutamine synthetase in epileptogenesis. *J. Neurosci. Res.* 2019;97(11):1345–1362. DOI: 10.1002/jnr.24267
41. Papageorgiou I.E., Gabriel S., Fetani A.F. et al. Redistribution of astrocytic glutamine synthetase in the hippocampus of chronic epileptic rats. *Glia.* 2011;59(11):1706–1718. DOI: 10.1002/glia.21217
42. Hayatdavoudi P., Hosseini M., Hajali V. et al. The role of astrocytes in epileptic disorders. *Physiol. Rep.* 2022;10(6):e15239. DOI: 10.14814/phy2.15239
43. Bedner P., Steinhäuser C. Role of impaired astrocyte gap junction coupling in epileptogenesis. *Cells.* 2023;12(12):1669. DOI: 10.3390/cells12121669
44. Philippot C., Griemsmann S., Jabs R. et al. Astrocytes and oligodendrocytes in the thalamus jointly maintain synaptic activity by supplying metabolites. *Cell Rep.* 2021;34(3):108642. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108642
45. Henneberger C. Does rapid and physiological astrocyte-neuron signalling amplify epileptic activity? *J. Physiol.* 2017;595(6):1917–1927. DOI: 10.1113/JP271958
46. Deshpande T., Li T., Herde M.K. et al. Subcellular reorganization and altered phosphorylation of the astrocytic gap junction protein connexin43 in human and experimental temporal lobe epilepsy. *Glia.* 2017;65(11):1809–1820. DOI: 10.1002/glia.23196

Информация об авторах

Воронков Дмитрий Николаевич – к.м.н., с.н.с. лаб. нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Егорова Анна Валериевна – к.м.н., н.с. лаб. нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия; доцент каф. гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7112-2556>

Федорова Евгения Николаевна – лаборант-исследователь лаб. нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия; ассистент каф. гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2128-9056>

Ставровская Алла Вадимовна – к.б.н., зав. лаб. экспериментальной патологии нервной системы и нейрофармакологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8689-0934>

Потапов Иван Александрович – м.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы и нейрофармакологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7471-3738>

Павлова Анастасия Кирилловна – лаборант-исследователь лаб. экспериментальной патологии нервной системы и нейрофармакологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-5653-5524>

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., зав. лаб. нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия; профессор каф. гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

Вклад авторов: *Сухоруков В.С., Воронков Д.Н., Ставровская А.В.* – концепция исследования, разработка методологии; *Воронков Д.Н., Федорова Е.Н., Егорова А.В., Потапов И.А., Павлова А.К.* – проведение исследования, курирование и анализ данных; *Сухоруков В.С.* – руководство и координация работ.

Information about the authors

Dmitry N. Voronkov – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of neuromorphology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Anna V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), researcher, Neuromorphology laboratory, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Associate Professor, Department of histology, embryology and cytology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7112-2556>

Evgenia N. Fedorova – research laboratory assistant, Neuromorphology laboratory, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; assistant, Department of histology, embryology and cytology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2128-9056>

Alla V. Stavrovskaya – Cand. Sci. (Biol.), Head, 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>

Ivan A. Potapov – junior researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system and neuropharmacology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7471-3738>

Anastasiya K. Pavlova – research laboratory assistant, Laboratory of experimental pathology of the nervous system and neuropharmacology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-5653-5524>

Vladimir S. Sukhorukov – D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of neuromorphology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Professor, Department of histology, embryology and cytology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

Author contribution. *Sukhorukov V.S., Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N.* – study design, methodology development; *Voronkov D.N., Fedorova E.N., Egorova A.V., Potapov I.A., Pavlova A.K.* – conducting the study, curation and analysis of data; *Sukhorukov V.S.* – research management and coordination.



Динамика сокращений скелетных мышц крысы при активации P2-рецепторов после перерезки спинного мозга

А.Е. Хайруллин^{1,2}, Д.В. Ефимова¹, М.А. Мухамедьяров¹, М.Э. Балтин², Т.В. Балтина², С.Н. Гришин¹, А.У. Зиганшин¹

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Аннотация

Введение. Травма спинного мозга, периферических нервов сопровождается выделением провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые могут усиливать активность нейронов. Среди медиаторов повреждения особо можно выделить аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ), которая вовлечена в процессы формирования острой и хронической нейропатической боли, и чрезмерное её высвобождение травмированной ткани вызывает активацию P2-рецепторов, что может повлиять на механизмы вторичного повреждения тканей. При общей изученности эффектов АТФ на периферическую нервную систему патофизиологическая роль пуринергического сигнального звена при спинализации не раскрыта.

Цель исследования – оценка динамики сокращений скелетных мышц крысы при воздействии на P2-рецепторы после спинализации.

Материалы и методы. Объектом исследования выступали камбаловидная мышца, длинный разгибатель большого пальца и диафрагма интактных крыс и животных после спинализации. Через 7 сут после ламинэктомии с последующей перерезкой спинного мозга животных наркотизировали, обескровливали и выделяли мышцы с культами нервов. Параметры сократительных ответов регистрировали механомиографическим методом. Для оценки эффектов лигандов в ванночку добавляли АТФ и через 7 мин оценивали механические ответы мышц. После отмывки раствором Кребса инкубировали с раствором сурамина в течение 20 мин с последующим добавлением АТФ и вновь регистрировали механические ответы мышц. Статистическую значимость оценивали с помощью критерия Стьюдента для независимых и попарно сопряжённых выборок.

Результаты. Выявлено значимое ($p < 0,05$) снижение модулирующей активности основного эндогенного агента – АТФ в холинергическом синапсе камбаловидной мышцы с 32,4 до 5,8% и с 13,7 до 5,6% для длинного разгибателя большого пальца вследствие спинализации (повреждения спинного мозга на уровне Th6–Th7) в сравнении с интактными животными. На диафрагме столь драматических изменений не наблюдалось.

Заключение. Продемонстрированная нами аномальная модуляция АТФ нервно-мышечного перехода предоставляет доказательства вовлечённости пуринергического звена в нейротрофический контроль и функционирование различных двигательных единиц.

Ключевые слова: спинализация; АТФ; P2-рецепторы; скелетные мышцы; травматический двигательный синдром; синапс; сурамин

Этическое утверждение. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Казанского федерального университета (протокол № 30 от 28.06.2021).

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Казанского государственного медицинского университета на проведение научных исследований в рамках Программы развития университета, а также в рамках программы «Стратегическое академическое лидерство Казанского федерального университета» (ПРИОРИТЕТ-2030).

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

Адрес для корреспонденции: 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49. Казанский государственный медицинский университет. E-mail: khajrullin@ya.ru. Хайруллин А.Е.

Для цитирования: Хайруллин А.Е., Ефимова Д.В., Мухамедьяров М.А., Балтин М.Э., Балтина Т.В., Гришин С.Н., Зиганшин А.У. Динамика сокращений скелетных мышц крысы при активации P2-рецепторов после перерезки спинного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):45–51.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1012>

Поступила 02.08.2023 / Принята в печать 26.10.2023 / Опубликовано 25.06.2024

Changes in Contractile Characteristics of Rat Skeletal Muscles Associated with P2-Receptor Activation After Spinal Cord Transection

Adel E. Khairullin^{1,2}, Dina V. Efimova¹, Marat A. Mukhamedyarov¹, Maxim E. Baltin², Tatyana V. Baltina², Sergey N. Grishin¹, Ayrat U. Ziganshin¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Introduction. Traumatic spinal cord and peripheral-nerve injury is associated with release of proinflammatory cytokines and chemokines, which may stimulate neuronal activity. Adenosine triphosphoric acid (ATP) is an important pain mediator involved in the acute and chronic neuropathic pain development. Its excessive release from primary injured tissue leads to activation of P2-receptors, which may further start secondary injury mechanisms. Although the effects of ATP on the peripheral nervous system are relatively well studied, the pathophysiological role of purinergic signaling after spinalization remains unclear.

The study was aimed at assessing the post-spinalization effects of P2-receptors on the contractile characteristics of rat skeleton muscles.

Materials and methods. The objects of the study were the soleus muscle, the extensor digitorum longus (EDL) muscle, and diaphragm in intact rats and spinalized rats. Seven days after laminectomy followed by spinal cord transection, animals were anesthetized, exsanguinated, and their muscles with nerve stumps were isolated. Contractile response parameters were recorded using mechanomyography (MMG). To study effects of ATP on ligand binding, ATP was added to a bath and mechanical responses in the rat muscles were assessed 7 min after. After washing with Krebs–Henseleit solution, the preparations were incubated with suramin solution for 20 min with subsequent ATP application. Then the mechanical responses in the muscles were again recorded. Statistical significance was assessed using Student's *t*-test for independent (unpaired) and paired samples.

Results. We found a significant ($p < 0.05$) decrease in the modulating activity of ATP, as the main endogenous signaling agent, in the cholinergic synapse of the soleus muscle from 32.4 to 5.8% and from 13.7 to 5.6% for the EDL muscle after the spinalization (spinal cord injury at the Th6–Th7 level) compared with intact animals. No such dramatic changes were observed in the diaphragm.

Conclusions. Abnormal ATP-mediated modulation of neuromuscular transmission demonstrated in this study supports the involvement of purinergic signaling in the neurotrophic control and functioning of various motor units.

Keywords: spinalization; ATP; P2-receptors; skeletal muscles; post-traumatic movement disorders; synapse; suramin

Ethics approval. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Kazan Federal University (protocol No. 30, June 28, 2021).

Source of funding. The work was carried out with the financial support of a grant from the Kazan State Medical University to conduct scientific research within the framework of the University Development Program, as well as within the framework of the program "Strategic Academic Leadership of Kazan Federal University" (PRIORITY-2030).

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

For correspondence: 49 Butlerova Str., Kazan, 420012, Russia. Kazan State Medical University. E-mail: khajrulli@ya.ru. Khairullin A.E.

For citation: Khairullin A.E., Efimova D.V., Mukhamedyarov M.A., Baltin M.E., Baltina T.V., Grishin S.N., Ziganshin A.U. Dynamics of rat skeletal muscle contractions during activation of P2 receptors after spinal cord cutting. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):45–51.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1012>

Received 02.08.2023 / Accepted 26.10.2023 / Published 25.06.2024

Введение

Повреждения и травмы спинного мозга, периферических нервов нередко встречаются среди лиц трудоспособного возраста, могут сопровождаться тяжёлыми и зачастую необратимыми нарушениями двигательной системы. Травматическое повреждение спинного мозга характери-

зуется немедленной и необратимой потерей ткани в месте повреждения, а также вторичным распространением области поражения ткани с течением времени. Известно, что травма периферического нерва вызывает разнообразные изменения в экспрессии внутриклеточных сигнальных молекул спинного мозга [1], в первую очередь в ответ на повышение уровня высвобождения различ-

ных медиаторов в активированной микроглии спинного мозга [2], что может играть важную роль в развитии и поддержании нейропатической боли [3].

Активированная травматическим событием микроглия выделяет и производит провоспалительные цитокины и хемокины [4], которые могут усиливать активность нейронов. Среди медиаторов повреждения особо можно выделить АТФ, которая вовлечена в процессы формирования острой и хронической нейропатической боли [5], и чрезмерное её высвобождение травмированной тканью вызывает активацию высокоаффинных микроглиальных пуринергических рецепторов, что в дальнейшем может повлиять на механизмы вторичного повреждения тканей [3].

При общей изученности эффектов АТФ на периферической нервной системе патофизиологическая роль пуринергического сигнального звена при спинализации не раскрыта. В связи с этим целью работы является оценка динамики сокращений скелетных мышц крысы при воздействии на P2-рецепторы после спинализации.

Материалы и методы

Для экспериментов использовали лабораторных крыс-самцов линии Вистар в возрасте 9–12 мес, массой 160–240 г. В качестве объекта исследования выступали структуры опорно-двигательного аппарата тазовых конечностей, имеющие принципиальное значение в организации двигательной активности (морфологически различные: медленная активность – камбаловидная мышца (*m. soleus*), быстрая – длинный разгибатель большого пальца ноги – *m. extensor digitorum longus* (*EDL*)), и функционально отличающаяся от них дыхательная мышца – диафрагма (*m. diaphragma*) – с соответствующими нервно-мышечными синапсами интактных крыс и животных после спинализации.

За 1 нед до начала и во время экспериментов крыс размещали в отдельных клетках при комнатной температуре 22°C с циклом свет/темнота: 12 ч/12 ч, доступом к воде и пище *ad libitum*. Все манипуляции осуществляли в одинаковое время суток. Крыс разделили на 2 группы по 12 особей: в группу «норма» вошли интактные животные, в группу «спинализация» – животные, подвергшиеся перерезке спинного мозга.

Операцию производили в асептических условиях под комбинированной внутримышечной анальгезией с использованием золетила («Zoletil 50» «Virbac») 0,5 мг/кг и ксилета (XylaVET, «Pharmamagist Ltd.») 0,5 мл/кг. После препарирования Th6–Th7 позвонков производили ламинэктомию для оголения позвоночного канала с последующей перерезкой спинного мозга на данном уровне (рис. 1).

Через 7 дней после операции животных наркотизировали раствором этаминала натрия (40 мг/кг внутривенно), обескровливали и выделяли *m. soleus*, *m. EDL*, *m. diaphragma* с культями нервов, которые фиксировали за оба сухожильных конца, погружали в стаканчики объёмом 10 мл, наполненные раствором Кребса–Хензелейта [6].

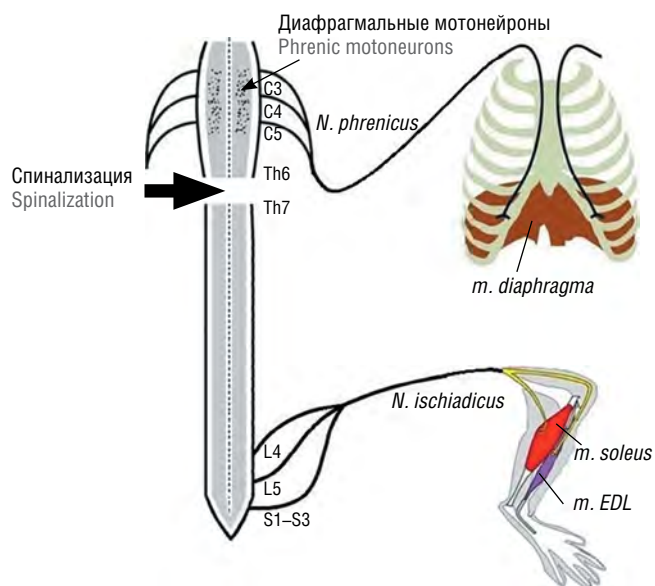


Рис. 1. Схема спинализации на уровне Th6–Th7.

Fig. 1. Schematic diagram of spinalization at Th6–Th7.

Культю нерва выделенной мышцы помещали во «всасывающий» электрод оригинальной конструкции [7]. Электростимулятором «Digitimer MultiStimul D330» подавали в течение 2 мин прямоугольные импульсы амплитудой 10 В и продолжительностью 0,5 мс при частоте 0,1 Гц. Силу сокращений мышц регистрировали с помощью датчика двигательной активности «Linton FCG-01», аналоговый сигнал преобразовывали в системе сбора данных «Biopack MP100MSW».

Изначальная нагрузка на мионевральные препараты составляла 1 г на *m. soleus* и *m. diaphragma* и 0,5 г на *m. EDL*. После получасовой адаптации мышечных препаратов к среде дважды с интервалом в 5 мин производили оценку стабильности сократительных ответов [8].

Для изучения эффектов пуринергических агонистов и антагонистов в ванночку добавляли 100 мкМ АТФ и через 10 мин оценивали механические ответы мышц. Затем проводили 20-минутную отмывку раствором Кребса с повторной стимуляцией. Для подтверждения синаптической природы эффектов АТФ использовали неселективный антагонист P2-рецепторов сурамин в концентрации 100 мкМ в течение 20 мин с последующим добавлением 100 мкМ агониста P2-рецепторов (АТФ) и вновь регистрировали механические ответы мышц. В контрольных экспериментах нервно-мышечную ткань инкубировали сурамином в концентрации 100 мкМ, через 20 мин регистрировали сократительные ответы мышц, возникающие в ответ на непрямую стимуляцию электрическим током [9].

Полученные в течение 2 мин ответы (12 сокращений) усредняли и обрабатывали как один результат в % от исходных результатов, полученных в начале эксперимента. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «SPSS Statistics». Проверку соответствия нормальному распределению проводили с помощью критерия Колмогорова. Статистическую значимость оцени-

вали с помощью многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для независимых и попарно сопряжённых выборок. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После спинализации сократительные ответы *m. soleus* и *m. EDL* демонстрируют разнонаправленные изменения в силе сокращений и модификацию временных параметров (рис. 2; табл. 1). В отличие от них *m. diaphragma* сохраняет стабильность амплитудно-временных параметров, что может быть связано с более высоким положением тел мотонейронов диафрагмального нерва, в меньшей степени затронутых при спинализации.

Апликация 100 мкМ АТФ на мышцы интактных грызун модулирует параметры сокращения: 10-минутная апликация АТФ снижала силу сокращения локомоторных *m. soleus* и *m. EDL* и усиливала сократимость дыхательной *m. diaphragma*. На нервно-мышечные препараты животных, подвергнутых предварительной спинализации, АТФ практически не действовала. Только *m. diaphragma* не утрачивала чувствительности к исследуемому нуклеотиду (таблица).

Неконкурентный блокатор P2-рецепторов сурамин (100 мкМ) не проявил достоверных эффектов. Действие экзогенной АТФ (100 мкМ) на всех исследуемых объектах на фоне сурамина (100 мкМ) полностью угнеталось (таблица).

Полученные нами данные демонстрируют значительное ухудшение функции периферической нервной системы у животных с моделью травмы спинного мозга. Изменение в синаптическом звене передачи сигнала свидетельствует в пользу дегенерационных изменений в аксонах после поражения верхнего уровня спинного мозга.

Механизмы, лежащие в основе угнетения функции периферической нервной системы, важны для предотвращения ухудшения состояния и поддержания высокого потенциала восстановления движений, особенно с помощью клеточной терапии, направленной на восстановление повреждённого спинного мозга.

Нарушение функциональной активности мышечных систем организма, пострадавшего от травмы спинного мозга, может быть связано как непосредственно с механическим повреждением, так и с вторичными патофизиологическими процессами, являющимися следующим этапом ответных реакций на первоначальное травмирующее событие. К примеру, имеются исследования, демонстрирующие аномально высокий и устойчивый уровень высвобождения АТФ в перитравматических областях у крыс с моделью травмы спинного мозга, что непосредственно указывает на вовлечённость P2-рецепторного пути в процессы вторичного повреждения тканей и нейродегенерации после первичного травмирования [10].

Каскад повреждения тканей включает обширное кровоизлияние, некроз клеточных компонентов центральной и периферической нервных систем. Происходящая в даль-

нейшем активация астроцитов и других клеток, расположенных в непосредственной близости от очага повреждения, приводит к созданию крайне неблагоприятной среды для восстановления аксонов. Протекающая одновременно с этим активация иммунной системы приводит к дополнительному усугублению состояния тканей в патологическом очаге за счёт привлечения клеток иммунного воспаления, таких как нейтрофилы и макрофаги. С другой стороны, макрофаги и Т-хелперы обеспечивают трофическую поддержку повреждённых компонентов центральной нервной системы. Все вышеперечисленные процессы в конечном счёте приводят к оголению аксонов нервных клеток и, как следствие, нарушениям проводимости по ним, что в первую очередь выражается в различных функциональных нарушениях мышечной системы [11].

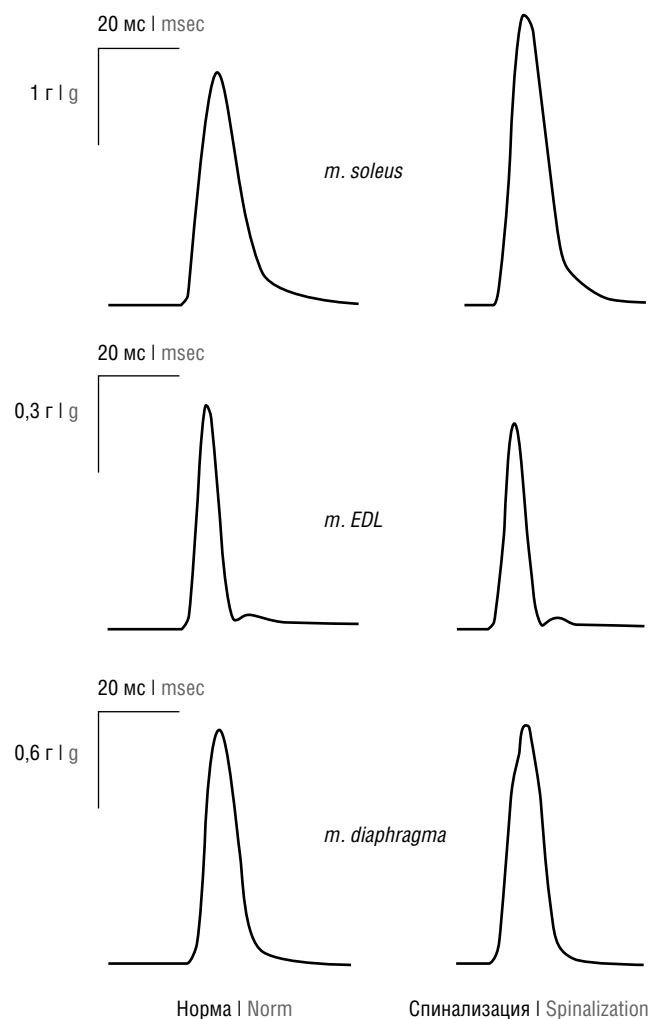


Рис. 2. Вид одиночных сократительных ответов *m. soleus*, *m. EDL* и *m. diaphragma*, вызванных электрической стимуляцией в норме и после спинализации (представлены отдельные репрезентативные треки).

Fig. 2. Traces of single contractile responses of the isolated rat *m. soleus*, *m. EDL* and *m. diaphragma* evoked by electrical stimulation in controls and in spinalized rats (selected representative traces are presented).

Зависимость сократительных параметров исследованных мышц крыс, вызванных электрической стимуляцией, от экспериментальных условий, $n = 10-12$

Parameters of rat muscle contractility evoked by electrical stimulation in different experimental conditions, $n = 10-12$

Экспериментальные условия Experimental conditions	<i>n</i>	Параметр Parameter	Контроль Control	АТФ, 100 мкМ ATP, 100 μM	Сурамин, 100 мкМ Suramin, 100 μM	Сурамин, 100 мкМ + АТФ, 100 мкМ Suramin, 100 μM + ATP, 100 μM
<i>M. soleus</i>						
Норма Normal value	10	СС CF	100,0 ± 4,2	67,6 ± 5,2*	104,3 ± 3,9	98,5 ± 7,1
		BC CT	0,081 ± 0,004	0,083 ± 0,006	0,080 ± 0,004	0,079 ± 0,005
		ВП/2 RT/2	0,092 ± 0,007	0,105 ± 0,011	0,090 ± 0,006	0,093 ± 0,010
Спинализация Spinalization	10	СС CF	119,8 ± 5,1 [#]	114,0 ± 6,1 [#]	120,2 ± 4,3 [#]	121,8 ± 6,4 [#]
		BC CT	0,073 ± 0,005	0,076 ± 0,007	0,071 ± 0,006	0,074 ± 0,004
		ВП/2 RT/2	0,101 ± 0,009	0,116 ± 0,010	0,098 ± 0,008	0,105 ± 0,010
<i>M. EDL</i>						
Норма Normal value	10	СС CF	100,0 ± 4,5	86,2 ± 3,9*	102,0 ± 6,1	98,7 ± 5,3
		BC CT	0,057 ± 0,003	0,056 ± 0,005	0,059 ± 0,004	0,058 ± 0,006
		ВП/2 RT/2	0,067 ± 0,005	0,069 ± 0,004	0,065 ± 0,007	0,068 ± 0,005
Спинализация Spinalization	10	СС CF	88,7 ± 3,8 [#]	83,1 ± 5,4	85,9 ± 4,8 [#]	83,1 ± 6,7 [#]
		BC CT	0,068 ± 0,005	0,069 ± 0,006	0,068 ± 0,006	0,067 ± 0,005
		ВП/2 RT/2	0,071 ± 0,006	0,073 ± 0,007	0,070 ± 0,005	0,073 ± 0,004
<i>M. diaphragma</i>						
Норма Normal value	12	СС CF	100,0 ± 3,7	114,6 ± 5,2*	98,3 ± 4,7	102,9 ± 6,2
		BC CT	0,065 ± 0,004	0,066 ± 0,003	0,064 ± 0,006	0,064 ± 0,004
		ВП/2 RT/2	0,075 ± 0,006	0,075 ± 0,005	0,074 ± 0,006	0,076 ± 0,004
Спинализация Spinalization	12	СС CF	103,2 ± 4,1	112,7 ± 3,9*	102,0 ± 4,9	103,8 ± 7,5
		BC CT	0,071 ± 0,005	0,070 ± 0,003	0,069 ± 0,004	0,072 ± 0,004
		ВП/2 RT/2	0,074 ± 0,003	0,076 ± 0,006	0,074 ± 0,005	0,075 ± 0,006

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; [#] $p < 0,05$ по сравнению с нормой. СС — сила сокращения (в % от контроля); BC — время сокращения (в с); ВП/2 — время полу-расслабления (в с).

Note. * $p < 0.05$ compared with the control group; [#] $p < 0.05$ compared with normal value. CF — contractile force (% from the level in the control group); CT — contractile time, sec; RT/2 — half-relaxation time, sec.

Полученные данные демонстрируют наличие существенных различий в механизмах контроля сократительной деятельности у «быстрых» и «медленных» скелетных мышц теплокровных, что согласуется с более ранними нашими наблюдениями в условиях спинального шока [12]. Угнетение эффектов P2-модуляторов на сокращение мышц при столь разительной реакции на спинализацию демонстрирует вовлечённость пуринергического звена в нейротрофическом контроле и функционировании различных двигательных единиц.

Активация спинальной микроглии вследствие травматического события влечёт за собой повышение экспрессии P2-рецепторов. Например, доказано увеличение количества P2X4R при травмах спинного мозга, а блокирование P2X4R приводило к уменьшению нейропатической боли [13]. Другой АТФ-чувствительный пуринергический рецептор — P2X7 необычен тем, что он может образовывать макромолекулярную пору при повторном или длительном воздействии высоких концентраций АТФ [14], что наиболее важно, если учитывать многократное увеличение высвобождения АТФ в перитравматических областях. Данный рецептор особенно важен в контексте травм спинного мозга из-за его широкой экспрессии

на нейронах центральной нервной системы [10]. Среди других подтипов рецепторов существуют данные о возможном участии P2Y6, P2Y13 и P2Y14 в физиологических реакциях микроглии [15, 16].

Несмотря на серьёзность повреждения, даже при обширной травме спинного мозга на уровне грудных сегментов электростимуляция, производимая несколько ниже уровня повреждения, позволяет зарегистрировать стабильную ритмическую двигательную активность задних конечностей, что было продемонстрировано в ряде исследований на животных [17, 18].

Блокада пуринергических рецепторов может улучшить исход травмы спинного мозга. Например, интраспинальная инъекция антагониста P2X7-рецепторов в перитравматическую зону уменьшала повреждение спинного мозга [10]. Ингибирование P2X7R не только снижало потерю двигательных нейронов, но и способствовало последующему функциональному восстановлению травмированных животных.

С другой стороны, нарушение мембраны аксона при повреждении сопровождается быстрыми изменениями

внутриклеточных концентраций ионов. Воздействие АТФ на нейроны спинного мозга проявляется возбуждением, которое приводит к устойчивому необратимому повышению уровня Ca^{2+} и в конечном итоге к гибели клеток [10].

К тому же в ряде фундаментальных исследований с использованием животных моделей продемонстрированы патологические изменения в скелетной мускулатуре, развивающиеся вследствие травмы спинного мозга: высвобождение большого количества АТФ из повреждённых тканей приводит к развитию не только местного, но и генерализованного воспалительного процесса с высвобождением провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкинов-1 и -6), что опосредует развитие изменений мускулатуры, похожих на постденервационные [14]. АТФ активирует ионотропные P2XR, в частности P2X7, что в основном приводит к увеличению концентрации внутриклеточного

Ca^{2+} и в дальнейшем к реорганизации цитоскелета, воспалению, апоптозу/некрозу и пролиферации, обычно в длительной перспективе [19].

Заключение

Таким образом, совокупность известных к настоящему моменту данных только намечает пути выявления механизмов описанных нами эффектов. Требуются дальнейшие исследования участия P2-сигналикации в процессах, возникающих после спинализации.

Продемонстрированная нами аномальная модуляция АТФ нервно-мышечного перехода предоставляет доказательства дегенерации аксонов и позволяет предположить, что трансинаптическая дегенерация двигательных нейронов может происходить ниже уровня поражения спинного мозга при подобных травмах.

Список источников / References

- Scholz J, Woolf C.J. Can we conquer pain? *Nat. Neurosci.* 2002;5:1062–1067. DOI: 10.1038/nn942
- Peng W, Cotrina M.L., Han X. et al. Systemic administration of an antagonist of the ATP-sensitive receptor P2X7 improves recovery after spinal cord injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106(30):12489–12493. DOI: 10.1073/pnas.0902531106
- Kobayashi K, Yamanaka H., Noguchi K. Expression of ATP receptors in the rat dorsal root ganglion and spinal cord. *Anat. Sci. Int.* 2013;88(1):10–16. DOI: 10.1007/s12565-012-0163-9
- Abbadie C, Bhargoo S., De Koninck Y. et al. Chemokines and pain mechanisms. *Brain Res. Rev.* 2009;60(1):125–134. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.002
- Gourine A.V., Dale N., Llaudet E. et al. Release of ATP in the central nervous system during systemic inflammation: real-time measurement in the hypothalamus of conscious rabbits. *J. Physiol.* 2007;585(1):305–316. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.143933
- Хайруллин А.Е., Ефимова Д.В., Гришин С.Н., Зиганшин А.У. Влияние спинализации на динамику сокращений скелетных мышц крысы при активации P2-рецепторов. В сб.: XXIV съезд физиологического общества им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 11–15 сентября 2023 г.). Санкт-Петербург; 2023:434.
- Khairullin A.E., Efimova D.V., Grishin S.N., Ziganshin A.U. The effect of specialization on the dynamics of contractions of rat skeletal muscles during activation of P2 receptors. Proceedings of the XXIV Congress of Physiology named after I.P. Pavlov (St. Petersburg, 2023 Sep 11–15). St. Petersburg; 2023:434.
- Патент РФ № 216564 У1. Всасывающий культуру нерва электрод для электрической стимуляции / Гришин С.Н., Хайруллин А.Е., Зиганшин А.У., Ефимова Д.В. 2023.
- RF Patent No. 216564 U1 Nerve stump suction electrode for electrical stimulation / Grishin S.N., Khairullin A.E., Ziganshin A.U., Efimova D.V. 2023.
- Eshpay R.A., Khairullin A.E., Karimova R.G., Nurieva L.R., Rizvanov A.A., Mukhamedyarov M.A., Ziganshin A.U., Grishin S.N. Parameters of single and summated contractions of skeletal muscles in vivo and in vitro. *Genes & Cells.* 2015;10(4):123–126. DOI: 10.23868/gc120535
- Хайруллин А.Е., Ефимова Д.В., Еремеев А.А. и др. Влияние травмы спинного мозга на P2-сигнализацию в холинергическом синапсе. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2023;109(5):588–599.
- Khairullin A.E., Efimova D.V., Eremeev A.A. et al. The effect of spinal cord injury on P2 signaling in the cholinergic synapse. *Russian Journal of Physiology.* 2023;109(5):588–599. DOI: 10.31857/S0869813923050059
- Wang X., Arcuino G., Takano T. et al. P2X7 receptor inhibition improves recovery after spinal cord injury. *Nat. Med.* 2004;10(8):821–827. DOI: 10.1038/nm1082
- Profyris C., Cheema S.S., Zang D.W. et al. Degenerative and regenerative mechanisms governing spinal cord injury. *Neurobiol. Dis.* 2004;15(3):415–436. DOI: 10.1016/j.nbd.2003.11.015
- Valiullin V.V., Khairullin A.E., Eremeev A.A. et al. Contractions dynamic of fast and slow rat muscle under spinal shock and modulators of contraction. *Kazan Medical Journal.* 2021;102(3):329–334. DOI: 10.17816/KMJ2021-329
- Tsuda M., Shigemoto-Mogami Y., Koizumi S. et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature.* 2003;424(6950):778–783. DOI: 10.1038/nature01786
- North R.A. Molecular physiology of P2X receptors. *Physiol. Rev.* 2002;82(4):1013–1067. DOI: 10.1152/physrev.00015.2002
- Visentin S., Nuccio C.D., Belenchi G.C. Different patterns of Ca^{2+} signals are induced by low compared to high concentrations of P2Y agonists in microglia. *Purinergic Signal.* 2006;2(4):605–617. DOI: 10.1007/s11302-006-9023-1
- Bianco F., Fumagalli M., Pravettoni E. et al. Pathophysiological roles of extracellular nucleotides in glial cells: differential expression of purinergic receptors in resting and activated microglia. *Brain Res. Rev.* 2005;48(2):144–156. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.12.004
- Gerasimenko Y.P., Avelev V.D., Nikitin O.A., Lavrov I.A. Initiation of locomotor activity in spinal cats by epidural stimulation of the spinal cord. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2003;33(3):247–254. DOI: 10.1023/a:1022199214515
- Lavrov I., Dy C.J., Fong A.J. et al. Epidural stimulation induced modulation of spinal locomotor networks in adult spinal rats. *J. Neurosci.* 2008;28(23):6022–6029. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0080-08.2008
- Illes P., Verkhatsky A., Burnstock G., Franke H. P2X receptors and their roles in astroglia in the central and peripheral nervous system. *Neuroscientist.* 2012;18(5):422–438. DOI: 10.1177/1073858411418524

Информация об авторах

Хайруллин Адел Евгеньевич – к.б.н., ассистент каф. биохимии и клинической лабораторной диагностики Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия; с.н.с. научно-исследовательской лаборатории «Механобиология» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6155-622X>

Ефимова Дина Вадимовна – аспирант каф. биохимии и клинической лабораторной диагностики Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-3966-0813>

Мухамедьяров Марат Александрович – д.м.н., профессор, зав. каф. нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0397-9002>

Балтин Максим Эдуардович – н.с. научно-исследовательской лаборатории «Механобиология» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5005-1699>

Балтина Татьяна Валерьевна – к.б.н., доцент, зав. научно-исследовательской лаборатории «Механобиология» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3798-7665>

Гришин Сергей Николаевич – д.б.н., профессор каф. медицинской и биологической физики с информатикой и медицинской аппаратурой Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2851-579X>

Зиганшин Айрат Усманович – д.м.н., профессор, зав. каф. фармакологии Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9087-7927>

Вклад авторов. *Хайруллин А.Е.* – проведение исследования, написание оригинальной рукописи; *Ефимова Д.В.* – проведение исследования; *Балтин М.Э., Балтина Т.В.* – сбор и анализ результатов; *Мухамедьяров М.А., Гришин С.Н.* – корректура статьи; *Зиганшин А.У.* – руководитель работы. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Adel E. Khairullin – Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor, Department of biochemistry and clinical laboratory diagnostics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; senior researcher, Research laboratory «Mechanobiology», Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6155-622X>

Dina V. Efimova – postgraduate student, Department of biochemistry and clinical laboratory diagnostics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-3966-0813>

Marat A. Mukhamedyarov – D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of normal physiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0397-9002>

Maxim E. Baltin – researcher, Research laboratory «Mechanobiology», Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5005-1699>

Tatiana V. Baltina – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head, Research laboratory «Mechanobiology», Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3798-7665>

Sergey N. Grishin – D. Sci. (Biol.), Professor, Department of medical and biological physics with computer science and medical equipment, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2851-579X>

Airat U. Ziganshin – D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of pharmacology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9087-7927>

Author contribution. *Khairullin A.E.* – conducting research, writing the original manuscript; *Efimova D.V.* – conducting research; *Baltin M.E., Baltina T.V.* – collecting and analyzing the results; *Mukhamedyarov M.A., Grishin S.N.* – proofreading the article; *Ziganshin A.U.* – the head of the work. 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.



Проблема дисфагии в неврологии

С.А. Зайцевская, Р.Х. Люкманов, Е.С. Бердникович, Н.А. Супонева

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Нейрогенная дисфагия – это расстройство, характеризующееся нарушением акта глотания, вызванным различными заболеваниями центральной и периферической нервной системы, нервно-мышечной передачи или мышц. Дисфагия является одним из наиболее частых и в то же время наиболее опасных симптомов многих неврологических заболеваний. Пациенты, страдающие дисфагией, получают зачастую тяжёлую степень инвалидности, у них выше риск развития аспирационной пневмонии и значительно повышена смертность. Несмотря на большое количество разработанных скрининговых методов диагностики, клинических шкал, опросников и инструментальных методов диагностики, проблеме нейрогенной дисфагии, особенно на ранних стадиях, уделяется недостаточное внимание, в результате чего пациенты не получают своевременное лечение и профилактику дисфагии и сопутствующих осложнений. Валидация имеющихся диагностических шкал, разработка международных протоколов и стандартов диагностики, лечения и профилактики дисфагии и ассоциированных осложнений актуальны и важны для создания унифицированного и научно-обоснованного подхода к пациентам, сталкивающимся с дисфагией.

Ключевые слова: нейрогенная дисфагия; орофарингеальная дисфагия; аспирационная пневмония; кахексия

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 статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: sona-zait@mail.ru. Зайцевская С.А.

Для цитирования: Зайцевская С.А., Люкманов Р.Х., Бердникович Е.С., Супонева Н.А. Проблема дисфагии в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):52–61.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.974>

Поступила 11.04.2023 / Принята в печать 02.05.2023 / Опубликовано 25.06.2024

Dysphagia in Neurological Disorders

Sofya A. Zaytsevskaya, Roman Kh. Lyukmanov, Elena S. Berdnikovich, Natalya A. Suponeva

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Neurogenic dysphagia is a disorder with impaired swallowing, which is caused by various disorders of the central and peripheral nervous systems, neuromuscular transmission, or muscles. Dysphagia is one of the most common and at the same time the most dangerous symptoms of many neurological disorders. Patients with dysphagia often have severe disability, a higher risk of aspiration pneumonia, and significantly increased mortality rate. Despite the availability of many diagnostic screening methods, clinical scales, questionnaires, and instrumental diagnostic methods, the issue of neurogenic dysphagia is underestimated, especially in the early stages. As a result, patients do not receive timely treatment and prevention of dysphagia and associated complications. Validation of available diagnostic scales, development of international protocols and standards for the diagnosis, treatment, and prevention of dysphagia and associated complications are important to establish a unified and evidence-based approach for patients with dysphagia.

Keywords: neurogenic dysphagia; oropharyngeal dysphagia; aspiration pneumonia; cachexia

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: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.
E-mail: sona-zait@mail.ru. Zaytsevskaya S.A.

For citation: Zaytsevskaya S.A., Lyukmanov R.Kh., Berdnikovich E.S., Suponeva N.A. Dysphagia in neurological disorders. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):52–61. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.974>

Received 11.04.2023 / Accepted 02.05.2023 / Published 25.06.2024

Введение

Дисфагия, согласно Международной классификации болезней и здоровья 10-го пересмотра (МКБ-10), – это расстройство, характеризующееся затруднением акта глотания, т. е. нарушением перемещения пищи и/или жидкости из ротовой полости через глотку и пищевод в желудок. Подсчитано, что более 30% госпитализированных пациентов страдают той или иной формой дисфагии, которая сохраняется при выписке из стационара более чем у 50% пациентов [1, 2]. Ежегодно диагностируется 400 000–800 000 новых случаев дисфагии, вторичной по отношению к неврологическим заболеваниям, а встречаемость нейрогенной дисфагии среди пациентов старше 60 лет составляет 46% [3–5]. Дисфункция глотания преобладает среди пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) (в 8,1–80% случаев), болезнью Паркинсона (в 11–81% случаев) и черепно-мозговой травмой (ЧМТ) (в 27–30% случаев) [6]. Дисфагия также развивается у пациентов с деменцией (до 85,9% случаев), болезнью Гентингтона (90,5%) и рассеянным склерозом (25,4%), у детей с нервно-мышечными заболеваниями (47,3%) [7–10]. Хроническая дисфагия приводит к недоеданию, обезвоживанию, аспирационной пневмонии и ассоциирована с длительным пребыванием в больнице, повышенной тревожностью и риском смертельного исхода [1]. Понимание физиологии и патофизиологии акта глотания, этиологии и клинических особенностей дисфагии, разработка международных подходов к диагностике и постановке корректного диагноза, работа междисциплинарной команды специалистов являются необходимым условием для принятия обоснованного решения по поводу лечения, реабилитации, профилактики и улучшения качества жизни пациентов с нейрогенной дисфагией.

Физиология нормального акта глотания

Международная классификация функционирования, инвалидности и здоровья описывает глотание как «функцию выведения веществ, таких как пища, питье и слюна, через ротовую полость, глотку и пищевод с соответствующей скоростью»¹. Современное представление о механизме акта глотания сформировано благодаря множеству научных исследований, которые проводились преимущественно на млекопитающих. Благодаря этим работам нам известно, что акт глотания – это сложный процесс, состоящий из трёх последовательных фаз, в котором организовано участвуют около 50 пар скелетных мышц и 5 пар черепно-мозговых нервов (V, VII, IX, X, XII), координируемых корой полушарий большого мозга и ядрами ствола головного мозга [3, 11, 12].

¹ International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). URL: <https://icd.who.int/dev11/l-icf/en#/http://id.who.int/icd/entity/923782542>

Первая (оральная транзитная) фаза – это подготовительный произвольный этап глотания, который состоит из двух стадий. Сначала происходит измельчение пищи и смешивание её со слюной за счёт сокращения мышц языка, круговой мышцы рта, жевательных и щёчных мышц. Затем следует стадия удержания пищи или жидкости перед нижней частью рта за счёт стимуляции рецепторов вокруг мягкого нёба, нёбных дужек и корня языка. Задняя часть языка и нёбная занавеска приподнимаются для предотвращения преждевременного попадания болюса в глотку. На второй стадии дистальная часть языка поднимается, а проксимальная часть опускается, проталкивая болюс вдоль твёрдого нёба по направлению к ротоглотке.

Вторая (фарингеальная) фаза является рефлекторной, во время неё происходит продвижение пищевого комка из ротоглотки в пищевод. При достижении пищевого комка области глотки происходит поднятие нёбной занавески, которая закрывает носоглотку и предотвращает назальную регургитацию, и подъём языка к задней стенке глотки для предотвращения регургитации болюса в ротовую полость. Закрытие ротовой и носовой полостей создаёт давление, необходимое для транспортировки болюса через глотку. Одновременно сокращаются мышцы-констрикторы глотки, чтобы протолкнуть болюс в пищевод. По мере того как поднимается нёбная занавеска, продвигается наверх и вперёд за счёт сокращения мышц гортани подъязычно-гортанный комплекс, обеспечивая закрытие просвета гортани с помощью надгортанника. Кроме того, за счёт активации приводящих мышц гортани смыкаются голосовые связки. Благодаря этому механизму гортань и нижние дыхательные пути защищены от аспирации болюса, проходящего через глотку. Продолжительность оральной и фарингеальной фаз глотания в целом составляет 0,6–1,0 с.

Далее идёт расслабление мышц верхнего пищеводного сфинктера (ВПС), тоническая активность которых в норме постоянно поддерживается вне акта глотания, и наступает третья фаза глотания – пищеводная. Она является более длительной (от 10 с и больше), находится под двойным контролем соматической и автономной нервной системы и заключается в движении пищевого комка через пищевод по направлению к желудку за счёт перистальтической волны сокращения поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры пищевода [3, 12, 13].

Главными центрами, ответственными за акт глотания, являются передняя часть островковой коры и лобно-теменная покрышка, включая нижнюю часть первичной моторной, соматосенсорной коры и премоторную кору [3, 11]. Первичная моторная и соматосенсорная кора, как было показано по данным функциональной магнитно-

резонансной томографии, одновременно активируются во время глотания или оральной сенсорной стимуляции, функционируя, вероятно, синхронно. Предполагается, что первичная моторная кора отвечает за инициацию и выполнение глотания, т. е. электрическая стимуляция этой области вызывает ритмичные глотательные движения. От первичной моторной коры идут эфферентные проекции к мышцам, участвующим в глотании, включая челюстно-подъязычные, мускулатуру глотки и пищевода. Активация соматосенсорной коры наблюдается при поступлении различных форм сенсорной информации в ротовую полость, гортань, глотку или пищевод [11].

У взрослых людей при глотании по данным функциональной магнитно-резонансной томографии регистрируется корковая активация островка, поясной коры, дополнительной моторной области, премоторной коры, слуховой коры, нижней лобной извилины, теменно-затылочной и префронтальной коры, покрышки, скорлупы, таламуса, бледного шара, мозжечка, мозолистого тела, базальных ганглиев, хвостатого ядра и нижней теменной доли [11, 14]. Считается, что эти структуры связаны между собой через 2 основных функциональных цикла: мозжечковую и островковую петли. Мозжечковая петля, включающая функциональные связи между нижней лобной извилиной, вторичной сенсорной корой, мозолистым телом, базальными ганглиями, таламусом, а также между сенсомоторной корой и поясной извилиной и мозжечком, модулирует глотательные движения и координирует связанные с глотанием события, такие как дыхание. Островковая петля, включающая связи между премоторной корой и задней теменной корой, сенсомоторной корой и поясной извилиной и островком, отвечает за синхронизацию глотательных движений и интеграцию сенсомоторной информации в коре головного мозга. Островковая доля, известная как первичная вкусовая кора, активируется во время болевой и неболевой стимуляции пищевода, предположительно вовлекается в обработку механической сенсорной информации, является первичной интегративной областью для произвольного глотания, отвечает за координацию висцеральной сенсорной и моторной информации и может играть существенную роль в инициации глотания. Поясная кора как часть лимбической системы, отвечающей за иницирование и мотивацию целенаправленного поведения, внимание и познание, участвует в когнитивной обработке процесса глотания высшего порядка [11].

Важную роль в процессе глотания играет «жевательная» зона коры головного мозга, повторяющаяся стимуляция которой в исследованиях приводит к ритмическим жевательным движениям челюсти у приматов [15]. «Жевательная» зона коры состоит из основной части, локализованной в прецентральной извилине спереди и латеральнее первичной моторной коры, и глубокой части, расположенной на внутренней поверхности лобной покрышки [11]. Эта область коры получает проекции от сенсорных и моторных ядер таламуса, а также интракортикальные проекции от лобной, теменной и орбитальной частей полушарий головного мозга и связывается с центральным паттерном – генератором глотания (ЦПГТ) в стволе головного мозга прямо или косвенно через базальные

ганглии. Эта сложная сеть позволяет выполнять последовательность жевательных движений с одновременной модуляцией посредством сенсорной обратной связи. ЦПГТ расположен в продолговатом мозге вокруг ядра одиночного пути, состоит из двух блоков интернейронов ретикулярной формации с каждой стороны продолговатого мозга, которые регулируют финальную стадию глотания, и модулирует процесс глотания в зависимости от размера, текстуры и температуры пищевого комка. ЦПГТ связан через двойное ядро с мышечным комплексом, участвующим в глотании, а также с рецепторами слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани через тройничный, языкоглоточный и блуждающий нервы и ядро одиночного пути [3]. Информация о текстуре, температуре, вкусе и движении пищевого комка передается через рецепторы транзитного потенциала (transient receptor potential, TRP), приводящие к деполяризации сенсорных нейронов за счёт входа ионов кальция: рецептор транзитного потенциала ваниллоида 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1), который активируется на высокую температуру ($> 43^{\circ}\text{C}$) и на капсаицин, рецептор транзитного потенциала анкирина 1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1), который активируется на холодную температуру ($< 17^{\circ}\text{C}$), и рецептор транзитного потенциала меластатина 8 (transient receptor potential melastatin 8, TRPM8), активируемый воздействием температуры $25\text{--}28^{\circ}\text{C}$ и ментолом [16].

Этиология дисфагии

Нарушение акта глотания может происходить в любую из трёх фаз, однако, учитывая схожесть патогенеза нарушений оральной и фарингеальной фаз, чаще всего выделяют орофарингеальную дисфагию и дисфагию пищевода [17].

В этиологии орофарингеальной дисфагии выделяют структурные, токсические и неврологические заболевания. Нейрогенная дисфагия ассоциирована с поражением различных отделов головного мозга (включая первичную и вторичную соматосенсорную и моторную кору, дополнительную моторную область, нижнюю лобную извилину, переднюю поясную кору, орбитофронтальную кору, супрамаргинальную извилину, островок, базальные ганглии, лучистый венец, таламус, внутреннюю капсулу, перивентрикулярное белое вещество и ствол головного мозга), а также с поражением на уровне периферической нервной системы, нервно-мышечного синапса и с первично-мышечным повреждением [11]. Наиболее часто нейрогенная дисфагия встречается при ОНМК, болезни Паркинсона, ЧМТ, деменции, боковом амиотрофическом склерозе, миозите и миастении [6, 18, 19]. Кроме того, на функцию глотания влияют стоматологические заболевания и снижение продукции слюны (таблица) [20]. В метаанализе F. Rajati и соавт. показано, что общая встречаемость орофарингеальной дисфагии среди населения составляет 43,8% с тенденцией к увеличению с возрастом пациентов [21]. Орофарингеальная дисфагия может сопровождаться такими симптомами, как дисфагия, гиперсаливация, изжога, пищевой рефлюкс в ротовую и носовую полости, снижение массы тела, кашель или тошнота при глотании [17]. Метаанализ K.J. Banda

Этиология орофарингеальной дисфагии [3, 20]

Etiology of oropharyngeal dysphagia

Заболевания нервной системы	Структурные причины	Другие причины
<ul style="list-style-type: none"> • Рассеянный склероз; • спиноцеребеллярная атаксия; • ЧМТ; • опухоли головного мозга; • нейродегенеративные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> - болезнь Паркинсона; - прогрессирующий; надъядерный паралич; - мультисистемная атрофия; - болезнь Альцгеймера; - кортикобазальная дегенерация; - лобно-височная деменция; - деменция с тельцами Леви; - сосудистая деменция; - болезнь Гентингтона; - болезнь Вильсона; • болезни двигательного нейрона: <ul style="list-style-type: none"> - боковой амиотрофический склероз; - первичный боковой склероз; - спинальная мышечная атрофия; • нервно-мышечные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> - немалиновая миопатия; - митохондриальная миопатия; - миозит с включениями; - дермато-/полимиозит; - миастения гравис; • периферические нейропатии: <ul style="list-style-type: none"> - синдром Гийена–Барре; - полинейропатии при системных заболеваниях; - диабетическая нейропатия; • сосудистые заболевания: <ul style="list-style-type: none"> - ОНМК; - сосудистая деменция; - врождённый церебральный паралич; • ятрогенные причины: <ul style="list-style-type: none"> - поздняя дискинезия с хореоформными движениями языка на фоне приёма антипсихотических препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> • Объёмные образования головы и шеи; • операция или облучение по поводу злокачественных образований головы и шеи; • химиолучевой мукозит и отёк; • дивертикул Ценкера; • шейные остеофиты; • лимфаденопатия; • зоб; • перстнеглоточный стержень 	<ul style="list-style-type: none"> • Стоматологические заболевания; • гипосаливация при ксеростомии, например, токсического генеза (приём α- и β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антихолинергических и антигистаминных средств, анксиолитиков, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, миорелаксантов, трициклических антидепрессантов)

и соавт. на основании 39 исследований с 31 488 участниками показал, что у пациентов в возрасте 60 лет и старше орофарингеальная дисфагия является фактором риска развития пневмонии, кахексии и смертности и ассоциирована с такими нарушениями, как недержание мочи и кала, иммобилизация, пролежни, саркопения, делирий, частые падения [4].

Пищеводная дисфагия ассоциируется со структурными поражениями пищевода и окружающих его образований (такими как эзофагиты различной этиологии, объёмные образования, склеродерма, кардиомегалия и т.д.), с первичными и вторичными нарушениями моторики гладкой мускулатуры пищевода и пищеводного сфинктера (например, синдром гиперактивности пищеводного сфинктера, ахалазия). В отличие от пациентов с орофарингеальной дисфагией, для которых более характерны жалобы на нарушение проглатывания пищи

в начале акта глотания, у пациентов с пищеводной дисфагией обычно возникает ощущение, что пища «застревает в горле или грудной клетке» через несколько секунд после проглатывания. Кроме того, при наличии структурной патологии пищевода или области ротоглотки будет наблюдаться дисфагия твёрдой пищей, в то время как дисфагия жидкой пищей или жидкостями ассоциирована с нейрогенными причинами [17]. Наличие структурной или пищеводной дисфагии предполагает гастроэнтерологическую диагностику, которая включает квалифицированное обследование ротоглотки, фаринголарингоскопию, эзофагогастроскопию и манометрию [22]. Традиционно проблемами пищеводной и структурной дисфагии занимаются гастроэнтерологи и отоларингологи, поэтому далее обзор будет посвящён в основном проблеме орофарингеальной дисфагии, которая ассоциирована с неврологическими заболеваниями.

Диагностика нейрогенной дисфагии

Клиническая диагностика

Согласно клиническим рекомендациям Немецкого общества неврологии, опрос пациента или его родственников при подозрении на нейрогенную дисфагию должен включать специализированные вопросы про изменение пищевого и питьевого поведения; отказ от употребления продуктов различной консистенции; трудности при приёме лекарств; время, необходимое для приёма пищи; позу во время приёма пищи; трудности при жевании; наличие остатков пищи после проглатывания в полости рта или глотке; ощущение «застревания еды в горле» [22].

Клиническая оценка качества глотания предполагает следующий протокол осмотра [22]:

- 1) осмотр движения челюсти и подъёма гортани во время глотания, рекомендуется пальпация жевательных мышц и области над щитовидным хрящом во время глотания;
- 2) осмотр мягкого нёба и ротовой полости, языка и губ в покое с помощью шпателя и зеркал с оценкой глоточного и нёбного рефлексов и наличия нарушения слюноотделения до или после глотания;
- 3) осмотр мягкого нёба, ротовой полости и языка во время фонации, оценка звуковых характеристик голоса пациента;
- 4) скрининговое тестирование нарушения глотания.

Скрининговые тестирования предназначены для быстрого выявления пациентов с риском аспирации для инициирования профилактических мероприятий и дальнейшей диагностики. Большинство опубликованных тестовых протоколов были оценены только у пациентов с инсультом и характеризуются относительно высокой чувствительностью (> 80%), но умеренной специфичностью (до 60%). Однако оптимальная тестовая парадигма на данный момент не определена [22]. В качестве скрининговых методов для диагностики дисфагии используют три варианта тестирования:

- 1) водную глотательную пробу, во время которой оценивают объём жидкости, который пациент может выпить без возникновения симптомов дисфагии [23];
- 2) расширенную глотательную пробу, при которой оценивают степень нарушения глотания жидкости и пищи различной консистенции [22];
- 3) глотательную провокационную пробу, при которой оценивают произвольный глоточный рефлекс, то есть только фарингеальную фазу глотания [22, 23].

Для оценки тяжести и степени выраженности дисфагии при первичной диагностике, а также при наблюдении и лечении пациента в динамике используют различные клинические шкалы и опросники:

- Опросник нарушения глотания: состоит из 15 вопросов о нарушении глотания для самостоятельного заполнения пациентом [24];
- Оценка качества жизни при дисфагии: состоит из 10 шкал и батареи симптомов дисфагии (14 пунктов для оценки тяжести симптомов) для самостоятельного заполнения пациентом [25];

- Инструмент оценки пищевого поведения: оценка тяжести дисфагии и её влияния на качество жизни – для самостоятельного заполнения пациентом, с оценкой каждого вопроса по 5-балльной шкале. Общий балл «3» и выше считается отклонением от нормы [26];
- Мюнхенская шкала глотания: шкала оценки нарушенных функций глотания слюны, пищи и жидкостей [27];
- Шкала скрининга дисфагии: инструмент для скрининга дисфагии, разработанный для пациентов, перенёвших острый инсульт, и состоящий из 2 частей: тест на прямое и непрямое глотание [28];
- Шкала функциональной оценки глотания: шкала, используемая для описания функционального уровня перорального приёма пищи пациентом с баллами в диапазоне от «1» (ничего не принимает внутрь) до «7» (потребление пищи без ограничений) [26].

Фиброоптическая эндоскопическая оценка глотания

Фиброоптическая эндоскопическая оценка глотания выполняется с помощью фиброоптического гибкого эндоскопа, который проводят трансназально через средний или нижний носовые ходы над нёбной занавеской в глоточную область. Данный метод позволяет оценить полностью глоточную фазу глотания, частично оральную и пищеводную фазы, в том числе работу нёбно-глоточного сфинктера, глоточного и гортанного рефлексов. Для диагностики нарушений глотания и аспирации во время глотания используют окрашенный раствор или твёрдый болюс [22, 29].

Данный метод подходит для объективной первоначальной оценки степени выраженности дисфагии, подбора стратегий питания и консистенции пищевых продуктов, оценки динамики состояния на фоне реабилитации [3, 22]. Для оценки динамики состояния, а также для диагностики скрытой дисфагии используют инструментальные шкалы: Шкала глотания-аспирации, Йельская глоточная шкала, шкала секреции Мюррея и др. [30–32].

Фиброоптическая эндоскопия может служить методом дифференциальной диагностики неврологических заболеваний или диагностики ведущей причины орофарингеальной дисфагии. Так, в исследовании T. Warneske и соавт. показано, что на основании результатов фиброоптической эндоскопии можно идентифицировать 7 типов фенотипов дисфагии [18]:

- 1) «преждевременное вытекание болюса» до срабатывания глотательного рефлекса – неспецифический фенотип, наблюдается при многих неврологических заболеваниях;
- 2) «отсроченный глотательный рефлекс»: отсутствие глоточного рефлекса более 3 с после достижения пищи валлекул (углублений в области надгортанника) – характерно для пациентов с последствиями нарушения мозгового кровообращения (ПНМК);
- 3) «наличие остатков пищи в валлекулах» – характерно для пациентов с болезнью Паркинсона;
- 4) «наличие остатков пищи в грушевидном синусе» – характерно для пациентов с миозитом, болезнью мотонейрона и ПНМК в области ствола головного мозга;

- 5) «нарушение движения глотки»: орофарингеальное «замирание», фарингеальная брадикинезия и фаринголарингеальный тремор – характерно для пациентов с атипичными синдромами паркинсонизма и ПНМК;
- 6) «патологическая утомляемость глотательных мышц»: повторные попытки глотания приводят к появлению остатка пищи в глотке или увеличению объёма остатка пищи – характерно для пациентов с миастенией;
- 7) «смешанное расстройство глотания» с гетерогенным паттерном дисфагии: по крайней мере 2 из вышеперечисленных механизмов, имеет место другой механизм или невозможно определить механизм – характерно для пациентов с боковым амиотрофическим склерозом.

Видеофлюороскопическое исследование глотания

Видеофлюороскопическое исследование глотания представляет собой рентгенологическое исследование всего акта глотания, включая ротовую, глоточную и пищеводную фазы. Пациент проглатывает болюс различной консистенции (от твёрдого до жидкого), смешанный с рентгеноконтрастным веществом. Процесс глотания от образования болюса в ротовой полости до входа через ВПС в желудок оценивается через экран монитора в боковой и переднезадней проекциях. Исследование позволяет измерить время прохождения болюса в оральную, глоточную и пищеводную фазы глотания, продолжительность и ширину закрытия/открытия нёбно-глоточной заслонки, пищеводного сфинктера [22, 29]. Для данного исследования разработаны специфические шкалы: Модифицированная шкала профиля нарушения глотания бария, Шкала динамической визуализации степени нарушений глотания, шкала VFSS (videofluoroscopic swallowing study) для пациентов с болезнью Паркинсона, Шкала осложнений и тяжести дисфагии [33–36]. Преимущество видеофлюороскопического исследования глотания в сравнении с фиброоптической эндоскопией – возможность оценить наличие гипертоonusа и стриктур верхнего отдела пищевода. Этот метод также используется для оценки степени выраженности дисфагии и подбора режима питания у пациентов после ОНМК и ЧМТ, с болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом, спинальной мышечной атрофией, рассеянным склерозом и болезнью Альцгеймера, однако требует взаимодействия с пациентом для правильного позиционирования во время исследования [17, 22].

Фарингеальная манометрия высокого разрешения

Манометрия позволяет измерить давление в глоточной области и пищеводе во время акта глотания. Метод широко и чаще всего применяется при гастроэнтерологических причинах дисфагии для подтверждения нарушения релаксации пищеводного сфинктера и нарушений моторики пищевода при ахалазии или диффузном эзофагоспазме. Исследование позволяет оценить давление покоя, работу верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров, перистальтику пищевода, пиковое давление, время сокращения нёбно-глоточной занавески и основания языка, окклюзионное давление в просвете глотки, гипофарингеальное внутриболюсное давление, общее время

глотания, скорость волны сокращения глотки, длину активного глоточного сегмента [22]. В последние годы этот метод стали использовать для оценки моторики пищевода у пациентов с неврологическими заболеваниями, для которых характерно нарушение работы пищеводного сфинктера и снижение давления в просвете глотки, например, при болезни Паркинсона и атипичном паркинсонизме, миопатиях различного генеза, болезни Гентингтона, инфаркте ствола мозга [17].

Другие инструментальные методы диагностики нейрогенной дисфагии

Стимуляционная электронейромиография позволяет проанализировать характер активации большинства мышц, участвующих в акте глотания. С её помощью оцениваются круговая мышца рта и жевательная мышца, участвующие в оральной фазе глотания, и над- и подъязычная мышцы, участвующие в глоточной фазе. Игольчатые электроды используют для регистрации активации перстнеглоточной мышцы, которая входит в состав ВПС. Данный метод применяется в научных исследованиях для оценки степени активации мышц, участвующих в орофарингеальной фазе глотания, а также для определения мышц-мишеней для введения ботулинического токсина при лечении дисфагии [3, 22].

Другим перспективным методом диагностики и оценки тяжести дисфагии является ультразвуковое исследование, позволяющее оценить морфометрию мышц ротоглотки, визуализировать в режиме реального времени транспортировку орального болюса, двигательную активность языка, движение гортани, работу над- и подъязычных мышц. С помощью ультразвука можно диагностировать структурные изменения, вызванные дистрофией или денервацией мышц, участвующих в глотании, а также обнаруживать непроизвольные движения – фасцикуляции и тремор. Преимуществами ультразвукового метода диагностики являются неинвазивность и низкая стоимость исследования, однако для применения в клинической практике необходима разработка протоколов обследования и нормативов [22, 37].

Ещё одним методом диагностики является динамическая магнитно-резонансная томография с применением «турбобыстрых» последовательностей снимков срезов под малым углом» с разрешением 3 Т, которая позволяет получить серию анатомических изображений, в результате чего можно непосредственно просматривать более глубокие ротоглоточные мышцы и мягкие ткани и отслеживать прохождение болюса во время глотания. Основными ограничениями этой методики в контексте диагностики дисфагии являются, с одной стороны, горизонтальное положение тела во время исследования, которое не физиологично для глотания и может усугубить его нарушение, а с другой стороны, ограниченная возможность оказать помощь при обследовании пациентам с риском аспирации. Потенциально возможным методом для диагностики нарушений глотания является многосрезовая компьютерная томография с высоким временным разрешением с возможностью проведения исследования в полусидячем положении [22, 38].

Лечение и реабилитация пациентов с нейрогенной дисфагией

Лечение пациентов с нейрогенной дисфагией является в основном симптоматическим и направлено на повышение безопасности и эффективности глотания. Терапия нейрогенной дисфагии должна быть персонифицирована на основании тщательной клинической и инструментальной диагностики пациента с учётом конкретных патофизиологических механизмов её развития. Для подбора терапии требуется участие мультидисциплинарной бригады специалистов, в составе которой предполагается наличие невролога, логопеда, физиотерапевта, инструктора лечебной физкультуры, стоматолога, гастроэнтеролога [39].

Глобально выделяют три принципа терапии:

- «реституция» — направлена на восстановление утраченных мышечных функций;
- «компенсация» — использование компенсаторных стратегий для замены утраченных функций;
- «адаптация» — использование диетических модификаций и других методов для обеспечения безопасного глотания [40].

Адаптационные мероприятия

К методам, направленным на адаптацию жизни пациента с дисфагией, относят модификацию образа питания и позы во время приёма пищи [16]. Одной из наиболее распространённых стратегий модификации питания является использование загустителей жидкой пищи и подбор размера пищевого болюса и консистенции пищи на основании результатов инструментальных обследований. Рекомендуются рассчитывать нутритивный статус пациента, калораж пищи и объём потребляемой жидкости для предотвращения обезвоживания и кахексии, соблюдать гигиену полости рта для профилактики аспирационной пневмонии [22, 38, 41, 42].

Физические методы компенсации и реституции

Специализированные физические упражнения для пациентов с дисфагией подбираются индивидуально с учётом особенностей течения неврологического заболевания и причины дисфагии. К наиболее распространённым методам реституции относят набор упражнений с подъёмом головы (The Shaker Head Lift), который предназначен для пациентов со слабостью надподъязычных мышц и нарушением раскрытия ВПС; упражнения для тренировки мышц языка (манёвр Масако); упражнения для укрепления экспираторных и подбородочных мышц. К методам, направленным на компенсацию нарушенной функции глотания и профилактику развития осложнений, относят различные типы модификации положения головы при глотании, методику «глотания с усилием», которая используется у пациентов с неэффективным глотательным актом, характеризующимся наличием остатков пищи в углублениях ротовой полости и глотки. Кроме того, применяются методы «надгортанного глотания», которые используются в качестве компенсаторного манёвра у пациентов с нарушением закрытия дыхательных путей

во время глотания, приём Мендельсона, заключающийся в сохранении высокого положения гортани во время глотания, метод глотания с задержкой воздуха для закрытия доступа к голосовой щели и предотвращения аспирации и т.д. Во многих случаях для улучшения качества глотания у пациентов с дисфагией требуется комбинация различных адаптивных, компенсаторных и восстановительных физических методов [12, 22].

Медикаментозное лечение

Доступное медикаментозное лечение направлено либо на стимуляцию нервных путей периферической или центральной нервной системы, контролирующей акт глотания, либо на активацию мышц, участвующих в глотании. К препаратам, которые показали эффективность в отношении улучшения работы глотательного рефлекса и снижения частоты аспирационной пневмонии, относятся агонисты TRPV1, агонисты TRPA1, агонисты TRPM8, препараты леводопы и другие дофаминергические средства, блокаторы кальция, антагонисты дофаминовых D2-рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-блокаторы, донаторы оксида азота и ингибиторы ацетилхолинэстеразы [16].

Механизм действия агонистов рецепторов TRPV1, TRPA1 и TRPM8 заключается в стимуляции афферентных путей через соответствующие рецепторы, расположенные в ротоглотке, активация которых приводит к нейропластическим изменениям в коре головного мозга. Кроме того, предполагается, что агонисты TRPV1 могут модулировать акт глотания за счёт высвобождения вещества P, усиливающего кашлевой рефлекс [16]. Взаимосвязь между субстанцией P и функцией глотания до конца не изучена, однако было показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона и дисфагией повышенный уровень вещества P связан с улучшением эффективности глотания и снижением риска аспирационной пневмонии [43]. Так, в метаанализе I. Cheng и соавт. на основании 14 исследований, включавших 2186 пациентов, установлено, что агонисты TRPV1, TRPA1 и TRPM8 значительно превосходят плацебо по влиянию на уменьшение длительности глотания и тяжести дисфагии [16].

В отношении остальных фармакологических средств проведено ограниченное количество рандомизированных клинических исследований для подтверждения их эффективности. Тем не менее блокаторы кальциевых каналов (например, нифедипин) и антагонисты дофаминовых D2-рецепторов (например, метоклопрамид) показали большую эффективность, чем иАПФ (например, лизиноприл) и ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, физостигмин) [16]. Считается, что механизм работы капсаицина, иАПФ и β-блокаторов связан с повышением уровня субстанции P, тогда как препараты леводопы и дофаминергические средства могут повышать эффективность глотания за счёт улучшения метаболизма дофамина. Наконец, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, физостигмин) могут улучшать функцию глотания за счёт холинергической стимуляции [16, 44–46].

Методы нейростимуляции

В последние годы для лечения нейрогенной дисфагии активно разрабатываются методы периферической нейростимуляции, включающие нейромышечную электрическую стимуляцию (НМЭС) и фарингеальную электростимуляцию (ФЭС), и методы центральной нейростимуляции, к которым относят ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС) и транскраниальную электрическую стимуляцию (ТЭС) [22].

Метод НМЭС представляет собой электрическую чрескожную стимуляцию сенсорных и моторных нервных волокон, участвующих в глотании, для восстановления и усиления двигательной функции ослабленных мышц и предотвращения их атрофии. Стимуляция проводится с помощью поверхностных электродов, накладываемых на кожу подбородочной и/или передней области шеи [22, 40]. В метаанализе S. Miller и соавт. на основании 14 исследований показано, что НМЭС является эффективным методом лечения дисфагии, особенно при комбинации с традиционными методами реабилитации. Однако требуется проведение дальнейших исследований, т. к. применяемые проколы стимуляции являются очень разнородными, и эффективность метода изучалась в основном у пациентов, перенёсших ОНМК [40].

Метод ФЭС основан на электрической стимуляции дна языка и задней стенки глотки с помощью трансназального катетера с биполярными кольцевыми электродами. ФЭС, в отличие от НМЭС, направлена на индукцию нейропластичности моторной и сенсорной коры и восстановление сенсомоторной интеграции [22]. Метод показал свою эффективность в части исследований у пациентов с рассеянным склерозом и с ПНМК [47–49], при этом применение ФЭС у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом признано неэффективным [50]. Результаты метаанализов R. Speyer и соавт., I. Cheng и соавт. оказались также противоречивыми, поэтому эффективность метода ФЭС требует дальнейшего подтверждения [51, 52].

Методы рТМС и ТЭС постоянным током применяются для модуляции активности коры головного мозга и вызывают длительные изменения синаптической пластичности [22, 51, 53–55]. В клинических рекомендациях от 2018 г. эффект рТМС у пациентов с ПНМК считается неустановленным ввиду разнородности результатов и протоколов лечения [53]. Тем не менее в метаанализе X. Wen и соавт. показано, что низкочастотная и высокочастотная рТМС может способствовать улучшению функции глотания у пациентов после инсульта. В качестве мишеней использовались корковые представительства мышц, участвующих в акте глотания (в том числе челюстно-подъязычной мышцы), и мозжечок. Результаты анализа исследований продемонстрировали эффективность стимуляции коры головного мозга как с поражённой, так и с непоражённой стороны по сравнению со стандартными физическими методами лечения и плацебо [54]. Схожие результаты

показал метаанализ N. Zhao и соавт. в отношении ТЭС постоянным током: продемонстрировано значимое положительное влияние ТЭС на уменьшение постинсультной дисфагии [55]. В отношении других неврологических заболеваний количество данных ограничено, поэтому для подтверждения эффективности рТМС и ТЭС требуются новые рандомизированные клинические исследования.

Хирургические методы

Малоинвазивные хирургические вмешательства предлагаются для пациентов с синдромом гиперактивности ВПС или другими нарушениями его открытия. К таким методам относят открытую или эндоскопическую перстнеглоточную миотомию, дилатацию ВПС с помощью баллона. В качестве более безопасной и менее инвазивной альтернативы применяют химическую перстнеглоточную миотомию с помощью эндоскопической или чрескожной инъекции ботулинического токсина. Данные методики применялись у пациентов с миозитом с включениями, мышечной дистрофией, рассеянным склерозом, боковым амиотрофическим склерозом, инсультом и болезнью Паркинсона. Учитывая возможность развития побочных эффектов, таких как надгортанный отёк, медиастинит, заглочная гематома, повреждение пищевода, ларингоспазм и кровотечение, рекомендуется принимать решение о хирургическом вмешательстве после комплексной диагностики и при неэффективности консервативного лечения [22].

При развитии выраженной дисфагии, т. е. при высоком риске возникновения кахексии и обезвоживания, следует рассмотреть вопрос об установке назогастрального зонда или чрескожной эндоскопической гастростомии. Установка назогастрального зонда показана пациентам с острыми заболеваниями, такими как ОНМК или ЧМТ, при которых дисфагия может исчезнуть в течение недель или месяцев. Чрескожная эндоскопическая гастростомия больше подходит для пациентов с хроническими прогрессирующими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, деменция или боковой амиотрофический склероз [3].

Заключение

Нейрогенная дисфагия — часто встречающийся симптом многих неврологических заболеваний. Она значительно влияет на качество жизни пациентов и приводит к серьёзным осложнениям, таким как аспирационная пневмония, кахексия и смерть. Несмотря на наличие относительно простых скрининговых и высокоинформативных инструментальных методов диагностики, проблема лечения, профилактики нарушений глотания у неврологических пациентов, а также реабилитации пациентов, страдающих нейрогенной дисфагией, остаётся недостаточно изученной и требует разработки унифицированных протоколов лечения на основании крупномасштабных многоцентровых клинических исследований в отношении как фармакологических средств, так и высокотехнологичных методов реабилитации.

Список источников / References

1. Arnold M., Liesirova K., Broeg-Morvay A. et al. Dysphagia in acute stroke: incidence, burden and impact on clinical outcome. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148424. DOI: 10.1371/journal.pone.0148424
2. Spronk P.E., Spronk L.E.J., Lut J. et al. Prevalence and characterization of dysphagia in hospitalized patients. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020;32(3):e13763. DOI: 10.1111/nmo.13763
3. Panebianco M., Marchese-Ragona R., Masiero S., Restivo D.A. Dysphagia in neurological diseases: a literature review. *Neurol. Sci.* 2020;41(11):3067–3073. DOI: 10.1007/s10072-020-04495-2
4. Banda K.J., Chu H., Chen R. et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia and risk of pneumonia, malnutrition, and mortality in adults aged 60 years and older: a meta-analysis. *Gerontology*. 2022;68(8):841–853. DOI: 10.1159/000520326
5. Zhang X., Liang Y., Wang X. et al. Effect of modified pharyngeal electrical stimulation on patients with severe chronic neurogenic dysphagia: a single-arm prospective study. *Dysphagia*. 2022;10(11):1128–1137. DOI: 10.1007/s00455-022-10536-z
6. Takizawa C., Gemmell E., Kenworthy J., Speyer R. A systematic review of the prevalence of oropharyngeal dysphagia in stroke, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, head injury, and pneumonia. *Dysphagia*. 2016;31(3):434–441. DOI: 10.1007/s00455-016-9695-9
7. Kalkers K., Schols J.M.G.A., van Zwet E.W., Roos R.A.C. Dysphagia, fear of choking and preventive measures in patients with Huntington's disease: the perspectives of patients and caregivers in long-term care. *J. Nutr. Health Aging*. 2022;26(4):332–338. DOI: 10.1007/s12603-022-1743-6
8. Espinosa-Val M.C., Martín-Martínez A., Graupera M. et al. Prevalence, risk factors, and complications of oropharyngeal dysphagia in older patients with dementia. *Nutrients*. 2020;12(3):863. DOI: 10.3390/nu12030863
9. Kooi-van Es.M., Erasmus C.E., de Swart B.J.M. et al. Dysphagia and dysarthria in children with neuromuscular diseases, a prevalence study. *J. Neuromuscul. Dis.* 2020;7(3):287–295. DOI: 10.3233/JND-190436
10. Barzegar M., Mirmosayeb O., Rezaei M. et al. Prevalence and risk factors of dysphagia in patients with multiple sclerosis. *Dysphagia*. 2022;37(1):21–27. DOI: 10.1007/s00455-021-10245-z
11. Cheng I., Takahashi K., Miller A., Hamdy S. Cerebral control of swallowing: an update on neurobehavioral evidence. *J. Neurol. Sci.* 2022;442(5):120434. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120434
12. Ślędzik A., Szlendak P. Dysphagia in neurological disorders. *Wiadomości Lek.* 2020;73(9):1848–1852. DOI: 10.36740/WLek.202009108
13. McIntosh E. Dysphagia. *Home Healthc. Now*. 2023;41(1):36–41. DOI: 10.1097/NHH.0000000000001134
14. Hartnick C.J., Rudolph C., Willging J.P., Holland S.K. Functional magnetic resonance imaging of the pediatric swallow: imaging the cortex and the brainstem. *Laryngoscope*. 2001;111(7):1183–1191. DOI: 10.1097/00005537-200107000-00010
15. Huang C.S., Hiraba H., Murray G.M., Sessle B.J. Topographical distribution and functional properties of cortically induced rhythmical jaw movements in the monkey (*Macaca fascicularis*). *J. Neurophysiol.* 1989;61(3):635–650. DOI: 10.1152/jn.1989.61.3.635
16. Cheng I., Sasegbon A., Hamdy S. Effects of pharmacological agents for neurogenic oropharyngeal dysphagia: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2022;34(3):e14220. DOI: 10.1111/nmo.14220
17. Ghazanfar H., Shehi E., Makker J., Patel H. The role of imaging modalities in diagnosing dysphagia: a clinical review. *Cureus*. 2021;13(7):e16786. DOI: 10.7759/cureus.16786
18. Warnecke T., Labeit B., Schroeder J. et al. Neurogenic dysphagia: a systematic review and proposal of a classification system. *Neurology*. 2021;96(6):e876–889. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011350
19. Babajani Roshan T., Behzad C., Saadat P. et al. Examining the frequency of dysphagia and the predictive factors of dysphagia that require attention in patients with Parkinson's disease. *Ann. Clin. Exp. Neurol.* 2023;17(1):14–19. DOI: 10.54101/ACEN.2023.1.2
20. Wilkinson J.M., Codipilly D.C., Wilfahrt R.P. Dysphagia: evaluation and collaborative management. *Am. Fam. Physician*. 2021;103(2):97–106.
21. Rajati F., Ahmadi N., Naghibzadeh Z.A., Kazeminia M. The global prevalence of oropharyngeal dysphagia in different populations: a systematic review and meta-analysis. *J. Transl. Med.* 2022;20(1):175. DOI: 10.1186/s12967-022-03380-0
22. Dziewias R., Allescher H.D., Aroyo I. et al. Diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia – S1 guideline of the German Society of Neurology. *Neurol. Res. Pract.* 2021;3(1):23. DOI: 10.1186/s42466-021-00122-3
23. Сорокин Ю.Н. Нарушения глотания при инсультах 2. Методы исследования глотательной функции. *Медицина неотложных состояний*. 2015;66(3):139–143.
24. Sorokin Y.N. Swallowing disorders in stroke 2. Methods for studying swallowing function. *Medicina неотложных состояний*. 2015;66(3):139–143.
25. Cohen J.T., Manor Y. Swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia. *Laryngoscope*. 2011;121(7):1383–1387. DOI: 10.1002/lary.21839
26. Kim D.Y., Park H.S., Park S.W., Kim J.H. The impact of dysphagia on quality of life in stroke patients. *Medicine*. 2020;99(34):1–6. DOI: 10.1097/MD.00000000000021795
27. Wilmskoetter J., Bonilha H., Hong I. et al. Construct validity of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Disabil. Rehabil.* 2019;41(5):549–559. DOI: 10.1080/09638288.2017.1398787
28. Bartolome G., Starrost U., Schröter-Morasch H. et al. Validation of the Munich Swallowing Score (MUCSS) in patients with neurogenic dysphagia: a preliminary study. *NeuroRehabilitation*. 2021;49(3):445–457. DOI: 10.3233/NRE-210011
29. Park K.D., Kim T.H., Lee S.H. The Gugging Swallowing Screen in dysphagia screening for patients with stroke: a systematic review. *Int. J. Nurs. Stud.* 2020;107(7):103588. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103588
30. Labeit B., Ahning S., Boehmer M. et al. Comparison of simultaneous swallowing endoscopy and videofluoroscopy in neurogenic dysphagia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2022;23(8):1360–1366. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.09.026
31. Alkhuwaiter M., Davidson K., Hopkins-Rossabi T., Martin-Harris B. Scoring the Penetration-Aspiration Scale (PAS) in two conditions: a reliability study. *Dysphagia*. 2022;37(2):407–416. DOI: 10.1007/s00455-021-10292-6
32. Rocca S., Pizzorni N., Valenza N. et al. Reliability and construct validity of the Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale: performance on videos and effect of bolus consistency. *Diagnostics*. 2022;12(8):1897. DOI: 10.3390/diagnostics12081897
33. Kuo C.W., Allen C.T., Huang C.C., Lee C.J. Murray secretion scale and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in predicting aspiration in dysphagic patients. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(6):2513–2519. DOI: 10.1007/s00405-017-4522-y
34. Hutcheson K.A., Barbon C.E.A., Alvarez C.P., Warnecke C.L. Refining measurement of swallowing safety in the Dynamic Imaging Grade of Swallowing Toxicity (DIGEST) criteria: validation of DIGEST version 2. *Cancer*. 2022;128(7):1458–1466. DOI: 10.1002/cncr.34079
35. Tomita S., Oeda T., Umemura A. et al. Video-fluoroscopic swallowing study scale for predicting aspiration pneumonia in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197608. DOI: 10.1371/journal.pone.0197608
36. Krekeler B.N., Davidson K., Kantarcigil C. et al. Determining swallowing biomechanics underlying modified barium swallow impairment profile scoring using computational analysis of swallowing mechanics. *J. Speech Lang Hear Res.* 2022;65(10):3798–3808. DOI: 10.1044/2022_JSLHR-22-00047
37. Zarkada A., Regan J. Inter-rater reliability of the Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS): effects of clinical experience, audio-recording and training. *Dysphagia*. 2018;33(3):329–336. DOI: 10.1007/s00455-017-9857-4
38. Potente P., Buoite Stella A., Vidotto M. et al. Application of ultrasonography in neurogenic dysphagia: a systematic review. *Dysphagia*. 2023;38(1):65–75. DOI: 10.1007/s00455-022-10459-9
39. Cosentino G., Todisco M., Giudice C. et al. Assessment and treatment of neurogenic dysphagia in stroke and Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2022;35(6):741–752. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001117
40. Танащян М.М., Бердникович Е.С., Лагода О.В. Нарушение глотания в постинсультном периоде: новые подходы к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):57–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-57-62
41. Tanashyan M.M., Berdnikovich E.S., Lagoda O.V. Post-stroke dysphagia: novel treatment approaches. *Neurologia, neuropsychiatria, psychosomatika*. 2018;10(2):57–62. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-57-62
42. Miller S., Peters K., Ptok M. Review of the effectiveness of neuromuscular electrical stimulation in the treatment of dysphagia – an update. *Ger. Med. Sci.* 2022;20(6):Doc08. DOI: 10.3205/000310
43. Авдюнина И.А., Гречко А.В., Бруно Е.В. Основные принципы организации трапезы больных с нейрогенной дисфагией (лекция). *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):53–58.
44. Avduynina I.A., Grechko A.V., Bruno E.V. Basic principles of organizing a meal in patients with neurogenic dysphagia (lecture). *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):53–58.

42. Норвиллис С.Н., Петрова А.В. Тактика логопедической работы и выбор клинического питания для пациента с нарушением глотания после перенесенного инсульта (клинический случай). *Consilium Medicum*. 2018;20(9):17–21. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.17-21
- Norvilis S.N., Petrova A.V. Tactics of the speech therapist's work and the choice of clinical nutrition for the patient with swallowing disorders after the stroke (clinical case). *Consilium Medicum*. 2018;20(9):17–21. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.17-21
43. Schröder J.B., Marian T., Claus I. et al. Substance P saliva reduction predicts pharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2019;10(4):386. DOI: 10.3389/fneur.2019.00386
44. Warusevitane A., Karunatilake D., Sim J. et al. Safety and effect of metoclopramide to prevent pneumonia in patients with stroke fed via nasogastric tubes trial. *Stroke*. 2015;46(2):454–460. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006639
45. Lee J.S.W., Chui P.Y., Ma H.M. et al. Does low dose angiotensin converting enzyme inhibitor prevent pneumonia in older people with neurologic dysphagia – a randomized placebo-controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015;16 (8):702–707. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.05.009
46. Miarons M., Tomsen N., Nascimento W. et al. Increased levels of substance P in patients taking beta-blockers are linked with a protective effect on oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018;30(9):e13397. DOI: 10.1111/nmo.13397
47. Restivo D.A., Casabona A., Centonze D. et al. Pharyngeal electrical stimulation for dysphagia associated with multiple sclerosis: a pilot study. *Brain Stimul.* 2013;6(3):418–423. DOI: 10.1016/j.brs.2012.09.001
48. Suntrup S., Marian T., Schröder J.B. et al. Electrical pharyngeal stimulation for dysphagia treatment in tracheotomized stroke patients: a randomized controlled trial. *Intens. Care Med.* 2015;41(9):1629–1637. DOI: 10.1007/s00134-015-3897-8
49. Bath P.M., Woodhouse L.J., Suntrup-Krueger S. et al. Pharyngeal electrical stimulation for neurogenic dysphagia following stroke, traumatic brain injury or other causes: main results from the PHADER cohort study. *EClinicalMedicine* 2020;28(10):100608. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100608
50. Herrmann C., Schradt F., Lindner-Pfleghar B. et al. Pharyngeal electrical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2022;15(1):1–13. DOI: 10.1177/17562864211068394
51. Cheng I., Sasegbon A., Hamdy S. Effects of neurostimulation on post-stroke dysphagia: a synthesis of current evidence from randomized controlled trials. *Neuromodulation Technol. Neural. Interface.* 2021;24(8):1388–1401. DOI: 10.1111/ner.13327
52. Speyer R., Sutt A.L., Bergström L. et al. Neurostimulation in people with oropharyngeal dysphagia: a systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials-part I: pharyngeal and neuromuscular electrical stimulation. *J. Clin. Med.* 2022;11(3):3302. DOI: 10.3390/jcm11030776
53. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin. Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
54. Wen X., Liu Z., Zhong L. et al. The effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis. *Front. Hum. Neurosci.* 2022;16(3):841781. DOI: 10.3389/fnhum.2022.841781
55. Zhao N., Sun W., Xiao Z. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on poststroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2022;103(7):1436–1447. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.03.004

Информация об авторах

Зайцевская Софья Александровна – врач-невролог Центра заболеваний периферической нервной системы Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6889-5363>

Люкманов Роман Харисович – к.м.н., н.с., врач-невролог отд. медицинской нейрореабилитации и физиотерапии Института медицинской нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Бердникович Елена Семёновна – к.пед.н., к.м.н., с.н.с. лаб. по созданию нейрореабилитационных высокотехнологических устройств, с.н.с. Института нейрореабилитации и восстановительных технологий, руководитель психолого-логопедической группы Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7608-2255>

Супонева Наталья Александровна – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Института медицинской нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Вклад авторов: Зайцевская С.А. – анализ и обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Люкманов Р.Х. – работа с текстом, редактирование статьи; Бердникович Е.С. – работа с текстом, редактирование статьи; Супонева Н.А. – определение общей концепции статьи, руководство, работа с текстом, редактирование текста на всех этапах его подготовки.

Information about the authors

Sofya A. Zaytsevskaya – neurologist, Center for diseases of the peripheral nervous system, Research Centre of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6889-5363>

Roman Kh. Lyukmanov – Cand. Sci. (Med.), researcher, Department of medical neurorehabilitation and physiotherapy, Institute of Medical Neurorehabilitation and Rehabilitation Technologies, Research Centre of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Elena S. Berdnikovich – Cand. Sci. (Ped.), senior researcher, Laboratory for the creation of high-tech neurorehabilitation devices; senior researcher, Institute of Medical Neurorehabilitation and Rehabilitation Technologies, Head, Psychological and speech therapy group, Research Centre of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7608-2255>

Natalya A. Suponeva – D. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Medical Neurorehabilitation and Rehabilitation Technologies, Research Centre of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Author contribution: Zaytsevskaya S.A. – analysis of publications of the article's theme, article writing; Lyukmanov R.Kh. – working with text, editing the article; Berdnikovich E.S. – working with text, editing the article; Suponeva N.A. – definition of the general concept of the article, guidance, working with text, editing the article after reviewing, editing the text at all stages of its preparation.



Нарушения поведения в REM-фазе сна: современная концепция и взаимосвязь с болезнью Паркинсона

Д.М. Хасанова¹, З.А. Залялова^{1,2}, Г.Р. Ильина¹, Н.И. Багданова¹

¹Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Аннотация

Обзор посвящён взаимосвязи нарушения поведения в фазе быстрого сна (фаза с быстрым движением глаз, *Rapid eye movement*, REM-фаза) и синуклеопатий, преимущественно болезни Паркинсона. Обсуждаются критерии постановки диагноза, эпидемиология нарушений поведения в REM-фазе сна, взаимосвязь с ранними немоторными симптомами заболевания, патогенетические причины развития нарушения поведения во сне. Представлены данные об оценке риска феноконверсии нарушений поведения в REM-фазе сна в болезнь Паркинсона или другие синуклеопатии: деменцию с тельцами Леви, мультисистемную атрофию. Продромальный период с нарушениями в REM-фазе сна может предвосхищать синуклеинопатию за годы или десятилетия до возможных явных двигательных, когнитивных или вегетативных нарушений, что может иметь важное значение для начала нейропротекторной терапии. Рассмотрены также другие причины появления нарушений в REM-фазе сна.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; начальные стадии; нарушения поведения в REM-фазе сна; немоторные нарушения; фаза сна с быстрым движением глаз; альфа-синуклеин; синуклеинопатии

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: 420061, Россия, Казань, ул. Исаева, д. 5. Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии. E-mail: diana.khasanova1987@gmail.com. Хасанова Д.М.

Для цитирования: Хасанова Д.М., Залялова З.А., Ильина Г.Р., Багданова Н.И. Нарушения поведения в REM-фазе сна: современная концепция и взаимосвязь с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):62–69.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.980>

Поступила 09.05.2023 / Принята в печать 03.07.2023 / Опубликовано 25.06.2024

Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Modern Concept and Parkinson's Disease Correlation

Diana M. Khasanova¹, Zuleykha A. Zalaylova^{1,2}, Guzal R. Ilina¹, Nailya I. Bagdanova¹

¹Consultative and Diagnostic Center for Movement Disorders and Botulinum Therapy of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

This review describes the association between rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) and synucleinopathies, primarily Parkinson's disease. This article reviews the diagnostic criteria, the epidemiology of RBDs, their pathogenesis, and their association with early non-motor symptoms. The data are presented to assess the risk of phenoconversion of RBDs to Parkinson's disease or other synucleinopathies such as Lewy body dementia and multiple system atrophy. A prodromal period of RBDs may precede synucleinopathies years or decades before potential manifestation of motor, cognitive, or autonomic disorders, and this may be important for initiating the neuroprotective therapy. Other causes of RBDs are also reviewed.

Keywords: Parkinson's disease; early stages; REM sleep behavior disorders; non-motor disorders; rapid eye movement sleep; alpha-synuclein; synucleinopathies

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: 5 Isaeva Str., Kazan, 420061, Russia. Consultative and Diagnostic Center for Movement Disorders and Botulinum Therapy of Tatarstan Republic. E-mail: diana.khasanova1987@gmail.com. Khasanova D.M.

For citation: Khasanova D.M., Zalaylova Z.A., Ilna G.R., Bagdanova N.I. Rapid eye movement sleep behavior disorder: modern concept and Parkinson's disease correlation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):62–69.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.980>

Received 09.05.2023 / Accepted 03.07.2023 / Published 25.06.2024

Нарушение поведения в фазе сна с быстрым движением глаз (НПБДГ) характеризуется сновидениями, сложным двигательным поведением и потерей физиологической мышечной атонии. Это нарушение поведения путают с быстрым сном без атонии (БСА), который часто обнаруживается при сомнологических исследованиях. Однако БСА формирует нейрофизиологический субстрат для появления полной картины НПБДГ в дальнейшем [1]. Если НПБДГ не связано с другими явными неврологическими нарушениями, то он называется идиопатическим НПБДГ (иНПБДГ). Если НПБДГ выявляется наряду с другими неврологическими симптомами (например, акинетико-ригидным синдромом, когнитивным снижением, метаболическими нарушениями и пр.), то НПБДГ является симптоматическим и может быть связано с нейродегенеративными, аутоиммунными нарушениями, а также со структурными поражениями головного мозга и приёмом лекарств [2–16]. НПБДГ чаще всего начинается на 5-м или 6-м десятилетии жизни, хотя в некоторых случаях симптомы иНПБДГ (основным из которых является двигательная активность, обусловленная содержанием сна) могут дебютировать в молодом возрасте [8, 11]. Частота двигательных явлений в фазе сна с быстрым движением глаз (Rapid eye movement, REM-фаза) может сильно варьировать: от нескольких эпизодов за ночь до 1 эпизода в месяц [8]. У любого пациента тяжесть и частота НПБДГ варьируют от ночи к ночи [11]. Механизмы такой флуктуации остаются неизвестными.

НПБДГ был впервые описан в 1986 г. С.Н. Schenck и соавт. [17]. На сегодняшний день не существует общепринятых критериев для диагностики НПБДГ. Для выявления лиц с НПБДГ были разработаны анкеты, заполняемые пациентами, однако специфичность таких анкет невысока — пациенты с НПБДГ в 44% случаев не знают о двигательной активности во сне, а в 70% случаев отмечают хорошее качество сна [18]. Для постановки диагноза НПБДГ обычно необходим точный сопутствующий анамнез от партнёра по постели. В сомнительных случаях или для лиц, не имеющих партнёров по постели, может быть проведена полисомнография.

Согласно Международной классификации расстройств сна Американской академии медицины сна, поведение

человека во сне должно соответствовать четырем критериям для постановки диагноза НПБДГ:

- 1) неоднократные эпизоды активности в постели в период сновидения, которые соответствуют содержанию сна;
- 2) возникновение эпизодов двигательной активности в период REM-фазы сна, что должно быть подтверждено полисомнографией;
- 3) отсутствие атонии в период REM-фазы сна, что должно быть подтверждено полисомнографией;
- 4) отсутствие связи с известными нежелательными эффектами от приёма препаратов или злоупотребления психоактивными веществами [19].

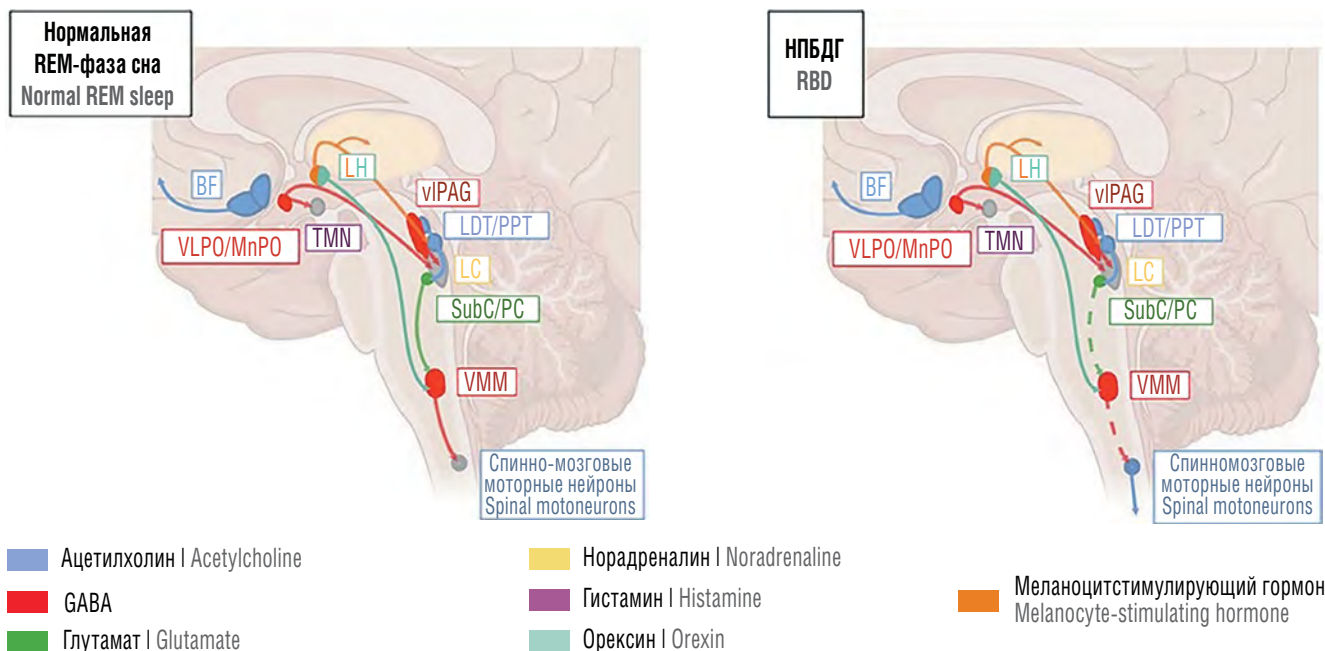
Выявить точную частоту встречаемости НПБДГ проблематично. Распространённость иНПБДГ ранее на основании масштабного телефонного опроса, посвящённого НПБДГ, оценивалась в пределах от 0,38% до 0,50% в общей популяции [20]. Однако пациенты с НПБДГ составляют до 4,8% пациентов, обращающихся в клиники сна [21]. В 2013 г. популяционное исследование S.H. Kang и соавт. в Республике Корея показало, что распространённость НПБДГ с поправкой на возраст и пол в целом составила 2,01% (для иНПБДГ — 1,15%), а ещё у 4,95% людей в общей популяции был изолированный полисомнографически подтверждённый БСА [22]. По оценкам J. Naba-Rubio и соавт., в Швейцарии частота встречаемости НПБДГ достигает 1,06% в популяции людей среднего и старшего возрастов [23]. Другие популяционные исследования показали, что вероятный НПБДГ (без полисомнографического подтверждения), встречается ещё чаще: у 5–6,8% пожилого населения в возрасте после 60–70 лет [24, 25]. Хотя исследования распространённости, в которых отсутствует полисомнография, могут переоценивать частоту НПБДГ, предполагается, что бремя заболеваний, связанных с НПБДГ, ранее значительно недооценивалось [26]. В ряде масштабных исследований сообщается, что НПБДГ чаще встречается у мужчин, чем у женщин, но у пациентов моложе 50 лет (у которых, по-видимому, чаще встречается НПБДГ ненейродегенеративной этиологии) его частота не различается по гендерному признаку [4, 6, 16, 18, 27–31]. Вероятность НПБДГ возрастает в 5 раз у пациентов, получающих антидепрессанты, а психиатрический диагноз увеличивает вероятность НПБДГ в 9–10 раз [4].

Когортные исследования показывают, что НПБДГ (в том числе иНПБДГ) тесно связано с α -синуклеинопатиями, особенно с болезнью Паркинсона (БП), деменцией с тельцами Леви (ДТЛ), мультисистемной атрофией (МСА) [2–11, 13–15, 32–38]. В самом крупном мультицентровом исследовании пациентов с НПБДГ В.Ф. Воеве и соавт. обнаружили, что у 94% пациентов с данным нарушением при аутопсии обнаруживается патологическое накопление α -синуклеина, которое в ряде случаев сопровождалось накоплением β -амилоида, τ -протеина или железа [5]. При этом отмечается, что риск феноконверсии НПБДГ в БП в период 2–5 лет составляет около 15–35%, а при продлении периода наблюдения до 12–25 лет увеличивается до 91,9%, что делает НПБДГ на сегодняшний день наиболее специфичным клиническим продромальным маркером БП [10, 39]. В исследовании валидности критериев оценки вероятности продромальной стадии БП и определении независимости продромальных маркеров для прогнозирования БП или ДТЛ S.M. Fereshtehnejad и соавт. обнаружили, что диагностическая точность критериев Международного общества по изучению БП была наиболее высокой у людей с НПБДГ [40, 41].

Механизм развития НПБДГ остаётся неясным. Состояние сна/бодрствования инициируется и поддерживается сложным взаимодействием между многочисленными стволовыми структурами головного мозга и диэнцефаль-

ными ядрами. Нарушение регуляции, структурное поражение или дегенерация этих ядер могут привести к различным нарушениям циркадного ритма. Считается, что при НПБДГ появляется дисбаланс возбуждения/торможения в ядрах ствола головного мозга, контролирующих мышечный тонус в REM-фазу сна (рисунок) [42].

Движения в REM-фазу сна контролируются двумя системами: экстрапирамидная система «управляет входом» в мотонейроны спинного мозга для создания мышечной атонии, а пирамидная система контролирует активацию моторной коры для подавления двигательной активности. Основным генератором REM-фазы сна является глутаматергический комплекс Subcoeruleus/Pre-Locus Coeruleus (SubC/PC), который анатомически расположен чуть ниже норадренергического голубоватого пятна (*locus coeruleus*) в мосту [43] и является аналогом сублатеродорсального ядра крысы/мыши. Помимо проецирования на многие подкорковые области мозга для стимулирования и поддержания быстрого сна, SubC/PC проецируется каудально для контроля атонии в REM-фазу сна [44]. До и во время быстрого сна REM-активный SubC/PC возбуждает тормозящую активность вентромедиального ядра продолговатого мозга и глицинергические нейроны вентрального рога спинного мозга, которые, в свою очередь, тонически гиперполяризуют спинномозговые двигательные нейроны [44, 45]. Это приводит к временному «параличу» скелет-



Ключевые области мозга и нейромедиаторы, участвующие в регуляции и поддержании REM-фазы быстрого сна у здоровых лиц и у людей с НПБДГ. При НПБДГ дисфункция в пределах пути SubC → VMM → спинно-мозговые двигательные нейроны приводит к отсутствию атонии быстрого сна (изображено пунктирной линией).

BF – базальный отдел переднего мозга; LC – locus coeruleus, голубоватое пятно; LDT/PPT – латеродорсальная покрывка/педункулопонтинная покрывка; LH – латеральный гипоталамус; SubC/PC – SubCoeruleus/pre-locus coeruleus; TMN – туберомамиллярное ядро; vIPAG – вентролатеральная часть околопроводникового серого вещества; VLPO/MnPO – вентролатеральное преоптическое ядро/среднее преоптическое ядро; VMM – вентромедиальное ядро продолговатого мозга.

Key brain regions and neurotransmitters involved in regulating and maintaining REM sleep in healthy people and RBD patients. In RBD, dysfunction within the SubC → VMM → Spinal Motor Neuron pathway results in a lack of REM sleep atonia (depicted by the dotted line). BF, basal forebrain; LC, locus coeruleus; LDT/PPT, laterodorsal tegmentum/pedunculopontine tegmentum; LH, lateral hypothalamus; SubC/PC, subcoeruleus/pre-locus coeruleus; TMN, tuberomammillary nucleus; vIPAG, ventrolateral periaqueductal gray matter; VLPO/MnPO, ventrolateral preoptic nucleus/median preoptic nucleus; VMM, ventromedial medulla.

ных мышц и, следовательно, к значительному снижению мышечного тонуса (атонии) в REM-фазе сна. Точно неизвестно, вызвано ли НПБДГ дисбалансом, возникающим в глутаматергическом SubC/PC или в нейронной сети ниже в ГАМКергическом и глицинергическом вентромедиальном ядре продолговатого мозга, хотя данные исследований на животных предполагают, что последнее более вероятно [46]. Данная патология функционирования в стволе головного мозга не существует изолированно. Учитывая, что НПБДГ характеризуется не только увеличением мелких подёргиваний во сне, но и сложными движениями и «исполнением» сновидений, вполне вероятно, что в REM-фазу сна в пирамидном двигательном тракте возникает аномальная расторможенность, приводящая к выполнению сложных движений, «воображаемых» моторной корой. Нейровизуализационные исследования показали, что НПБДГ также может сопровождаться изменениями во многих нейромедиаторных системах, включая холинергические, норадренергические и дофаминергические нейронные сети [47]. Таким образом, одна из ключевых проблем в лечении и формировании прогноза НПБДГ проистекает из неопределённости, связанной с его причинной патологией и степенью дисфункции во всём головном мозге.

Необходимо отметить, что развитие НПБДГ в рамках продромальной стадии БП соответствует концепции нейродегенерации Н. Браак и соавт. [48], согласно которой появление телец Леви начинается в дорсальном моторном ядре продолговатого мозга (стадия 1 по Н. Браак). В дальнейшем отложения появляются более рострально, в ретикулярной формации и области ядра SubC/PC (стадия 2 по Н. Браак) [15, 49–52]. Таким образом, пациенты с НПБДГ могут формально находиться на второй стадии нейродегенеративного процесса по Н. Браак или в так называемой продромальной стадии БП, что подтверждается в ряде исследований наличием неспецифических признаков БП в виде гипоосмии и симпатической денервации сердечной мышцы у данных пациентов [4, 14, 15]. На третьей и последующих стадиях нейродегенеративного процесса по Н. Браак накопление α -синуклеина прогрессирует, вовлекая чёрную субстанцию, педункулопонтинное ядро и миндалин. На четвёртой стадии по Н. Браак дегенеративные процессы в чёрной субстанции доходят до качественного предела, за которым появляются клинически выраженные признаки акинетико-ригидного синдрома [48].

Однако НПБДГ может наблюдаться не у всех пациентов с α -синуклеинопатией, что, вероятно, отражает вариативность топографического начала и прогрессирования нейродегенерации у разных пациентов. С учётом этого была предложена альтернативная концепция развития патологического процесса – Унифицированная система стадирования, которая классифицирует болезни телец Леви по распределению патологического белка: I стадия предполагает наличие патологического α -синуклеина только в обонятельных луковицах; IIa – преобладание накопления в стволе головного мозга; IIb – в лимбической системе; III стадия – в стволе головного мозга и лимбической системе; IV стадия – в неокортексе. Прогрессирование нейродегенеративного процесса с последовательным прохождением данных стадий коррелировало с увеличением

показателей плотности α -синуклеина в определённых областях и с ухудшением клинических признаков когнитивного и двигательного функционирования [53]. J. Horsager и соавт. выдвинули гипотезу о том, что БП включает в себя два подтипа, основанные на закономерностях прогрессирования: центральный и периферический [54]. Согласно «центральной» гипотезе БП в первую очередь патологический α -синуклеин поражает головной мозг и впоследствии распространяется на периферическую вегетативную нервную систему градиентно каудально [54, 55]. Согласно «периферической» гипотезе БП патологический α -синуклеин сначала образуется в периферической вегетативной нервной системе и распространяется рострально в головной мозг по вегетативным нервам, в первую очередь по *n. vagus* [54, 55]. Эта гипотеза согласуется с фактом межклеточной передачи патологического α -синуклеина в клеточных и животных моделях БП [56]. Гипотеза остаётся спорной, т. к. не сообщалось ни об одном случае, свидетельствующем о наличии патологического α -синуклеина только в периферической нервной системе, но не в головном мозге [57–59]. Следует отметить, что данные новые концепции способны объяснить частые продромальные и прогрессирующие немоторные симптомы и признаки, которые предшествуют БП и сопровождают его [60, 61].

Ещё одной нерешённой проблемой является то, что некоторые пациенты с НПБДГ и БП не укладываются в модель прогрессирования нейродегенерации по Н. Браак, поскольку у некоторых пациентов НПБДГ может начаться одновременно или значительно позже развития когнитивных, двигательных или вегетативных симптомов БП или ДТЛ, являясь по факту вторичным/симптоматическим НПБДГ по отношению к нейродегенеративному процессу [6, 62]. Характеристики НПБДГ при этом остаются теми же, что и при иНПБДГ.

Имеются доказательства того, что БП, ассоциированная с НПБДГ, отличается по фенотипу от БП без НПБДГ. У пациентов с БП, ассоциированной с НПБДГ, наблюдают более тяжёлую и диффузную нейродегенерацию, ассоциированную с более выраженными ухудшениями качества жизни, когнитивными нарушениями, психиатрическими осложнениями и замедлением фона электроэнцефалограммы в состоянии бодрствования, более выраженной вегетативной дисфункцией, акинетико-ригидным синдромом и большей продолжительностью заболевания [63–67]. Недавние исследования подтверждают, что двигательный фенотип пациентов с БП, ассоциированной с НПБДГ, более тяжёлый, чем у пациентов без НПБДГ, с большей тенденцией к плохо отвечающему на леводопу акинетико-ригидному синдрому, отсутствию тремора, с более ранними и выраженными нарушениями походки, большей продолжительностью заболевания [68, 69]. Ухудшение двигательных функций также, вероятно, происходит быстрее у пациентов с БП и НПБДГ, чем у пациентов без НПБДГ [70]. Результаты исследований о влиянии наличия НПБДГ на когнитивные нарушения противоречивы [71–73].

Другие синуклеопатии также имеют ассоциацию с НПБДГ. Так, при ДТЛ, характеризующейся наличием

деменции в комбинации с паркинсонизмом, визуальными галлюцинациями и флуктуациями в когнитивном состоянии и состоянии сна/бодрствования, у 80% пациентов за несколько лет до появления других клинических признаков выявляются НПБДГ [74, 75]. НПБДГ диагностируются у более 88% пациентов с мультисистемной атрофией [76]. Есть сообщения о том, что НПБДГ могут сочетаться с клинически диагностированной болезнью Альцгеймера [77]. Однако при наличии НПБДГ всё же следует подозревать сопутствующую патологию с тельцами Леви, т. к. в крупнейшей на сегодняшний день серии аутопсий пациентов с НПБДГ синуклеинопатии присутствовали у 94% пациентов [5]. Сообщалось также о НПБДГ в связи с прогрессирующим надъядерным параличом, хотя симптомы НПБДГ скорее не предшествуют, а сопровождают двигательную дисфункцию при прогрессирующем надъядерном параличе, в отличие от синуклеинопатий [78]. При других первичных таупатиях НПБДГ встречается очень редко [79]. Есть единичные сообщения о его корреляции с гваделупским паркинсонизмом (таупатия) и аутоиммунным синдромом IgLON5, для которого продемонстрировано отложение τ -белка в мозге и гипоталамусе у умерших пациентов [80, 81].

Следует отметить, что и НПБДГ, возникающие в более молодом возрасте, т. е. ранее 50 лет, чаще связывают с нейродегенеративными процессами: нарколепсией, аутоиммунными расстройствами, приёмом антидепрессантов или структурными поражениями головного мозга. Есть сообщения о том, что почти у половины пациентов с нарколепсией 1-го типа (нарколепсия с катаплексией) выявляются БСА с или без НПБДГ [82–85]. Начало НПБДГ в сочетании с нарколепсией, как правило, наступает гораздо раньше – между 2-м и 4-м десятилетиями

жизни, что, вероятно, обусловлено патофизиологией нарколепсии 1-го типа – нестабильностью состояния быстрого сна при гипокретин-дефицитной нарколепсии [82]. У молодых и пожилых пациентов НПБДГ может быть проявлением паранеопластического и аутоиммунного неврологических расстройств, например, синдрома Морвана (синдром, обусловленный антителами к потенциалзависимым калиевым каналам), аутоиммунного поражения головного мозга – IgLON5 и поражения ствола головного мозга, вызванных воспалительными, неопластическими или цереброваскулярными нарушениями [7, 86–91]. Кроме того, приём селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и трициклических антидепрессантов был связан с развитием симптомов НПБДГ и БСА без НПБДГ. Остаётся неясным, опосредована ли связь между НПБДГ/БСА и антидепрессантами обратимыми фармакологическими эффектами последних или антидепрессанты приводят к выявлению БСА и НПБДГ у предрасположенных лиц со скрытой синуклеинопатией [11, 14, 16, 30].

Таким образом, НПБДГ, вне зависимости от того, являются ли идиопатическими или симптоматическими, тесно связаны с нейродегенерацией, в частности с синуклеопатиями: БП, ДТЛ, МСА [92–94]. Продромальный период с НПБДГ может предвосхищать синуклеинопатию за годы или десятилетия до возможных явных двигательных, когнитивных или вегетативных нарушений, что, в свою очередь, может иметь важное значение для начала нейропротекторной терапии с целью предотвращения феноконверсии в БП, ДТЛ или МСА. Крайне необходимы дополнительные данные о НПБДГ, его клиническом течении и лечении.

Список источников / References

1. Darien I.L. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders – third edition (ICSD-3). Darien; 2014. 2313 p.
2. Boeve B.F., Silber M.H., Parisi J.E. et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology*. 2003;61(1):40–45. DOI: 10.1212/01.wnl.0000073619.94467.b0
3. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. et al. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov. Disord.* 2001;16(4):622–630. DOI: 10.1002/mds.1120
4. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009;72(15):1296–1300. DOI: 10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e
5. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. et al. Clinicopathologic correlations I rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med.* 2013;14(8):754–762. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.10.015
6. Olson E.J., Boeve B.F., Silber M.H. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000;123(Pt 2):331–339. DOI: 10.1093/brain/123.2.331
7. St Louis E.K., McCarter S.J., Boeve B.F. et al. Lesional REM sleep behavior disorder localizes to the dorsomedial pons. *Neurology*. 2014;83(20):1871–1873. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000978
8. Hancock K.L., St Louis E.K., McCarter S.J. et al. Quantitative analyses of REM sleep without atonia in children and adolescents with REM sleep behavior disorder. *Minn. Med.* 2014;97(5):43.
9. Boeve B.F. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010;1184:15–54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x
10. Schenck C.H., Boeve B.F., Mahowald M.W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013;14(8):744–748. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.10.009
11. McCarter S.J., St Louis E.K., Sandness D.J. et al. Antidepressants increase REM sleep muscle tone in patients with and without REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2015;38(6):907–917. DOI: 10.5665/sleep.4738
12. Wing Y.K., Li S.X., Mok V. et al. Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012;83(4):470–472. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301232
13. Frauscher B., Jennum P., Ju Y.E. et al. Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*. 2014;82(12):1076–1079. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000247
14. Postuma R.B., Gagnon J.F., Tuineaig M. et al. Antidepressants and REM sleep behavior disorder: isolated side effect or neurodegenerative signal? *Sleep*. 2013;36(11):1579–1585. DOI: 10.5665/sleep.3102
15. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M., Montplaisir J.Y. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(Pt 12):3298–3307. DOI: 10.1093/brain/awp244

16. Teman P.T., Tippmann-Peikert M., Silber M.H. et al. Idiopathic rapid-eye-movement sleep disorder: associations with antidepressants, psychiatric diagnoses, and other factors, in relation to age of onset. *Sleep Med.* 2009;10(1):60–65. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.11.019
17. Hustad E., Aasly J.O. Clinical and imaging markers of prodromal Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2020;11:395. DOI: 10.3389/fneur.2020.00395
18. Fernandez-Arcos A., Iranzo A., Serradell M. et al. The clinical phenotype of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients. *Sleep.* 2016;39(1):121–132. DOI: 10.5665/sleep.5332
19. Howell M., Avidan A.Y., Foldvary-Schaefer N. et al. Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2023;19(4):759–768. DOI: 10.5664/jcs.10424
20. Ohayon M.M., Schenck C.H. Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences. *Sleep Med.* 2010;11(9):941–946. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.02.016
21. Frauscher B., Gschliesser V., Brandauer E. et al. REM sleep behavior disorder in 703 sleep-disorder patients: the importance of eliciting a comprehensive sleep history. *Sleep Med.* 2010;11(2):167–171. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.03.011
22. Kang S.H., Yoon I.Y., Lee S.D. et al. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep.* 2013;36(8):1147–1152. DOI: 10.5665/sleep.2874
23. Haba-Rubio J., Frauscher B., Marques-Vidal P. et al. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep.* 2018;41(2):zsx197. DOI: 10.1093/sleep/zsx197
24. Boot B.P., Boeve B.F., Roberts R.O. et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann. Neurol.* 2012;71(1):49–56. DOI: 10.1002/ana.22655
25. Mahlknecht P., Seppi K., Frauscher B. et al. Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: a populationbased study. *Mov. Disord.* 2015;30(10):1417–1421. DOI: 10.1002/mds.26350
26. St Louis E.K., Boeve A.R., Boeve B.F. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Mov. Disord.* 2017;32(5):645–658. DOI: 10.1002/mds.27018
27. Wing Y.K., Lam S.P., Li S.X. et al. REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008;79(12):1415–1416. DOI: 10.1136/jnnp.2008.155374
28. Iranzo A., Fernandez-Arcos A., Tolosa E. et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One.* 2014;9(2):e89741. DOI: 10.1371/journal.pone.0089741
29. Bonakis A., Howard R.S., Ebrahim I.O. et al. REM sleep behaviour disorder (RBD) and its associations in young patients. *Sleep Med.* 2009;10(6):641–645. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.07.008
30. Ju Y.E., Larson-Prior L., Duntley S. Changing demographics in REM sleep behavior disorder: possible effect of autoimmunity and antidepressants. *Sleep Med.* 2011;12(3):278–283. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.07.022
31. Bodkin C.L., Schenck C.H. Rapid eye movement sleep behavior disorder in women: relevance to general and specialty medical practice. *J. Womens Health (Larchmt).* 2009;18(12):1955–1963. DOI: 10.1089/jwh.2008.1348
32. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2004;17(3):146–157. DOI: 10.1177/0891988704267465
33. Ferman T.J., Boeve B.F., Smith G.E. et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2011;77(9):875–882. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822c9148
34. Ferman T.J., Boeve B.F., Smith G.E. et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2002;8(7):907–914. DOI: 10.1017/s1355617702870047
35. McCarter S.J., St Louis E.K., Boeve B.F. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder: a predictor of dementia? *Sleep Med.* 2013;14(11):1041–1042. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.08.780
36. McCarter S.J., St Louis E.K., Boeve B.F. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia as an early manifestation of degenerative neurological disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012;12(2):182–192. DOI: 10.1007/s11910-012-0253-z
37. Molano J., Boeve B., Ferman T. et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain.* 2010;133(Pt 2):540–556. DOI: 10.1093/brain/awp280
38. Murray M.E., Ferman T.J., Boeve B.F. et al. MRI and pathology of REM sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2013;81(19):1681–1689. DOI: 10.1212/01.wnl.0000435299.57153.f0
39. Chan P.C., Lee H.H., Hong C.T. et al. REM sleep behavior disorder (RBD) in dementia with Lewy bodies (DLB). *Behav. Neurol.* 2018;9421098. DOI: 10.1155/2018/9421098
40. Fereshtehnejad S.M., Montplaisir J.Y., Pelletier A. et al. Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Mov. Disord.* 2017;32:865–873. DOI: 10.1002/mds.26989
41. Berg D., Postuma R.B., Adler C.H. et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015;30(12):1600–1611. DOI: 10.1002/mds.26431
42. Roguski A., Rayment D., Whone A.L. et al. A neurologist's guide to REM sleep behavior disorder. *Front. Neurol.* 2020;11:610. DOI: 10.3389/fneur.2020.00610
43. Valencia G.S., Libourel P.A., Lazarus M. et al. Genetic inactivation of glutamate neurons in the rat sublateralodorsal tegmental nucleus recapitulates REM sleep behaviour disorder. *Brain.* 2017;140(2):414–428. DOI: 10.1093/brain/aww310
44. Arrigoni E., Chen M.C., Fuller P.M. The anatomical, cellular and synaptic basis of motor atonia during rapid eye movement sleep. *J. Physiol.* 2016;594:5391–5414. DOI: 10.1113/jp271324
45. Fraigne J.J., Torontali Z.A., Snow M.B., Peever J.H. REM sleep at its core – circuits, neurotransmitters, and pathophysiology. *Front. Neurol.* 2015;6:123. DOI: 10.3389/fneur.2015.00123
46. Peever J., Luppi P.H., Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci.* 2014; 37:279–288. DOI: 10.1016/j.tins.2014.02.009
47. Knudsen K., Fedorova T.D., Hansen A.K. et al. In vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study. *Lancet Neurol.* 2018;17:618–628. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30162-5
48. Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):121–134. DOI: 10.1007/s00441-004-0956-9
49. Miyamoto T., Miyamoto M., Inoue Y. et al. Reduced cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2006;67(12):2236–2238. DOI: 10.1212/01.wnl.0000249313.25627.2e
50. Frauscher B., Normura T., Duerr S. et al. Investigation of autonomic function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *J. Neurol.* 2012;259(6):1056–1061. DOI: 10.1007/s00415-011-6298-0
51. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann. Neurol.* 2011;69(5):811–818. DOI: 10.1002/ana.22282
52. Fantini M.L., Postuma R.B., Montplaisir J., Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res. Bull.* 2006;70(4–6):386–390. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2006.07.008
53. Beach T.G., Adler C.H., Lue L. et al. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol.* 2009;117(6):613–634. DOI: 10.1007/s00401-009-0538-8
54. Horsager J., Andersen K.B., Knudsen K. et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain.* 2020;143:3077–3088. DOI: 10.1093/brain/awaa238
55. Bohnen N.I., Postuma R.B. Body-first versus brain-first biological subtyping of Parkinson's disease. *Brain.* 2020;143:2871–2873. DOI: 10.1093/brain/awaa293
56. Horsager J., Knudsen K., Sommerauer M. Clinical and imaging evidence of brain-first and body-first Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2022;164:105626. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105626
57. Bloch A., Probst A., Bissig H. et al. α -Synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2006;32:284–295. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2006.00727
58. Blesa J., Foffani G., Dehay B. et al. Motor and non-motor circuit disturbances in early Parkinson disease: which happens first? *Nat. Rev. Neurosci.* 2022;23:115–128. DOI: 10.1038/s41583-021-00542-9
59. Warnecke T., Schäfer K.H., Claus I. et al. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022;8:1–13. DOI: 10.1038/s41531-022-00295-x

60. Adler C.H., Beach T.G. Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2016;31(8):1114–1119. DOI: 10.1002/mds.26605
61. Залялова З.А., Хасанова Д.М. Эволюция предикторов ранней болезни Паркинсона. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2022;(2):72–75. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12438
- Zalyalova Z.A., Khasanova D.M. Early Parkinson's disease predictors' evolution. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* 2022;(2):72–75. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12438
62. Хасанова Д.М., Залялова З.А., Мунасипова С.Э. Нарушения сна у впервые выявленных пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона. *Практическая медицина.* 2020;18(5):117–123. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.06.004
- Khasanova D.M., Zalyalova Z.A., Munasipova S.E. Sleep disorders in early Parkinson's disease de novo patients. *Practical medicine.* 2020;18(5):117–123.
63. McCarter S.J., St. Louis E.K., Boeve B.F. Is rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson disease a specific disease subtype? *Sleep Med.* 2013;14(10):931–933. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.06.004
64. Nomura T., Xiong K.P., Li J. et al. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2013;14(2):131–135. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.10.011
65. Chahine L.M., Kauta S.R., Daley J.T. et al. Surface EMG activity during REM sleep in Parkinson's disease correlates with disease severity. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20(7):766–771. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.04.011
66. Sixel-Doring F., Trautmann E., Mollenhauer B. et al. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology.* 2011;77(11):1048–1054. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e560e
67. Залялова З.А., Хасанова Д.М., Угрюмов М.В. Катехоламины плазмы крови у пациентов с ранними нелечеными стадиями болезни Паркинсона. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(8):792–801. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-8-792-801
- Zalyalova Z.A., Khasanova D.M., Ugryumov M.V. Plasma catecholamine levels in the early stages of treatment-naïve Parkinson's disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(8):792–801. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-8-792-801
68. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008;79(10):1117–1121. DOI: 10.1136/jnnp.2008.149195
69. Lee J.E., Kim K.S., Shin H.W., Sohn Y.H. Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010;16(2):105–108. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.005
70. Sommerauer M., Valko P.O., Werth E. et al. Revisiting the impact of REM sleep behavior disorder on motor progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20(4):460–462. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.005
71. Postuma R.B., Bertrand J.A., Montplaisir J. et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov. Disord.* 2012;27(6):720–726. DOI: 10.1002/mds.24939
72. Vendette M., Gagnon J.F., Decary A. et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology.* 2007;69(19):1843–1849. DOI: 10.1212/01.wnl.0000278114.14096.74
73. Plomhause L., Dujardin K., Duhamel A. et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naïve Parkinson disease patients. *Sleep Med.* 2013;14(10):1035–1037. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.04.018
74. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65(12):1863–1872. DOI: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
75. Pao W.C., Boev B.F., Ferman T.J. et al. Polysomnographic findings in dementia with Lewy bodies. *Neurologist.* 2013;19(1):1–6. DOI: 10.1097/NRL.0b013e31827c6bdd
76. Palma J.A., Fernandez-Cordon C., Coon E.A. et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin. Auton. Res.* 2015;25(1):69–75. DOI: 10.1007/s10286-015-0279-9
77. Gagnon J.F., Petit D., Fantini M.L. et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in probable Alzheimer disease. *Sleep.* 2006;29(10):1321–1325. DOI: 10.1093/sleep/29.10.1321
78. Arnulf I., Merino-Andreu M., Bloch F. et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep.* 2005;28(3):349–354.
79. Boeve B.F., Lin S.C., Strongosky A. et al. Absence of rapid eye movement sleep behavior disorder in 11 members of the pallidopontonigral degeneration kindred. *Arch. Neurol.* 2006;63(2):268–272. DOI: 10.1001/archneur.63.2.268
80. De Cock V.C., Lannuzel A., Verhaeghe S. et al. REM sleep behavior disorder in patients with guadeloupean parkinsonism, a tauopathy. *Sleep.* 2007;30(8):1026–1032. DOI: 10.1093/sleep/30.8.1026
81. Sabater L., Gaig C., Gelpi E. et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):575–586. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1
82. Schenck C.H., Mahowald M.W. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann. Neurol.* 1992;32(1):3–10. DOI: 10.1002/ana.410320103
83. Dauvilliers Y., Rompre S., Gagnon J.F. et al. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2007;30(7):844–849. DOI: 10.1093/sleep/30.7.844
84. Ferri R., Franceschini C., Zucconi M. et al. Searching for a marker of REM sleep behavior disorder: submental muscle EMG amplitude analysis during sleep in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep.* 2008;31(10):1409–1417.
85. Nightingale S., Orgill J.C., Ebrahim I.O. et al. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med.* 2005;6(3):253–258. DOI: 10.1016/j.sleep.2004.11.007
86. McCarter S.J., Tippmann-Peikert M., Sandness D.J. et al. Neuroimaging-evident lesional pathology associated with REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2015;16(12):1502–1510. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.07.018
87. Compta Y., Iranzo A., Santamaria J. et al. REM sleep behavior disorder and narcoleptic features in antiMa2-associated encephalitis. *Sleep.* 2007;30(6):767–769. DOI: 10.1093/sleep/30.6.767
88. Cornelius J.R., Pittock S.J., McKeon A. et al. Sleep manifestations of voltage-gated potassium channel complex autoimmunity. *Arch. Neurol.* 2011;68(6):733–738. DOI: 10.1001/archneurol.2011.106
89. Iranzo A., Graus F., Clover L. et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann. Neurol.* 2006;59(1):178–181. DOI: 10.1002/ana.20693
90. Josephs K.A., Silber M.H., Fealey R.D. et al. Neurophysiologic studies in Morvan syndrome. *J. Clin. Neurophysiol.* 2004;21(6):440–445. DOI: 10.1097/00004691-200411000-00008
91. Tippmann-Peikert M., Boeve B.F., Keegan B.M. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;66(8):1277–1279. DOI: 10.1212/01.wnl.0000208518.72660.ff
92. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(2):39–50.
- Illarioshkin S.N., Vlasenko A.G., Fedotova E.U. Modern possibilities of identification of the latent stage of the neurodegenerative process. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2013;7(2):39–50.
93. Нодель М.Р., Украинцева Ю.В., Яхно Н.Н. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015;20(6):28–34.
- Nodel M.R., Ukraintseva Yu.V., Yakhno N.N. Syndrome of behavior disorders in the rapid eye movements phase with in Parkinson's disease. *Neurological Journal.* 2015;20(6):28–34.
94. Рождественский А.С., Делов Р.А., Маркс Е.А. и др. Изучение фундаментальных и прикладных аспектов болезни Паркинсона в рамках международного консорциума GЕОPD. *Нервные болезни.* 2020;(1):10–15. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12146
- Rozhdestvensky A.S., Delov R.A., Marks E.A. et al. Study of fundamental and applied aspects of Parkinson's disease within the framework of the international GЕОPD consortium. *Nervous diseases.* 2020;(1):10–15. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12146

Информация об авторах

Хасанова Диана Магомедовна – к.м.н., невролог-паркинсонолог Консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1831-330X>

Залялова Зулейха Абдуллагияновна – д.м.н., профессор каф. неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия; руководитель Консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Ильина Гузаль Ринатовна – к.м.н., врач-невролог Консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0292-8182>

Багданова Наилья Искандеровна – к.м.н., врач-невролог Консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-7292-6069>

Вклад авторов. *Залялова З.А., Хасанова Д.М.* – постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, написание статьи, формирование выводов; *Ильина Г.Р.* – анализ литературы, редактирование; *Багданова Н.И.* – анализ литературы. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Diana M. Khasanova – Cand. Sci. (Med.), neurologist, movement disorders specialist, Consultative and Diagnostic Center for Movement Disorders and Botulinum therapy of Tatarstan Republic, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1831-330X>

Zuleykha A. Zalyalova – D. Sci. (Med.), Professor, Neurology and rehabilitation department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Head, Consultative and Diagnostic Center for Movement Disorders and Botulinum therapy of Tatarstan Republic, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Guzal R. Ilna – Cand. Sci. (Med.), neurologist, Consultative and Diagnostic Center for Movement Disorders and Botulinum therapy of Tatarstan Republic, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0292-8182>

Nailya I. Bagdanova – Cand. Sci. (Med.), neurologist, Consultative and Diagnostic Center for Movement Disorders and Botulinum therapy of Tatarstan Republic, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-7292-6069>

Author contribution: *Zalyalova Z.A., Khasanova D.M.* – problem statement, article concept development, critical analysis of literature, writing an article, drawing conclusions; *Ilna G.R.* – literature analysis, editing; *Bagdanova N.I.* – literature analysis. 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.



Применение моноклональных антител в качестве анальгетиков при хроническом болевом синдроме в нижней части спины: систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности

Нобел Будипутра, Хариста Лидиа Будипутри, Мишель Патрисиа Мулджоно

Университет Пелита Харапан, Тангеранг, Республика Индонезия

Аннотация

Введение. Моноклональные антитела (мАТ) всё чаще рассматриваются как возможное средство для достижения частичного ответа при хроническом болевом синдроме (ХБС) в нижней части спины.

Цель: изучить эффективность и безопасность мАТ при ХБС в нижней части спины.

Материалы и методы. Проведены рандомизированные контролируемые исследования с участием взрослых пациентов, страдающих ХБС в нижней части спины и получавших мАТ, и контрольной группы, не получавшей мАТ. Выявляли изменение оценки по числовой оценочной шкале выраженности боли в нижней части спины (LBPI) и опроснику Роланда–Морриса для определения уровня инвалидизации (RMDQ), отражающие уменьшение боли, сопутствующей инвалидизации, а также риск нежелательных явлений. Нами подготовлен метаанализ и проанализированы риск систематических ошибок и доказательная сила каждого отдельного анализа.

Результаты. В обзор вошли 6 исследований, в которых участвовал в общей сложности 3851 пациент. Применение мАТ привело к значимому снижению оценки по LBPI и RMDQ: средневзвешенная разница $-1,48$; 95% доверительный интервал (ДИ) $(-2,63; -0,33)$, $p = 0,01$. На фоне применения танезумаба и фасинумаба отмечалось значимое снижение балла по LBPI (танезумаб – средневзвешенная разница $-4,11$; 95% ДИ $(-6,27)–(-1,95)$, $p = 0,0002$; фасинумаб – средневзвешенная разница $-0,24$; 95% ДИ $(-0,47)–(-0,02)$; $p = 0,04$) и RMDQ (танезумаб – средневзвешенная разница $-3,72$; 95% ДИ $(-5,48)–(-1,97)$; $p < 0,0001$; фасинумаб – средневзвешенная разница $-0,50$; 95% ДИ $(-0,73)–(-0,26)$; $p < 0,0001$). На фоне применения мАТ значимо увеличивался риск развития любых нежелательных явлений (отношение шансов $1,23$; 95% ДИ $1,06–1,43$; $p = 0,007$), однако риск развития серьёзных нежелательных явлений не повышался (отношение шансов $1,00$; 95% ДИ $0,69–1,46$; $p = 0,98$).

Заключение. В зависимости от препарата применение мАТ приводило к благоприятному исходу с уменьшением оценки по LBPI и RMDQ и было относительно безопасным.

Ключевые слова: моноклональное антитело; танезумаб; фасинумаб; фулранумаб; деносуаб; хроническая боль в нижней части спины; LBPI; RMDQ

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: 15811, Indonesia, Tangerang, Lippo Village, 1100 Jl. M.H. Thamrin Boulevard. Universitas Pelita Harapan. E-mail: charistalydia@gmail.com. Budiputri C.L.

Для цитирования: Будипутра Н., Будипутри Х.Л., Мулджоно М.П. Применение моноклональных антител в качестве анальгетиков при хроническом болевом синдроме в нижней части спины: систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(2):70–83.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1027>

Поступила 30.08.2023 / Принята в печать 20.10.2023 / Опубликовано 25.06.2024

Monoclonal Antibodies as Analgesia of Chronic Low Back Pain: a Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety

Nobel Budiputra, Charista Lydia Budiputri, Michelle Patricia Muljono

Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Tangerang, Republic of Indonesia

Abstract

Introduction. Monoclonal antibodies (mAb) emerged as a possible option in addressing the partial response to current treatment modalities in chronic low back pain (CLBP).

Objective: to evaluate the efficacy and safety of mAb for CLBP.

Materials and Methods. Randomized controlled trials on adult patients with CLBP who received mAb-therapy compared to those who did not as a control group. The result was the changes in Low Back Pain Intensity (LBPI) Numeric Rating Score and Roland–Morris Disability Questionnaire (RMDQ) indicating improved pain, disability, and the risk of adverse events. Meta-analysis, risk of bias, and confidence in the evidence for each analysis were assessed. We aimed at reviewing current treatment methods for degenerative lumbosacral spinal stenosis with an emphasis on surgical treatment methods.

Results. Six studies were included, with a total of 3851 participants. mAb significantly reduce LBPI and RMDQ score (weighted mean difference -1.48 ; 95% CI -2.63 to -0.33 ; $p = 0.01$). Tanezumab and fasinumab were significantly reduced both LBPI (weighted mean difference of -4.11 ; 95% CI -6.27 to -1.95 ; $p = 0.0002$ and weighted mean difference -0.24 ; 95% CI -0.47 to -0.02 ; $p = 0.04$ respectively) and RMDQ scores (weighted mean difference -3.72 ; 95% -5.48 to -1.97 and weighted mean difference -0.50 ; 95% -0.73 to -0.26 respectively, both $p < 0.0001$). The mAb have significantly greater odds of any adverse events (OR 1.23; 95% 1.06 to 1.43; $p = 0.007$) but no greater odds regarding serious adverse events (OR 1.00; 95% 0.69 to 1.46; $p = 0.98$).

Conclusion. Depending on the types of drugs used, mAb had a favorable outcome and were relatively safe in reducing LBPI and RMDQ scores.

Keywords: monoclonal antibody; tanezumab; fasinumab; fulranumab; denosumab; chronic low back pain; LBPI; RMDQ

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: 15811, Indonesia, Tangerang, Lippo Village, 1100 Jl. M.H. Thamrin Boulevard. Universitas Pelita Harapan. E-mail: charistalydia@gmail.com. Budiputri C.L.

For citation: Budiputra N., Budiputri C.L., Muljono M.P. Monoclonal antibody as an analgesics management of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2): 70–83.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1027>

Received 30.08.2023 / Accepted 20.10.2023 / Published 25.06.2024

Введение

Боль – переживание физического или эмоционального страдания, связанное с фактическим или возможным повреждением тканей¹. С помощью боли организму передаётся сообщение об опасности. Хроническая боль приобретает патологический характер, утрачивая сигнальную функцию и приводя к страданиям пациента. Во всём мире боль в нижней части спины (НЧС) является частой причиной обращения за неотложной медицинской помощью, неспециализированной амбулаторной помощью и медицинской реабилитацией [1]. Даже после лечения у многих пациентов сохраняются стойкие болевые ощущения

и тяжёлые ограничения жизнедеятельности в течение не менее 3 мес после первого эпизода. Многие случаи хронической боли, особенно хронического болевого синдрома (ХБС) в НЧС, с трудом поддаются лечению, и применение имеющихся методов позволяет достичь лишь частичного ответа [2]. Моноклональные антитела (мАТ) могут компенсировать потребность в эффективном лечении у пациентов с ХБС в НЧС при отсутствии ответа на стандартную терапию или её плохой переносимости [3].

мАТ – это искусственные антитела, получаемые в медицинских целях из одной линии клеток животного или человека. Они состоят из крупных В-клеточных гликопротеинов – из двух тяжёлых и двух лёгких полипептидных цепей, соединённых дисульфидными связями с образованием Y-образного белка. Как правило, мАТ

¹ International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. URL: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>

получают из иммуноглобулинов класса Y (или IgG) [4]. Гипервариабельные участки каждой тяжёлой и лёгкой цепи, соединяясь, образуют место связывания антигена (участок связывания антигена). Кристаллизующиеся, или константные, фрагменты, отвечающие за эффекторную функцию, состоят из двух регулярных доменов [4, 5]. В ходе доклинических и клинических исследований были разработаны биотерапевтические препараты, адресно воздействующие на определённые цитокины, усиливающие и передающие болевые ощущения на фоне воспалительных процессов при ХБС в НЧС. Такими мишенями являются прежде всего фактор роста нервов (ФРН) и фактор некроза опухоли (ФНО) [5, 6]. Эффективность и безопасность применения МАТ при ХБС в НЧС по-прежнему недостаточно изучены.

Целью подготовки данного систематического обзора и метаанализа является оценка эффективности и безопасности применения МАТ при ХБС в НЧС.

Материалы и методы

Протокол и регистрация

В данном систематическом обзоре и метаанализе обобщены данные литературы в соответствии с Предпочтительными параметрами отчётности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA, 2021) [7]. Протокол это-

го обзора зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO) под номером CRD42023449999.

Стратегия поиска

Поиск по литературе охватывал исследования, опубликованные с января 2011 г. по июль 2023 г., независимо от языка публикации. Выполнен поиск по базам PubMed, NCBI, Google Scholar, Science Direct, Europe PMC и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 16.07.2023. Поисковые запросы для каждой базы указаны в табл. 1.

Критерии включения и исключения

В настоящий систематический обзор включены данные о рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у пациентов старше 18 лет с ХБС в НЧС, получавших МАТ, в сравнении с пациентами, которые не получали соответствующей терапии. Так, к контрольной группе относили пациентов, которые получали плацебо либо плацебо в сочетании с другими препаратами, которые не относились к МАТ. Настоящее исследование включает пациентов с ХБС в НЧС продолжительностью более 12 нед или более 3 мес независимо от степени тяжести. Первичными переменными интереса были изменение оценки по числовой оценочной шкале выраженности

Таблица 1. Поисковые запросы – ключевые слова из указателя тематических медицинских заголовков (MeSH) по базам
Table 1. Keywords (MeSH) that have been used in every database

База публикаций Database	Заголовок MeSH Medical subject heading	Количество исследований Number of studies found
PubMed	(«monoclonal antibody»[All Fields] AND «chronic low back pain»[All Fields]) AND («treatment»[All Fields])	47
NCBI	((«antibodies, monoclonal»[Supplementary Concept] OR «antibodies, monoclonal»[All Fields] OR «monoclonal antibodies»[All Fields] OR «antibodies, monoclonal»[MeSH Terms] OR («antibodies»[All Fields] AND «monoclonal»[All Fields]) OR («monoclonal»[All Fields] AND «antibodies»[All Fields])) AND (chronic[All Fields] AND («low back pain»[MeSH Terms] OR («low»[All Fields] AND «back»[All Fields] AND «pain»[All Fields]) OR «low back pain»[All Fields])) AND («therapy»[Subheading] OR «therapy»[All Fields] OR «treatment»[All Fields] OR «therapeutics»[MeSH Terms] OR «therapeutics»[All Fields])) AND («randomized controlled trial»[All Fields] OR «randomized controlled trials as topic»[MeSH Terms] OR «randomized controlled trial»[All Fields] OR «randomised controlled trial»[All Fields]) AND («2010/01/01»[PubDate] : «2023/12/31»[PubDate])	2017
Google Scholar	“monoclonal antibody” AND “chronic low back pain” AND “treatment” AND “randomized controlled trial”	399
Science Direct	«monoclonal antibody» AND «chronic low back pain» AND «treatment» AND «randomized controlled trial»	48
Europe PMC	«monoclonal antibody» AND «chronic low back pain» AND «treatment» AND Randomized Controlled Trial AND (((SRC:MED OR SRC:PMC OR SRC:AGR OR SRC:CBA) NOT (PUB_TYPE:»Review»)))	86
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	“monoclonal antibody” AND “chronic low back pain” AND “treatment” AND “randomized controlled trial”	18

боли в НЧС (LBPI) и опроснику Роланда–Морриса для оценки инвалидизации (RMDQ), отражающие уменьшение связанной с болью инвалидизации. Вторичной переменной интереса являлся риск развития нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получающих мАТ, и в контрольных группах. В обзор не включали исследования у животных; нерандомизированные контролируемые исследования; исследования, результаты которых не были представлены в виде полнотекстовых публикаций; исследования, в которых использовался только активный контроль (без плацебо); исследования, в которых участвовали пациенты с перенесёнными или сохраняющимися заболеваниями позвоночника (например, злокачественными новообразованиями, переломами и другими травмами, спондилоартритом, инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, перенесёнными хирургическими вмешательствами на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, психическими расстройствами). Перед включением обзоры литературы были проанализированы на предмет ссылок на исследования, которые могли быть включены в метаанализ.

Получение данных

Данные собирали в стандартном формате, включая цитаты из публикаций исследований, демографические характеристики (возраст, пол) участников, количество пациентов, суточные дозы, схемы лечения, класс мАТ, терапевтические мишени мАТ, сравнительные характеристики, исходы и НЯ для анализа безопасности. НЯ в контексте настоящего исследования анализировали, исходя из количества участников, сообщивших о каком-либо явлении за время лечения.

Оценка качества и риск систематической ошибки во включённых исследованиях

Авторы провели предварительный поиск и оценку качества каждого включённого исследования по шкале Джадада для рандомизированных контролируемых исследований, где оценка 3–4 соответствует умеренно высокому качеству исследований. Для сравнения оценка выше 4 означает высокое качество исследований [8].

Авторы, работавшие над систематическим обзором, оценивали риск систематической ошибки согласно алгоритму в Кокрейновском руководстве по систематическим обзорам вмешательств [8]. Действия в рамках оценки составляли 7 следующих этапов:

- генерация случайных последовательностей;
- сокрытие распределения;
- ослепление (данных участников и персонала);
- ослепление (оценки исходов);
- неполные данные об исходах;
- выборочное сообщение об исходах;
- «другие систематические ошибки» (сопоставимость группы лечения и контрольной группы при включении в исследование, ошибка распределения после рандомизации в исследованиях с кластерным анализом).

С учётом полученной информации каждому из включённых исследований присваивали один из уровней риска:

- низкий риск систематической ошибки;
- неопределённый риск систематической ошибки;
- высокий риск систематической ошибки.

При необходимости обращались к авторам за разъяснениями, а разногласия с авторами обзора разрешали путём дискуссии. Доказательную силу каждого анализа определяли согласно Системе оценки, разработки и изучения рекомендаций (GRADE) [9].

Статистический анализ

Для проведения метаанализа использовали программное обеспечение «Review Manager v. 5.4». Первичной переменной интереса настоящего исследования стало различие оценок по шкале LBPI и опроснику RMDQ. Средневзвешенная разница и 95% доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны для изменений по сравнению с исходной оценкой в группе мАТ и контрольной группе. Для риска развития НЯ в обеих группах были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ. Степень неоднородности оценивали по статистике I^2 . При значении $I^2 < 25\%$ неоднородность была низкой, при значении 26–50% – умеренной, при значении $> 50\%$ – высокой. Модель со случайными эффектами использовали при $I^2 > 50\%$ или $p < 0,1$; модель с фиксированными эффектами для объединения данных – при $I^2 \leq 50\%$ и $p > 0,1$. Подгруппы данных анализировали отдельно для каждого препарата (деносуаб, фасинумаб, танезумаб, фулнарумаб).

Результаты

Результаты поиска

Были изучены 2443 записи. Проведена проверка на соответствие исследований критериям включения, после которой из выборки исключили дублирующие исследования; исследования, не связанные с мАТ или ХБС в НЧС; исследования на животных; нерандомизированные контролируемые исследования; обзоры литературы; исследования с неподходящим типом контроля; исследования, результаты которых не были представлены в виде полнотекстовых публикаций. В соответствии с алгоритмом PRISMA в данный обзор вошли 6 клинических исследований (рис. 1).

Исследования, включённые в настоящий обзор, оценивали по шкале Джадада. Все они были признаны высококачественными (табл. 2) и соответствовали критериям включения в обзор.

В общей сложности в обзор было включено 6 исследований с 2223 участниками в группах мАТ и 1628 участниками в контрольных группах. Все включённые исследования являлись двойными слепыми исследованиями, проведёнными в параллельных группах. Первичной переменной интереса во всех исследованиях, за исключением одного, было изменение оценок по LBPI и RMDQ. В 5 из 6 исследований изучали мАТ к ФРН, а в 1 исследовании – активатор рецепторов к лиганду транскрипционного фактора NF- κ B (RANKL).

В 6 исследованиях оценивали эффективность мАТ при ХБС в НЧС по уменьшению оценки по LBPI при их применении. Сводная информация об исследовании приведена в Приложениях 1 и 2 на сайте журнала и в табл. 3. Из этих исследований 5 включены в метаанализ для сравнения эффективности применения мАТ по сравнению с плацебо в отношении уменьшения оценки по LBPI. Метаанализ показал, что группы мАТ превосходят группы плацебо по снижению оценки по LBPI, демонстрируя статистически значимое различие (средневзвешенная разница $-0,23$; 95% ДИ $(-0,31)-(-0,15)$; $p \leq 0,001$) и вы-

сокую достоверность. Однако при анализе была обнаружена умеренная неоднородность ($I^2 = 26\%$; модель с фиксированными эффектами). Анализ данных в подгруппах проводили отдельно для каждого препарата. Значимое уменьшение балла по LBPI показали танезумаб (средневзвешенная разница $-0,29$; 95% ДИ $(-0,39)-(-0,19)$; $p \leq 0,001$) и фасинумаб (средневзвешенная разница $-0,29$; 95% ДИ $(-0,47)-(-0,02)$; $p = 0,04$). В то же время фулнарумаб показал незначимое уменьшение оценки по LBPI по сравнению с плацебо (средневзвешенная разница $-0,02$; 95% ДИ $(-0,18)-(-0,13)$; $p = 0,76$; рис. 2).

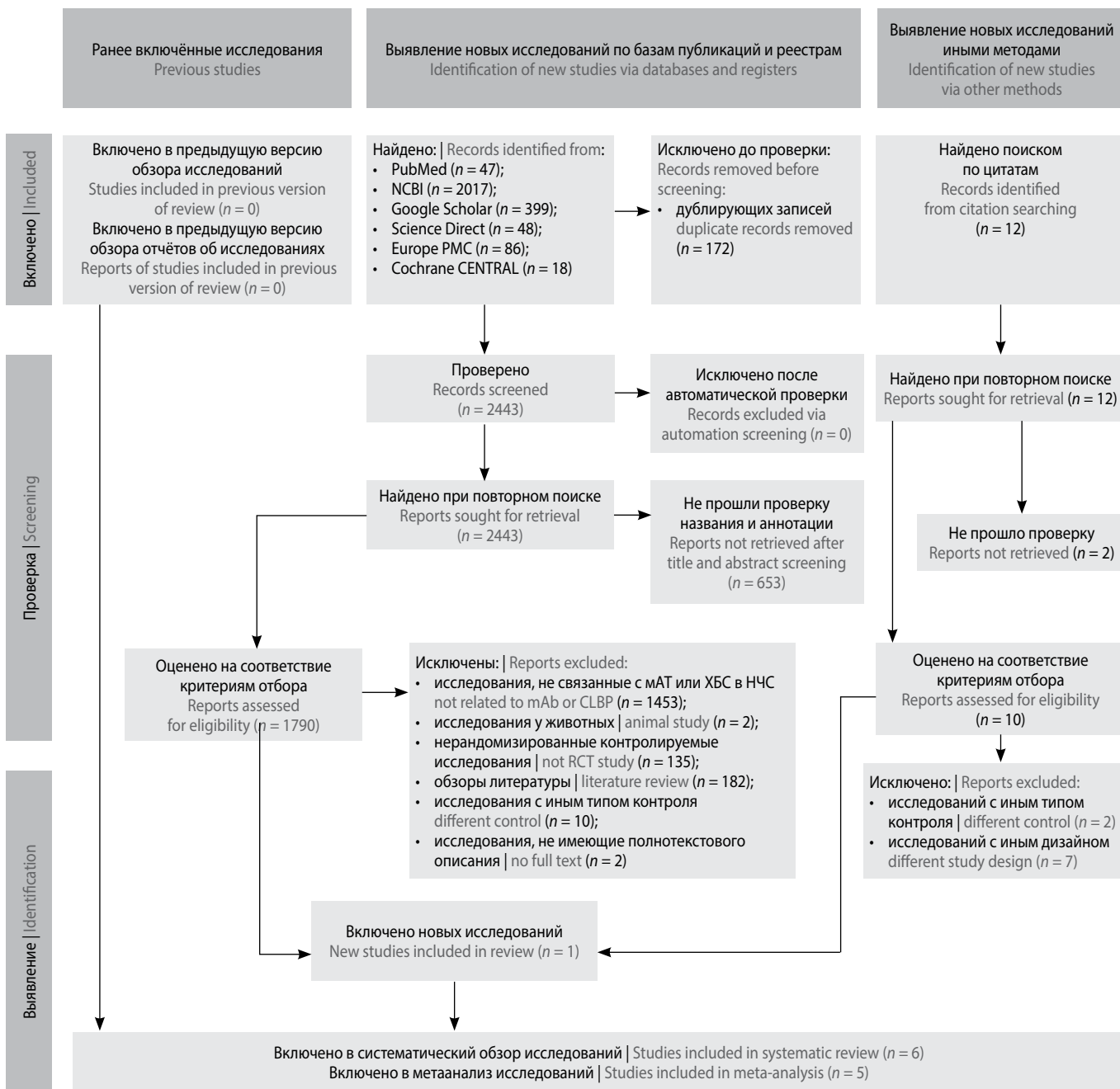


Рис. 1. Схема для включённого исследования (PRISMA).

Fig. 1. PRISMA flow diagram for the included study.

Таблица 2. Риск систематической ошибки во включённых исследованиях согласно специализированному кокрейновскому алгоритму

Table 2. Risk of bias in included studies based on Cochrane Risk of Bias Tool

Исследование Study	Генерация случайных последовательностей Random sequence generation)	Скрытие распределения Allocation concealment	Ослепление данных участников и персонала Blinding of participants and personnel	Ослепление оценки исходов Blinding of outcome assessment	Неполнота данных (высокая < 80%) Incomplete data (high < 80%)	Выборочное сообщение об исходах Selective reporting	Другие систематические ошибки Other bias
Markman J.D. et al. (2020)	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Высокий High	Низкий Low	Низкий Low
Katz N. et al. (2011)	Неизвестно Unclear	Неизвестно Unclear	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Неизвестно Unclear
Kivitz A.J. et al. (2013)	Неизвестно Unclear	Неизвестно Unclear	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Неизвестно Unclear
Dakin P. et al. (2021)	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Неизвестно Unclear	Низкий Low	Низкий Low	Неизвестно Unclear
Sanga P. et al. (2016)	Высокий High	Неизвестно Unclear	Низкий Low	Низкий Low	Высокий High	Низкий Low	Неизвестно Unclear
Cai G. et al. (2018)	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low

Таблица 3. Изменение оценки по LBPI и RMDQ по сравнению с исходной оценкой ($M \pm m$)

Table 3. LBPI and RMDQ score changes from baseline to endpoint ($M \pm m$)

Автор (год) Author (year)	Изменение оценки по LBPI по сравнению с исходной оценкой Changes in LBPI score from baseline		Изменение оценки по RMDQ по сравнению с исходной оценкой Changes in RMDQ score from baseline		Продолжительность лечения, нед Duration of treatment
	группа МАТ monoclonal antibody group	контрольная группа control group	группа МАТ monoclonal antibody group	контрольная группа control group	
Markman J.D. et al. (2020)	Н. д. NA	Н. д. NA	Н. д. NA	Н. д. NA	16
Katz N. et al. (2011)	-3,17 ± 0,24	-2,41 ± 0,34	Н. д. NA	Н. д. NA	6
Kivitz A.J. et al. (2013)	-1,97 ± 0,29	-1,25 ± 0,16	-2,82 ± 0,42	-1,75 ± 0,29	16
Dakin P. et al. (2021)	-2,41 ± 2,04	-1,9 ± 2,1	-6,28 ± 5,30	-3,8 ± 4,5	16
Sanga P. et al. (2016)	-2,05 ± 1,98	-2,0 ± 2,17	Н. д. NA	Н. д. NA	12
Cai G. et al. (2018)	-6,0 ± 2,0	-3,0 ± 1,9	-1,6 ± 1,4	-1,8 ± 1,3	26

Примечание. Н. д. — нет данных.

Note. NA — not accessed.

В метаанализ включены 3 исследования для сравнения эффективности МАТ с точки зрения уменьшения оценки по RMDQ. Анализ показал превосходство группы МАТ в снижении оценки по RMDQ по сравнению с плацебо со значимым различием (средневзвешенная разница -0,27; 95% ДИ (-0,36)–(-0,17); $p < 0,001$) и высокой достоверностью. Тем не менее при $I^2 = 25\%$ анализ пока-

зывал низкую неоднородность. Анализ данных в подгруппах показал, что при применении фасинумаба и танезумаба отмечалось значимое снижение оценки по RMDQ: фасинумаб – средневзвешенная разница -0,50; 95% ДИ (-0,73)–(-0,26); $p < 0,0001$; танезумаб – средневзвешенная разница -0,24; 95% ДИ (-0,34)–(-0,13); $p < 0,0001$ (рис. 3).

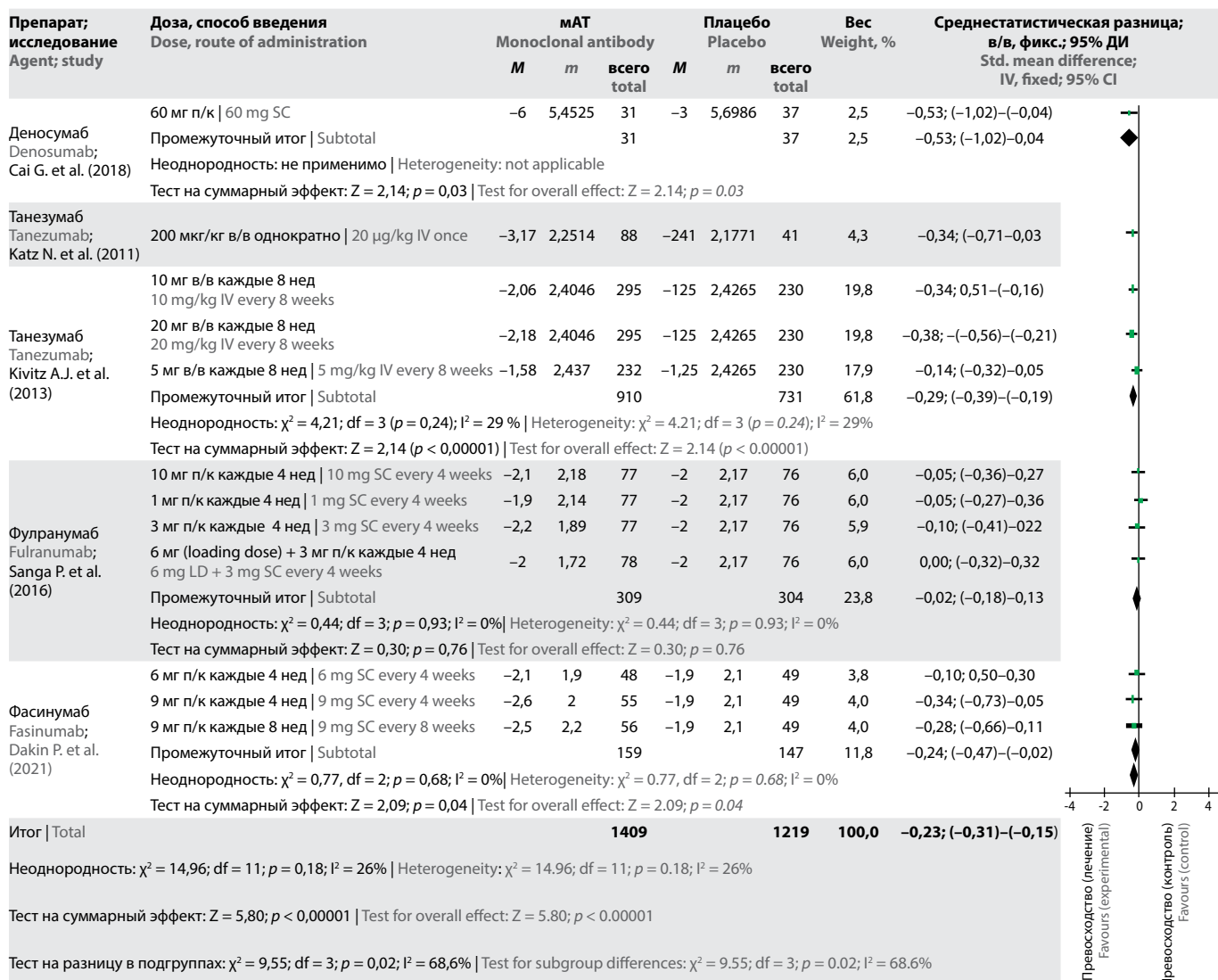


Рис. 2. Влияние различных МАТ в зависимости от типа препарата по сравнению с плацебо на изменение оценки по LBPI по сравнению с исходной оценкой.

Здесь и на рис. 3–5: квадрат (*) обозначает влияние отдельных исследований; размер квадрата отражает вес конкретного исследования в общем анализе; чёрная линия (–) обозначает ДИ; ромб (♦) обозначает общее (суммарное) влияние; границы ромба обозначают ДИ. В/в – внутривенно; п/к – подкожно.

Fig. 2. Effect of monoclonal antibodies divided by each type of drug compared with placebo by LBPI score changes from baseline.

Here and in Figs. 3–5: (*) this square represents the individual studies effect. The square size varies to reflect the weight a particular study has in the overall analysis; (–) the black line represents the CIs of a study; (♦) the diamond represents the overall or summary effect. The outer edges of the diamond represent the CIs. IV – intravenously; SC – subcutaneously.

К наиболее распространённым НЯ в группе танезумаба относились артралгия ($n = 128$), тошнота ($n = 108$) и головная боль ($n = 90$). При этом в группе фасинумаба наиболее часто встречались артралгия ($n = 52$), головная боль ($n = 27$) и назофарингит ($n = 27$). Наиболее распространённые НЯ в группе фулранумаба – боль в спине ($n = 47$), артралгия ($n = 46$) и инфекционные заболевания верхних дыхательных путей ($n = 45$). Применение деносумаба, в отличие от других МАТ, редко сопровождалось НЯ. К наиболее распространённым НЯ относились головная боль или головокружение ($n = 10$) и психологические нарушения ($n = 10$), чего не наблюдалось при использовании других

препаратов [10] (табл. 4). В некоторых исследованиях регистрировались серьёзные НЯ, которыми считались состояния, требующие срочной госпитализации и потенциально приводящие к смертельному исходу. Наиболее частыми серьёзными НЯ были нарушения со стороны скелетной, мышечной и соединительной ткани, требующие оперативного вмешательства (перелом бедренной кости, перелом надколенника, протрузия межпозвоночного диска, травма мениска) [11, 12]. К очень редким серьёзным НЯ относились геморрагический инсульт (фасинумаб, 9 мг подкожно) [12], радикулопатия поясничного отдела позвоночника (фулранумаб, 6 мг [нагрузочная доза] + 3 мг), перифери-

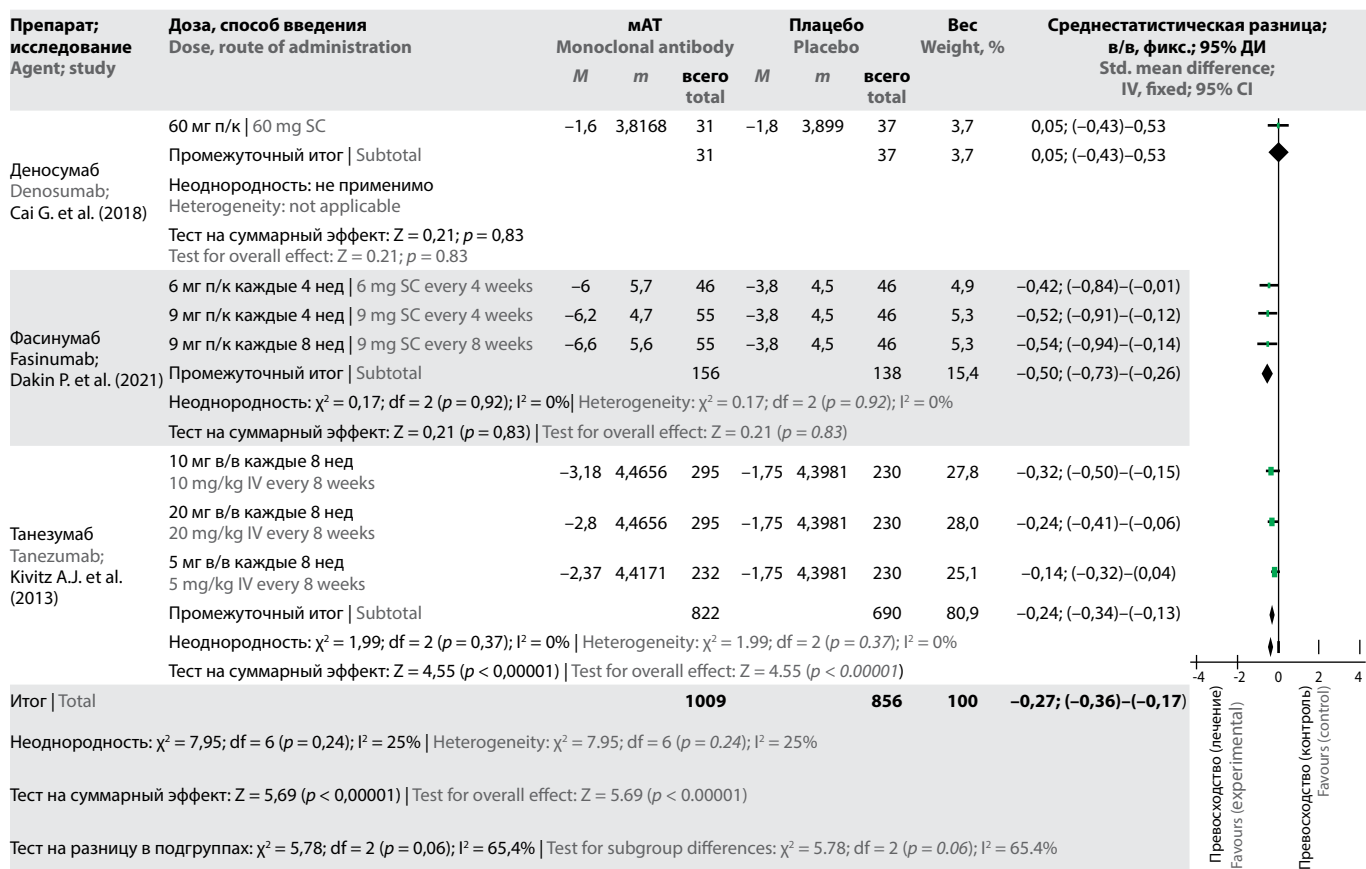


Рис. 3. Влияние различных МАТ в зависимости от типа препарата по сравнению с плацебо на изменение оценки по RMDQ по сравнению с исходной оценкой.

Fig. 3. Effect of monoclonal antibodies divided by each type of drug compared with placebo by RMDQ score changes from baseline.

ческая нейропатия (фулранумаб, 10 мг) [13]. При применении танезумаба отмечались и другие НЯ (без уточнения дозы): головная боль, пневмония, тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия лёгочной артерии, которые не привели к смертельному исходу в период исследования [11].

Согласно результатам метаанализа 6 исследований, значимо более высокий риск НЯ отмечался при применении МАТ по сравнению с плацебо: ОШ = 1,23; 95% ДИ 1,06–1,43; $p = 0,007$. При $I^2 = 29\%$ анализ показывал умеренную неоднородность (рис. 4). Однако метаанализ не продемонстрировал более высокого риска серьёзных НЯ при применении МАТ по сравнению с плацебо: ОШ = 1,00; 95% ДИ 0,69–1,46; $p = 0,98$ (рис. 5).

Риск систематической ошибки во включённых исследованиях

Риск выявления систематической ошибки был низок в нескольких исследованиях: генерация случайных последовательностей ($n = 3$; 50%), сокрытие распределения ($n = 3$; 50%), ослепление данных участников и персонала ($n = 6$; 100%), ослепление оценки исходов ($n = 5$; 83%), неполнота данных ($n = 4$; 67%), выборочное сообщение об исходах ($n = 6$; 100%), другие систематические ошибки ($n = 2$; 33%; табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность

В настоящих систематическом обзоре и метаанализе проанализированы эффективность и безопасность МАТ при ХБС в НЧС. Применение МАТ значимо уменьшает выраженность боли и инвалидизацию по сравнению с плацебо, что отражает оценка по LBPI и RMDQ.

Танезумаб – приближенное к человеческому МАТ подкласса IgG2 к ФРН, активирующее рецепторы ноцицептивных нейронов к trkA. Такой процесс подавления ФРН развивается при остром и хроническом болевом синдроме, представляя собой принципиально новый механизм действия, отличающий его от опиоидов и нестероидных противовоспалительных средств. Танезумаб препятствует поступлению болевых сигналов от кожи, мышц и внутренних органов в центральную нервную систему. Наше исследование показало значимое влияние танезумаба на уменьшение оценки по LBPI и RMDQ. Танезумаб изначально применялся для лечения среднетяжёлых и тяжёлых ХБС при остеоартрозе тазобедренного и коленного суставов и ХБС в НЧС. Исследование М.Т. Vroom и соавт. продемонстрировало преимущество танезумаба с точки зрения обезболивания, а также улучшения физического

Таблица 4. НЯ, которые регистрировались при применении каждого препарата

Table 4. Adverse events with each agent

Препарат (всего пациентов с НЯ)* Agent (total patients with adverse events, n)*	Наиболее распространённые НЯ, n (%) Most common adverse events, n (%)	Наименее распространённые НЯ Least common adverse events
Танезумаб Tanezumab (954)	Головная боль, 90 (9,43%); артралгия, 128 (13,41%); тошнота, 108 (11,32%); головокружение, 55 (5,76%); парестезия, 93 (9,74%) Headache 90 (9.43%); arthralgia 128 (13.41%); nausea 108 (11.32%); dizziness 55 (5.76%); parasthesia 93 (9.74%)	Боль в спине (4,08%); назофарингит (4,50%); запор (5,87%); инфекции верхних дыхательных путей (4,82%); невралгия (0,1%); гиперестезия (2,83%); гипестезии (2,51%); боль в конечностях (4,71%); периферический отёк (2,20%) Back pain (4.08%); nasopharyngitis (4.50%); constipation (5.87%); upper respiratory tract infection (4.82%); neuralgia (0.1%); hyperesthesia (2.83%); hypoesthesia (2.51%); pain in extremity (4.71%); peripheral edema (2.20%)
Фасинумаб Fasinumab (160)	Артралгия, 52 (32,5%); головная боль, 27 (16,88%); назофарингит, 27 (16,88%); парестезия, 24 (15,00%); тошнота, 12 (7,5%) Arthralgia, 52 (32.5%); headache, 27 (16.88%); nasopharyngitis, 27 (16.88%); paresthesia, 24 (15.00%); nausea, 12 (7.5%)	Головокружение (8,75%); гипестезия (8,75%); диарея (7,50%); боль в конечностях (7,50%); инфекции верхних дыхательных путей (5,63%); инфекции мочевыводящих путей (6,88%); боль в спине (5,63%) Dizziness (8.75%); hypoesthesia (8.75%); diarrhea (7.50%); pain in extremity (7.50%); urinary tract infection (6.88%); upper respiratory tract infection (5.63%); back pain (5.63%)
Фулранумаб Fulranumab (259)	Боль в спине, 47 (18,15%); артралгия, 46 (17,76%); инфекции верхних дыхательных путей, 45 (17,37%); парестезия, 43 (16,60%); диарея, 37 (14,29%); головная боль, 36 (13,90%); гипестезия, 34 (13,13%) Back pain, 47 (18.15%); arthralgia, 46 (17.76%); upper respiratory tract infection, 45 (17.37%); paresthesia, 43 (16.60%); diarrhea 37 (14.29%); headache, 36 (13.90%); hypoesthesia, 34 (13.13%)	Боль в конечности (12,74%); синусит (11,97%); назофарингит (11,58%); периферический отёк (10,42%) Pain in extremity (12.74%); sinusitis, (11.97%); nasopharyngitis (11.58%); edema peripheral (10.42%)
Деносумаб Deposumab (27)	Головная боль и головокружение, 10 (37,00%); психологические нарушения (недомогание, бессонница, подавленность), 10 (37,00%); болезненность и ригидность опорно-двигательного аппарата, 9 (33,33%) Headache 10 (37.00%); psychological effects (malaise, insomnia, and depression), 10 (37.00%); musculoskeletal pain and stiffness (spasm), 9 (33.33%)	Гриппоподобное состояние (18,52%) Flu-like (18.52%)

Примечание. *У каждого пациента могло развиваться более 1 НЯ.

Note. *Each patient may have more than one adverse event.

функционирования и общей оценки пациентом лечения по сравнению с плацебо при болезненном артрите тазобедренного сустава [14]. В других клинических исследованиях изучалась роль подавления ФРН при нейропатиях. Исследование С. Bramson и соавт. показало эффективность обезболивания при использовании танезумаба у пациентов с диабетической периферической нейропатией [16]. Кроме того, было установлено, что применение препарата в более высоких дозах уменьшает

боль при постгерпетической невралгии, однако результаты были незначимыми [15]. К частым НЯ, наблюдавшимся в предыдущих исследованиях танезумаба, относятся периферические нарушения чувствительности (парестезии, гипестезии), головная боль, артралгии, боль в конечностях, инфекционные заболевания мочевыводящих путей, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Перечень НЯ соответствовал данным, полученным в настоящем исследовании.

Препарат; исследование Agent; study	Доза, способ введения Dose, route of administration	мАТ Monoclonal antibody		Плацебо Placebo		Вес Weight, %	ОШ (метод Мантеля–Хензеля, случайный); 95% ДИ Odds ratio (M-H, random); 95% CI
		явления events	всего total	явления events	всего total		
Деносуаб Denosumab; Cai G. et al. (2018)	60 мг п/к 60 mg SC	27	31	25	37	1,4	3,24; 0,92–11,37
	6 мг п/к каждые 4 нед 6 mg SC every 4 weeks	41	139	52	140	6,8	0,71; 0,43–1,17
Фасинумаб Fasinumab; Dakin P. et al. (2021)	9 мг п/к каждые 4 нед 9 mg SC every 4 weeks	63	139	52	140	7,3	1,40; 0,87–2,26
	9 мг п/к каждые 8 нед 9 mg SC every 8 weeks	56	140	52	140	7,2	1,13; 0,70–1,83
Танезумаб Tanezumab; Katz N. et al. (2011)	200 мкг/кг в/в однократно 20 µg/kg IV once	50	88	27	41	3,4	0,68; 0,32–1,48
	10 мг в/в каждые 8 нед 10 mg/kg IV every 8 weeks	171	295	120	230	11,1	1,26; 0,89–1,79
Танезумаб Tanezumab; Kivitz A.J. et al. (2013)	20 мг в/в каждые 8 нед 20 mg/kg IV every 8 weeks	190	295	120	230	11,0	1,66; 1,17–2,36
	5 мг в/в каждые 8 нед 5 mg/kg IV every 8 weeks	141	232	120	230	10,3	1,42; 0,98–2,05
Танезумаб Tanezumab; Markman J.D. et al. (2020)	10 мг mg	211	407	189	409	14,3	1,25; 0,95–1,65
	5 мг mg	191	407	189	409	14,2	1,03; 0,78–1,38
Фулранумаб Fulranumab; Sanga P. et al. (2016)	10 мг п/к каждые 4 нед 10 mg SC every 4 weeks	66	86	58	76	3,7	1,02; 0,49–2,12
	1 мг п/к каждые 4 нед 1 mg SC every 4 weeks	59	77	58	76	3,6	1,02; 0,48–2,15
	3 мг п/к каждые 4 нед 3 mg SC every 4 weeks	64	77	58	76	3,2	1,53; 0,69–3,39
	6 мг (loading dose) + 3 мг п/к каждые 4 нед 6 mg LD + 3 mg SC every 4 weeks	70	78	58	76	2,5	2,72; 1,10–6,70
Итого Total		2491		2310	100,0	1,23; 1,06–1,43	
Всего явлений Total events		1400		1178			
Неоднородность: Tau ² = 0,02; χ ² = 18,37; df = 13 (p = 0,14); I ² = 29% Heterogeneity: Tau ² = 0,02; χ ² = 18,37; df = 13 (p = 0,14); I ² = 29%							
Тест на разницу в подгруппах: Z = 2,69 (p = 0,007) Test for subgroup differences: Z = 2,69 (p = 0,007)							

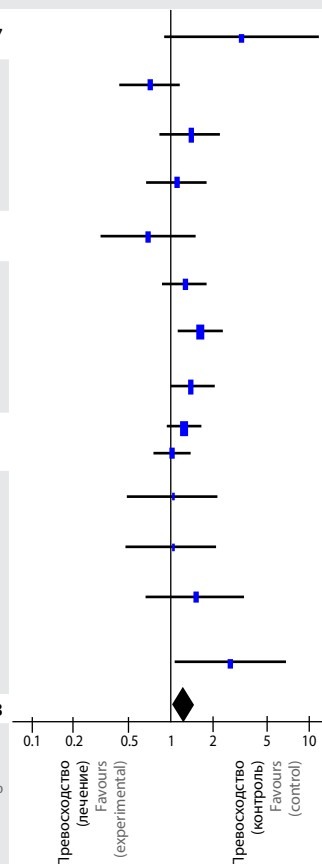


Рис. 4. НЯ (безопасность) при применении мАТ при ХБС в НЧС по сравнению с плацебо.

Fig. 4. Adverse events (safety) of monoclonal antibody compared to placebo for CLBP.

Введение фасинумаба (6 или 9 мг подкожно, 9 мг внутривенно) значительно уменьшало выраженность боли и инвалидизацию, что отражает оценка по LBPI и RMDQ. Также применение фасинумаба уменьшало боль в суставах и улучшало физическую функцию у пациентов с остеоартрозом тазобедренного или коленного сустава [16]. Наше исследование, как и проведенные ранее, показало в целом хорошую переносимость фасинумаба [16].

Наше исследование показало отсутствие значимого улучшения оценки по LBPI независимо от дозы фулранумаба. A.J. Mayorga и соавт., сравнивая действие фулранумаба, плацебо и оксикодона, установили значимо более высокую частоту ответа в группах фулранумаба, чем в группе оксикодона, при отсутствии значимого различия между двумя группами фулранумаба и группами плацебо [17]. В то же время Управление США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами приостановило исследования антител к ФРН [17, 18]. Тем не менее данные пациентов, которым не было отменено лечение, показывают, что в группе оксикодона частота прекращения лечения в связи с НЯ, развившимися или усугубившимися

на его фоне, оказалась выше, чем в группах фулранумаба и плацебо. Фулранумаб во всех дозах характеризовался минимальной частотой развития НЯ и в целом хорошо переносился, что подтверждается другими исследованиями [17, 18].

Приближенным к человеческому мАТ является антитело, у которого при помощи методов биоинженерии оба типа цепей оказываются сходными с человеческими. В приближенной к человеческой цепи участки вариабельных доменов, обеспечивающие комплементарность, обычно получены у другого биологического вида или синтезированы. При этом оставшаяся цепь имеет структуру, соответствующую человеческой. Степень приближенности к человеческой структуре оценивается по итоговой аминокислотной последовательности, а не по методологии получения антитела, которая может включать в себя иные методики, помимо переноса участка. В вариабельном домене приближенной к человеческой цепи присутствует аминокислотная последовательность вариабельного участка, более близкая к аминокислотным последовательностям человека, чем к аминокислотным последовательностям

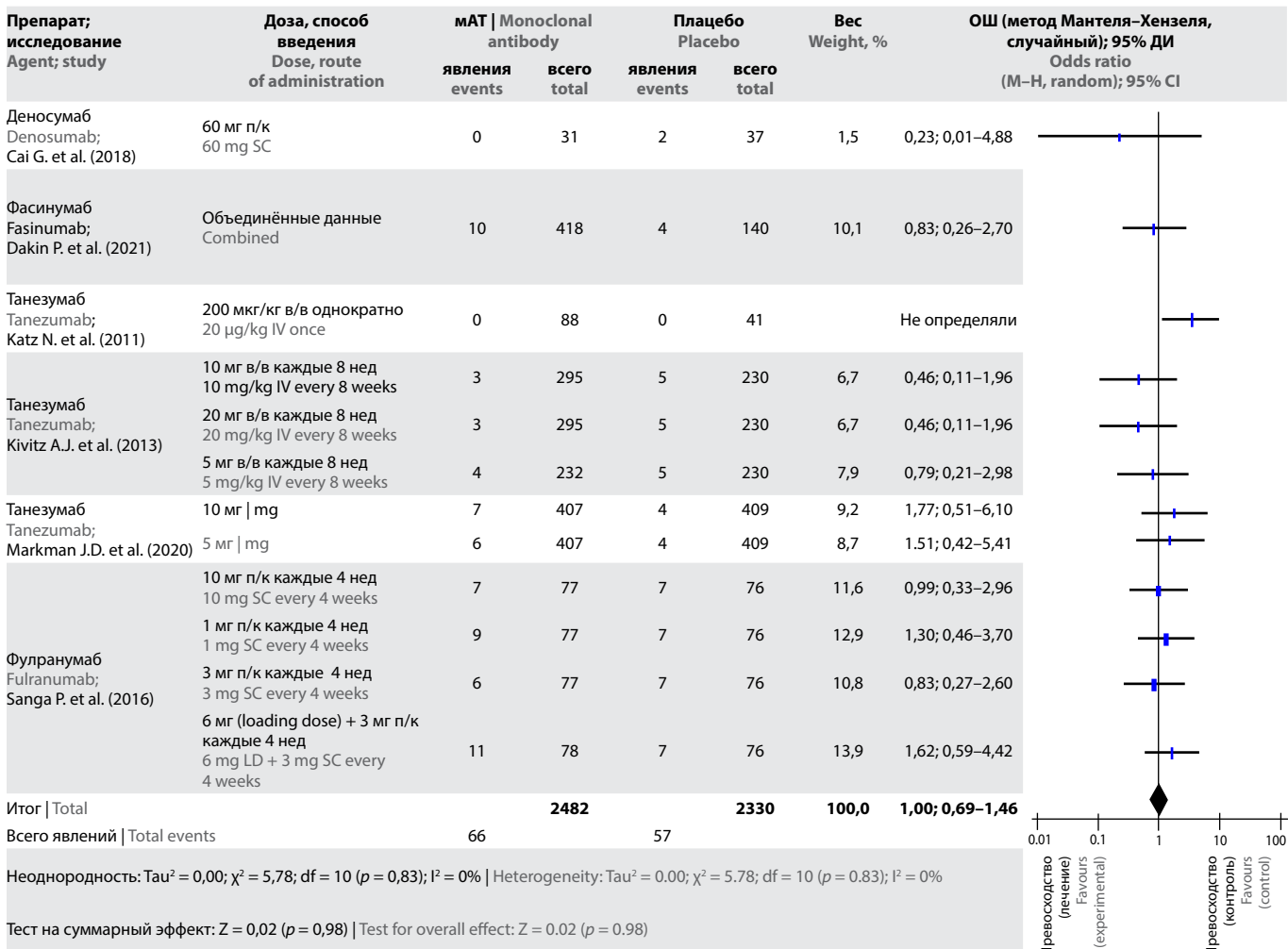


Рис. 5. Серьёзные НЯ (безопасность) при применении МАТ при ХБС в НЧС по сравнению с плацебо.

Fig. 5. Serious adverse events (safety) of monoclonal antibody compared to placebo for CLBP.

других видов [19]. Приближенное к человеческому МАТ получают путём переноса гипервариабельных участков мышинных лёгкой и тяжёлой цепей на каркасный участок человеческого антитела. В результате молекулы можно считать приближенными к человеческим приблизительно на 95% [19]. Человеческие МАТ (фулранумаб, фасинумаб) – это МАТ, полученные от животных с генами иммуноглобулинов человека. Такие трансгены содержат фрагменты вариабельных участков, обеспечивающие рекомбинацию человеческих антител и генов инактивированных эндогенных иммуноглобулинов у животных, что позволяет вырабатывать полностью человеческие МАТ.

Ранее изучались МАТ, воздействующие на определённые цитокины, усиливающие и передающие болевые ощущения при ХБС в НЧС, прежде всего ФРН и ФНО [6]. Танезумаб, фасинумаб и фулранумаб представляют собой МАТ к ФРН. ФРН – плейотропный нейротрофин, играющий важную роль в возникновении и поддержании ноцицептивной и нейропатической боли. Кроме того, ФРН участвует в формировании хронической боли [3]. Установлено, что ФРН экспрессируется практически сразу в ответ

на секрецию медиаторов воспаления, участвующих в передаче нейрогенной боли (интерлейкин-1, ФНО-α) [20, 21]. Более того, ФРН участвует в периферической сенсилизации и, следовательно, сенсилизации ноцицептивных нейронов в ответ на болевые стимулы, увеличивая активность ионных каналов и рецепторов на первичных афферентных нервных волокнах и усиливая выброс медиаторов боли (в частности, вещества Р), а значит, болевой ответ [4, 22]. В настоящее время ведутся исследования действия инфликсимаба, МАТ к ФНО, при ХБС в НЧС [23]. Возможно, результаты исследований позволят оптимизировать выбор МАТ при хронической боли в спине.

В одном из исследований предпочтение отдаётся деносумабу как МАТ, воздействующему на RANKL. Деносумаб показал значимое улучшение оценки по LBPI, однако улучшение оценки по RDMQ было незначимым. Другое проспективное когортное исследование эффективности деносумаба при боли в спине у женщин в постменопаузе не продемонстрировало значимого эффекта [24]. Ни в этом, ни в предыдущем исследовании не было зарегистрировано смертельных или жизнеугрожающих НЯ [25].

Таблица 5. Оценка GRADE
 Table 5. GRADE assessment

количество исследований No. of studies	дизайн исследования study design	Оценка достоверности Certainty assessment			иное other considerations	количество пациентов No. of patients	Влияние — стандартизованная средняя разница: 95% ДИ Effect, absolute (95% CI)	Достоверность Certainty
		риск систематической ошибки risk of bias	непоследовательность inconsistency	косвенность indirectness				
Изменение оценки по LBPI LBPI changes								
12	Рандомизированные исследования Randomised trials	Несерьёзный Not serious	Серьёзная Serious	Несерьёзная Not serious	—	1409	1219	⊕⊕⊕ ○ Высокая High
Изменение оценки по RMDQ RMDQ changes								
7	Рандомизированные исследования Randomised trials	Несерьёзный Not serious	Серьёзная Serious	Несерьёзная Not serious	—	1009	865	⊕⊕⊕ ○ Высокая High

Деносумаб – наиболее сильнодействующий ингибитор резорбции костной ткани и полностью человеческое МАТ к IgG2, нейтрализующее RANKL, белок, блокирующий взаимодействие между цитокинами и рецепторами к ним (RANK), с последующим подавлением резорбции, опосредованной остеобластами [26]. Деносумаб уменьшает костную боль, задействуя несколько механизмов. Деносумаб ослабляет опосредованную остеокластами ацидификацию за счёт подавления NF-κB при блокировании пути RANK/RANKL и замедляет развитие выраженного болевого ответа [27].

Безопасность

Профиль безопасности МАТ соответствует результатам ранее проведённых исследований [14–17, 24]. В группе МАТ наблюдалось больше НЯ, но ни одно из них не было жизнеугрожающим и не привело к смерти пациента. Кроме того, риск развития серьёзных НЯ при применении МАТ был не выше, чем в группе плацебо. P. Dakin и соавт. сообщили о смерти 1 пациента с курением в анамнезе из группы фасинумаба (6 мг) от мелкоочечного рака лёгкого во время периода последующего наблюдения, что было расценено как событие, не связанное с исследуемым препаратом [12]. P. Sanga и соавт. также сообщили о смерти 1 пациента из группы фулранумаба (10 мг) от стрептококковой пневмонии и злокачественного новообразования лёгкого [13]. J.D. Markman и соавт. описали 7 смертельных исходов в течение исследования (56 нед лечения, 24 нед последующего наблюдения) [28]. Однако ни один из этих случаев не был расценён исследователями как связанный с проводимым лечением (сердечная недостаточность, дорожно-транспортное происшествие, инфаркт миокарда и разрыв аневризмы, грипп и интоксикация несколькими веществами – кокаином, героином, фентанилом).

Практическое значение

Благодаря способности исследуемых МАТ (танезумаб, фулранумаб, фасинумаб, деносумаб) подавлять или блокировать ключевые этапы возникновения и усиления боли и воспаления возможно вспомогательное использование этих препаратов при полной или частичной неэффективности стандартного неинвазивного и инвазивного лечения ХБС в НЧС. В анализируемых исследованиях назначение МАТ возможно при нескольких условиях: взрослый возраст пациента (≥ 18 лет), преимущественно аксиальный ХБС в НЧС (первичная локализация между XII грудным позвонком и нижними ягодичными складками, в том числе с иррадиацией по задней поверхности бедра) продолжительностью ≥ 3 мес, средняя или тяжёлая степень, средняя оценка по LBPI ≥ 5 (по 11-балльной числовой оценочной шкале), недостаточный ответ на стандартные обезболивающие препараты ≥ 3 различных категорий [13, 27]. На наш взгляд, другими показаниями к назначению МАТ являются ХБС в НЧС без радикулопатии с первичной локализацией боли между XII грудным позвонком и нижними ягодичными складками, применение обезболивающих препаратов > 4 дней в неделю на протяжении 1 мес, средняя исходная оценка по LBPI ≥ 4 (по 11-балльной числовой оценочной шкале) за последние сутки на текущем лечении [10–12, 29].

Актуальность и новизна. Недостатки исследования

Насколько нам известно, это первый анализ эффективности МАТ при ХБС в НЧС независимо от их механизма действия. Данный метаанализ характеризуется низкой и умеренной неоднородностью при значении I² (статистическая мощность), что может являться преимуществом исследования. Однако результаты следует рассматривать в свете нескольких ограничений. Эффективность всех описанных препаратов (особенно деносумаба) недостаточно изучена. При определении серьёзных НЯ в рамках настоящего обзора мы использовали критерии каждого отдельного исследования. Однако ХБС в НЧС развивается при заболеваниях различной этиологии, включая дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника и дисфункцию центральной нервной системы. У значимой части участников исследований ХБС в НЧС, вероятно, развился в первую очередь на фоне центральной сенситизации. К сожалению, в рамках настоящего обзора этот аспект невозможно рассмотреть более глубоко, что составляет одно из ограничений обзора. Несмотря на эти ограничения, данное исследование включает более 2000 пациентов, получавших МАТ. Таким образом, нами выполнен обширный анализ сравнительной эффективности МАТ.

Заключение

Согласно настоящему систематическому обзору и метаанализу, по сравнению с плацебо применение МАТ оказы-

вает благоприятный эффект в плане уменьшения оценки по LBPI и RMDQ при относительной безопасности лечения в рамках краткосрочного наблюдения. Эффект может зависеть от типа применяемого препарата. Так, значимое уменьшение оценки как по LBPI, так и по RMDQ отмечалось при применении танезумаба и фасинумаба.

Дополнительные материалы к статье:

Приложение 1. Сводная информация о включённых исследованиях.



DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1027-31629>

Приложение 2. Сводная информация о первичных и вторичных переменных интереса в исследованиях.



DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1027-31630>

Список источников / References

- Coombs D.M., Machado G.C., Richards B. et al. Healthcare costs due to low back pain in the emergency department and inpatient setting in Sydney, Australia. *Lancet Reg. Health West Pac.* 2021;7:100089. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2020.100089
- Menezes Costa L. da C., Maher C.G., Hancock M.J. et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* 2012;184:E613–E624. DOI: 10.1503/cmaj.111271
- Bannwarth B., Kostine M. Targeting nerve growth factor (NGF) for pain management: what does the future hold for NGF antagonists? *Drugs.* 2014;74:619–626. DOI: 10.1007/s40265-014-0208-6
- Sánchez-Robles E.M., Girón R., Paniagua N. et al. Monoclonal antibodies for chronic pain treatment: present and future. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:10325. DOI: 10.3390/ijms221910325
- Keizer R.J., Huitema A.D.R., Schellens J.H.M., Beijnen J.H. Clinical Pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin. Pharmacokinet.* 2010;49:493–507. DOI: 10.2165/11531280-000000000-00000
- Dimitroulas T., Lambe T., Raphael J.H. et al. Biologic drugs as analgesics for the management of low back pain and sciatica. *Pain Med.* 2019;20(9):1678–1686. DOI: 10.1093/pm/pny214
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
- Nair A. Quality of a randomized-controlled trial- how to assess and improve reporting? *Saudi J. Anaesth.* 2022;16:257. DOI: 10.4103/sja.sja_870_21
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
- Cai G., Laslett L.L., Aitken D. et al. Effect of zoledronic acid and denosumab in patients with low back pain and modic change: a proof-of-principle trial. *J. Bone Miner. Res.* 2018;33(5):773–782. DOI: 10.1002/jbmr.3376
- Kivitz A.J., Gimbel J.S., Bramson C. et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2013;154(7):1009–1021. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.006
- Dakin P., Kivitz A.J., Gimbel J.S. et al. Efficacy and safety of fasinumab in patients with chronic low back pain: a phase II/III randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80(4):509–517. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217259
- Sanga P., Polverejan E., Wang S. et al. Efficacy, safety, and tolerability of fulranumab as an adjunctive therapy in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, dose-loading phase II study. *Clin. Ther.* 2016;38(6):1435–1450. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.03.030
- Brown M.T., Murphy F.T., Radin D.M. et al. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1795–1803. DOI: 10.1002/art.37950
- Bramson C., Herrmann D.N., Carey W. et al. Exploring the role of tanezumab as a novel treatment for the relief of neuropathic pain. *Pain Med.* 2015;16(6):1163–1176. DOI: 10.1111/pme.12677
- Dakin P., DiMartino S.J., Gao H. et al. The efficacy, tolerability, and joint safety of fasinumab in osteoarthritis pain: a phase IIb/III double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1824–1834. DOI: 10.1002/art.41012
- Mayorga A.J., Wang S., Kelly K.M., Thippahawong J. Efficacy and safety of fulranumab as monotherapy in patients with moderate to severe, chronic knee pain of primary osteoarthritis: a randomised, placebo- and active-controlled trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2016;70(6):493–505. DOI: 10.1111/ijcp.12807
- Sanga P., Katz N., Polverejan E. et al. Long-term safety and efficacy of fulranumab in patients with moderate-to-severe osteoarthritis pain: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled extension study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):763–773. DOI: 10.1002/art.39943
- Jones T.D., Carter P.J., Plückerthun A. et al. The INNs and outs of antibody non-proprietary names. *MAbs.* 2016;8(1):1–9. DOI: 10.1080/19420862.2015.1114320
- Bayer V. An overview of monoclonal antibodies. *Semin. Oncol. Nurs.* 2019;35(5):150927. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.08.006
- Watson J.J., Allen S.J., Dawbarn D. Targeting nerve growth factor in pain. *BioDrugs.* 2008;22(6):349–359. DOI: 10.2165/0063030-200822060-00002

22. McKelvey L., Shorten G.D., O'Keeffe G.W. Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. *J. Neurochem.* 2013;124(3):276–289. DOI: 10.1111/jnc.12093
23. Gjesfen E., Bråten L.C.H., Goll G.L. et al. The effect of infliximab in patients with chronic low back pain and Modic changes (the BackToBasic study): study protocol of a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2020;21(1):698. DOI: 10.1186/s12891-020-03720-5
24. Moretti A., de Sire A., Curci C. et al. Effectiveness of denosumab on back pain-related disability and quality-of-life in patients with vertebral fragility fractures. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019;35(1):151–155. DOI: 10.1080/03007995.2018.1545636
25. Miller P.D., Pannacciulli N., Malouf-Sierra J. et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporosis Int.* 2020;31(1):181–191. DOI: 10.1007/s00198-019-05233-x
26. Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(8):756–765. DOI: 10.1056/NEJMoa0809493
27. Oeckinghaus A., Ghosh S. The NF- κ B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2009;1(4):a000034–a000034. DOI: 10.1101/cshperspect.a000034
28. Markman J.D., Bolash R.B., McAlindon T.E. et al. Tanezumab for chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study of efficacy and safety. *Pain.* 2020;161(9):2068–2078. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001928
29. Katz N., Borenstein D.G., Birbara C. et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2011;152(10):2248–2258. DOI: 10.1016/j.pain.2011.05.003

Информация об авторах

Нобел Будипутра – доктор медицины, Университет Пелита Харапан, Тангеранг, Индонезия, <https://orcid.org/0009-0002-2197-064X>
Хариста Лидия Будипутри – доктор медицины, Университет Пелита Харапан, Тангеранг, Индонезия, <https://orcid.org/0000-0002-2129-842X>
Мишель Патрисиа Мулджоно – доктор медицины, Университет Пелита Харапан, Тангеранг, Индонезия, <https://orcid.org/0000-0002-7764-4686>

Вклад авторов. *Будипутра Н., Будипутри Х.Л.* – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи и ее переработка; *Мулджоно М.П.* – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи и ее переработка; *Будипутра Н.* – руководство исследовательской группой, утверждение текста публикации. Все авторы принимали участие в получении, анализе, интерпретации данных, а также подготовке текста статьи (написании, редактировании, исправлении критических ошибок) в зависимости от своего вклада в исследование. Все авторы ознакомились с рукописью и согласовали её текст.

Information about the authors

Nobel Budiputra – MD, Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Tangerang, Banten, Indonesia, <https://orcid.org/0009-0002-2197-064X>
Charista Lydia Budiputri – MD, Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Tangerang, Banten, Indonesia, <https://orcid.org/0000-0002-2129-842X>
Michelle Patricia Muljono – MD, Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Tangerang, Banten, Indonesia, <https://orcid.org/0000-0002-7764-4686>

Author contribution: *Budiputra N., Budiputri C.L.* – concept and design of the study, data acquisition, analysis, and interpretation of data, draft of the article and revision of it critically; *Muljono M.P.* – data acquisition, analysis, and interpretation of data, draft of the article and revision of it critically; *Budiputra N.* – supervision of the research, final approval for publishing the version. All authors have contributed to data acquisition, analysis, and interpretation of data, contributed, drafted the article and revised it critically for important intellectual content based on all authors' inputs. The manuscript has been read and approved by all the authors.



Оптимизация лабораторной диагностики заболеваний спектра оптиконевромиелита: показания и алгоритмы

Т.О. Симанив¹, В.С. Краснов², С.В. Лапин², Р.Ц. Бембеева³, Д.С. Коробко^{4,5,6}, Е.А. Белько⁷, А.А. Шабалина¹

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия;

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁴Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск, Россия;

⁵Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;

⁶Институт «Международный томографический центр» СО РАН, Новосибирск, Россия;

⁷Клинико-диагностическая лаборатория «ИНВИТРО СПб», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Заболевания спектра оптиконевромиелита – группа аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, которые характеризуются тяжёлыми обострениями с формированием остаточного неврологического дефицита. Определение антител к аквапорину-4 является одним из ключевых аспектов диагностики, дифференциальной диагностики и назначения патогенетической терапии. В статье обсуждаются показания к назначению исследования и методики определения антител к аквапорину-4.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; лабораторная диагностика; антитела к аквапорину-4

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

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.

E-mail: simaniv@neurology.ru. Симанив Т.О.

Для цитирования: Симанив Т.О., Краснов В.С., Лапин С.В., Бембеева Р.Ц., Коробко Д.С., Белько Е.А., Шабалина А.А. Оптимизация лабораторной диагностики заболеваний спектра оптиконевромиелита: показания и алгоритмы. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2024;18(2):84–94.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1124>

Поступила 20.04.2024 / Принята в печать 22.05.2024 / Опубликовано 25.06.2024

Optimization of Laboratory Diagnostics of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Indications and Algorithms

Taras O. Simaniv¹, Vladimir S. Krasnov², Sergey V. Lapin², Raisa Ts. Bembееva³,
Denis S. Korobko^{4, 5, 6}, Elena A. Belko⁷, Alla A. Shabalina¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;

⁵Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁶International Tomography Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

⁷Clinical diagnostic laboratory "INVITRO SPb", Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Neuromyelitis optica spectrum disorders are a group of autoimmune demyelinating diseases of the central nervous system characterized by severe exacerbations with development of residual neurological deficit. Anti-aquaporin-4 antibody is one of key factor in diagnosing, differentiating, and prescribing pathogenetic therapy. The paper discusses tests and methods of detecting anti-aquaporin-4 antibodies.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorders; laboratory diagnostics; anti-aquaporin-4 antibodies.

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 citation: Simaniv T.O., Krasnov V.S., Lapin S.V., Bembееva R.Ts., Korobko D.S., Belko E.A., Shabalina A.A. Optimization of laboratory diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders: indications and algorithms. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):84–94.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1124>

Received 20.04.2024 / Accepted 22.05.2024 / Published 25.06.2024

Введение

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – группа тяжёлых аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), в основе большинства которых лежит единый механизм – комплемент-зависимая астроцитопатия, индуцированная продукцией антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG) [1]. Данный термин расширяет длительно использующийся диагноз «оптиконевромиелит» (болезнь Девика), т. к. ЗСОНМ могут быть установлены на ранних стадиях заболевания, что позволяет своевременно начать патогенетическую терапию, направленную на предупреждение обострений, поскольку они вносят существенный вклад в формирование стойкой инвалидизации пациента [2]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику ЗСОНМ с другими иммуноопосредованными поражениями ЦНС, в первую очередь с рассеянным склерозом (РС), поскольку многие препараты, изменяющие течение РС, могут провоцировать тяжёлые обострения ЗСОНМ [3–8]. В 2015 г. сформулированы диагностические критерии ЗСОНМ, согласно которым ключевым аспектом, влияющим на уста-

новление диагноза, наряду с клинико-радиологической картиной, является определение AQP4-IgG методом, использующим клеточную презентацию антигена [9].

В России зарегистрированы 3 препарата, предупреждающие обострения ЗСОНМ: сатрализумаб, экулизумаб и равулизумаб; их эффективность продемонстрирована в отношении серопозитивных форм, при которых выявлены AQP4-IgG [10–12]. Таким образом, определение AQP4-IgG является основополагающим исследованием, необходимым как для постановки диагноза ЗСОНМ, так и для назначения патогенетического лечения. Однако есть ряд сложностей, связанных с выполнением данного исследования: ограниченная доступность в России лабораторных наборов для определения AQP4-IgG [13], влияние терапии на результат исследования [14], а также применение других методов, не использующих клеточную презентацию антигена, например, ELISA [15]. Таким образом, необходимо конкретизировать показания для первичного и повторного тестирования на AQP4-IgG у пациентов с поражением ЦНС и выработать алгоритм лабораторной диагностики ЗСОНМ. Авторами проведены

анализ и обсуждение научных публикаций, касающихся лабораторной диагностики ЗСОНМ, в частности, определения AQP4-IgG, на основании чего сформулированы рекомендации по первичному и повторному тестированию пациентов на AQP4-IgG.

Методы определения аутоантител

Важнейшим компонентом всех методов выявления аутоантител является источник антигена. Для определения антинейрональных антител широко используются природные антигены нервной ткани лабораторных животных. Тканевые срезы используются в качестве так называемых «тканевых субстратов», связывание антител с которыми оценивается в методах непрямой иммунофлюоресценции или при иммуногистохимическом выявлении аутоантител. Такими тканевыми субстратами в нейроиммунологии традиционно являются криосрезы ткани мозжечка, гиппокампа, зрительного нерва, а также нервные сплетения гладкомышечных органов лабораторных животных: грызунов или приматов (макак). Поскольку в ткани присутствует множество антигенов, несомненным преимуществом такого подхода является возможность множественного выявления различных аутоантител за счёт определения разнообразных «типов окрашивания» ткани [16]. Однако для точной идентификации выявляемых антител необходимы уточняющие тесты, в которых аутоантиген известен заранее, кроме того, слабая тканевая экспрессия большинства белков приводит к низкой чувствительности такого подхода [17]. С помощью данного тканевого метода в лабораториях клиники Мауо были впервые обнаружены AQP4-IgG. Для этого была использована непрямая иммунофлюоресценция на криосрезах мозжечка, желудка и почки грызунов, которая была подтверждена иммунопреципитацией [18, 19].

При описании спектра аутоантител в сыворотке в качестве уточняющих методов обычно выступают методы твёрдофазного иммуноферментного анализа или иммуноблоттинг, в которых используются белковые молекулы, большая часть которых синтезирована с помощью методов генной инженерии. В качестве твёрдой фазы выступает полистирольный пластик планшетов для иммуноферментного анализа или различные варианты нитроцеллюлозных мембран [20]. Такие методы подходят для выявления широкого спектра антинейрональных антител, направленных против структурных белков, локализующихся в ядре и цитоплазме нейронов (например, Nu, Ri, Yo-1 и др.), кроме того, твёрдофазные иммуноферментные методы традиционно применяются для выявления антител к ганглиозидам или другим компонентам миелина (анти-MAG).

Антигенные эпитопы большинства белков нервной ткани, которые экспрессируются на клеточной мембране, имеют сложную конформацию, определяемую липидным бислоем, которая при выделении белков из клетки необратимо разрушается при попытке их адгезии на твёрдую фазу. Для решения этой проблемы приходилось использовать сложные методические подходы. Так, долгое время для определения антител к ацетилхолиновому рецептору использовался α -бунгаротоксин, меченный изотопной

меткой, что позволяло проводить реакцию выявления аутоантител в растворе. Однако ограниченный набор высокоаффинных антагонистов рецепторов препятствовал изучению аутоантител, направленных на трансмембранные каналы и рецепторный аппарат нервной ткани. Ещё одним вариантом методов с использованием меченных рекомбинатных белков являлись флюоресцентная иммунопреципитация или радиоиммунопреципитация, обеспечивающие взаимодействие антител и антигена в растворе, однако при детекции антинейрональных антител их чувствительность низкая [21].

Методы с клеточной экспрессией антигена или тесты на генетически-модифицированных клетках основаны на трансфекции эукариотических клеточных линий (чаще всего линии эмбриональной почки НЕК293) плазмидами, содержащими последовательность нуклеотидов, кодирующей целевой белок. При экспрессии значительные количества белка либо накапливаются в цитоплазме клетки, либо экспонируются на клеточных мембранах [22].

Выделяют транзиторную и стабильную трансфекцию. Преимуществом транзиторной трансфекции является относительная быстрота и простота метода, но стабильная трансфекция обеспечивает большую чувствительность. Для детекции связывания аутоантител и белка используются проточная цитометрия, конфокальная микроскопия или метод непрямой иммунофлюоресценции, в качестве отрицательного контроля служат нетрансфицированные клетки [23]. При этом некоторые коммерческие субстраты содержат заранее оптимизированную смесь трансфицированных и нетрансфицированных клеток одной линии, что облегчает визуальный учёт результатов реакции.

Проточная цитометрия и конфокальная микроскопия позволяют анализировать живые клетки и, по мнению ряда авторов, являются наиболее чувствительными методами детекции антинейрональных антител, направленных к мембранным антигенам [24]. Ограничением их клинического использования является необходимость поддержания в лаборатории клеточных линий и сложность стандартизации.

Большое распространение получил метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием фиксированных адгезионных клеточных линий, метод фиксации которых зависит от клеточной локализации белка. При мембранной локализации целевого белка используются специальные фиксаторы, например глутаральдегид, параформальдегид или формалин, а при цитоплазматической локализации – дополнительная фиксация для увеличения проницаемости мембран клеток. Поскольку клеточная линия НЕК293 является линией эмбриональной почки, в норме синтезирующего аквапорины, то экспрессия белка AQP4 и его процессинг приводят к появлению AQP4 на клеточной мембране [25].

Возможность применения готовых препаратов фиксированных клеток обеспечивает межлабораторную стандартизацию клеточного субстрата методов детекции аутоантител, что сделало их доступными для большинства клинических лабораторий. Результат выявления антител

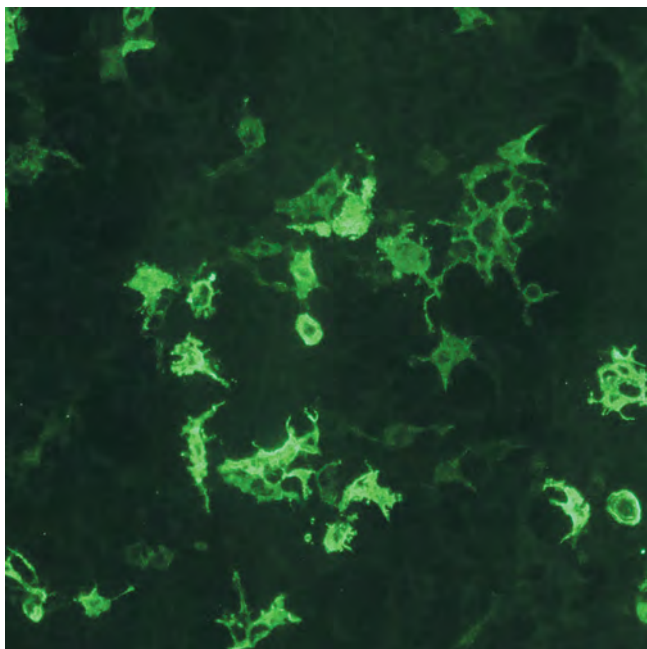


Рис. 1. Положительный результат исследования на антитела к AQP4.

Реакция непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена, титр 1 : 1000, интенсивность свечения +++.

Fig. 1. Positive test result for anti-AQP4 antibodies. Indirect immunofluorescence with antigen cell presentation, 1 : 1000 titer, fluorescence intensity +++.

на фиксированных клетках выдаётся в виде конечного титра, обратно пропорционального последнему разведению сыворотки крови, которое обеспечивает положительный сигнал (рис. 1). При использовании проточной цитометрии и конфокальной микроскопии может быть количественно оценена интенсивность флуоресцентного сигнала. За счёт своей высокой чувствительности методы с клеточной экспрессией антигена стали золотым стандартом, признанным для выявления многих разновидностей антинейрональных антител, включая AQP4-IgG и антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG) [9].

Аквапорин-4 как мишень аутоантител

AQP4 принадлежит к семейству трансмембранных водных каналов, насчитывающих 13 разновидностей, состоит из 6 альфа-спиральных доменов, пронизывающих клеточную мембрану, внутри которых расположен водный канал. В организме экспрессируются две формы AQP4: более длинная AQP4-M1 и более короткая AQP4-M23, причём последняя имеет свойство образовывать в мембране ортогональные массивы частиц, обеспечивающие большую аффинность AQP4-IgG, что делает M23-изоформу предпочитаемой мишенью аутоантител [21]. В центральной нервной системе белок AQP4 в виде ортогональных кластеров обнаруживается преимущественно на астроцитах вокруг мелких сосудов мозга, которые являются основной мишенью иммунного ответа при ЗСОНМ.

Усреднённая чувствительность выявления AQP4-IgG с помощью методов с клеточной экспрессией антигена

по многоцентровым исследованиям составляет 76,7% [21], при этом ряд авторитетных исследователей указывают на высокую чувствительность внутрилабораторных методов с использованием живых трансфицированных клеток методами проточной цитометрии или конфокальной микроскопии по сравнению с коммерческими наборами [26]. Это оказывается особенно ценным для решения вопроса о пограничных сомнительных образцах, при которых неспецифическое мембранное окрашивание может затруднить выявление специфической реакции. Так, некоторые лаборатории, в том числе лаборатория клиники Mayo, используют проточную цитометрию с живыми трансфицированными клетками, что обеспечивает 80% чувствительность при 100% специфичности обследования [27]. В то же время проблемой является значительная вариация в качестве трансфекции при проведении внутрилабораторных методов тестирования. С другой стороны, фиксация трансфицированных клеток на мембранах препятствует неспецифическим реакциям, обусловленным другими часто встречающимися аутоантителами, такими как антитела к митохондриям или антинуклеарный фактор. Частота ложноположительных результатов выявления AQP4-IgG у пациентов с классическим РС при использовании клеточной экспрессии аутоантигена составляет всего 0,1% [28], что делает AQP4-IgG исключительно специфичным показателем при ЗСОНМ. При этом детекция аутоантител методом иммуноферментного анализа с рекомбинантным антигеном обладает низкой чувствительностью (63–64%) и сравнительно высокой частотой ложноположительных реакций (0,5–1,3%) [21].

В отличие от многих других антинейрональных антител преимущественный синтез AQP4-IgG происходит системно, исследования больших коллекций парных образцов сыворотки крови и ликвора демонстрируют, что во всех случаях аутоантитела в крови выявляются чаще, а титры – выше [29]. Описано асимптомное носительство AQP4-IgG [30], при этом у части серонегативных пациентов возможна сероконверсия уже при установленном диагнозе [31], а при успешной иммуносупрессивной терапии у доли пациентов отмечается серореверсия заболевания [14].

Клинические фенотипы, требующие исследования антител к аквапорину-4

К классическим фенотипам ЗСОНМ относят 6 клинических проявлений: наиболее часто встречаются оптический неврит (ОН), острый миелит, синдром поражения зоны *area postrema* (центр хеморегуляции в области дна IV желудочка), который характеризуется неукротимой тошнотой, рвотой и икотой; реже – острое поражение ствола головного мозга, острый дизэнцефальный синдром (с симптоматической нарколепсией и/или эндокринными нарушениями) и поражение больших полушарий. Последние два проявления обязательно требуют наличия симптомных очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [9].

Согласно данным научной литературы всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ рекомендуется проведение анализа сыворотки крови на наличие AQP4-IgG [9, 32].

В понятие «подозрение на ЗСОНМ» разные авторы вкладывают различный смысл, и точные показания к выполнению исследования, которые были бы абсолютно понятны практикующему врачу, не определены. Первыми предложенными рекомендациями к выполнению тестирования были продольно распространённый поперечный миелит (ПРПМ); идиопатический острый поперечный миелит (ПМ) с атипичными для РС чертами; тяжёлый ОН с плохим восстановлением, одновременно билатеральный ОН, протяжённое поражение зрительного нерва или вовлечение хиазмы по данным МРТ; неукротимая (с трудом купируемая) тошнота, рвота или икота в отсутствие патологии желудочно-кишечного тракта; поражение дорсальных отделов продолговатого мозга на МРТ; клинически значимые диэнцефальные нарушения (гиперсомния, нарколепсия, эндокринные нарушения, свойственные гипоталамо-гипофизарной дисфункции); криптогенная лейкоэнцефалопатия, а также наличие предполагаемого РС с необъяснимыми тяжёлыми обострениями на терапии препаратами, изменяющими течение РС [33, 34].

В дальнейшем было предложено выполнять тест на AQP4-IgG при ПРПМ без очаговых изменений на МРТ головного мозга или при наличии очагов в веществе головного мозга, не характерных для РС; при частых рецидивирующих ОН; при диэнцефальном синдроме с очаговыми изменениями неуточнённой этиологии, а также энцефалопатии неизвестной природы [35–37]. В 2020 г. В.С. Краснов и соавт. рекомендовали расширить предложенные показания к исследованию впервые развившимися парциальным ПМ или ОН независимо от выраженности неврологической дисфункции и степени восстановления [38]. Эта рекомендация основывалась на анализе данных из повседневной клинической практики. Было обнаружено, что у 8 (28,6%) из 27 пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG первое обострение проявилось парциальным ПМ или односторонним ОН с последующим регрессом симптомов, в результате чего тест не выполнялся, что привело к увеличению времени до постановки диагноза. Актуальность этой рекомендации подтверждается тем, что у 5 (62,5%) из 8 вышеописанных больных в дальнейшем был ошибочно установлен диагноз РС и проводилась терапия препаратами, изменяющими течение РС, которая может ухудшать течение ЗСОНМ [3–5].

Ещё в 2007 г. эксперты в области изучения ЗСОНМ рекомендовали рассматривать поражение зрительного нерва или спинного мозга у пациента с системной красной волчанкой или синдромом Шегрена как проявление сосуществующего ЗСОНМ, а не как неврологическое осложнение ревматического заболевания вследствие васкулита [39], что ещё раз подтвердили в 2015 г. [9]. Позднее латиноамериканские эксперты сделали заключение о том, что пациентам с известным системным аутоиммунным заболеванием с клиническим эпизодом в виде ОН, острого ПМ или синдромом поражения *area postrema* следует выполнить исследование крови на AQP4-IgG [40]. Российские неврологи в 2023 г. предложили расширить показания к тесту за счёт такого нейровизуализационного признака, как протяжённый участок (3 и более позвоночных сегмента) атрофии спинного мозга по МРТ, а также случаев, не противоречащих диагнозу РС, но без выявления олигоклональных антител в ликворе [41].

В 2023 г. рабочая группа NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group) опубликовала консенсусную статью, в которой рекомендовала тестирование на AQP4-IgG всем пациентам с клиническими или клинко-радиологическими данными (присутствующими как на момент обследования, так и в случае указания на них в анамнезе), которые позволяют заподозрить диагноз ЗСОНМ, т. е. у всех пациентов с одним из основных клинических синдромов ЗСОНМ, включающих ОН, острый миелит, синдром поражения *area postrema*, острый стволовой синдром, симптоматическую нарколепсию или острый диэнцефальный синдром с типичными диэнцефальными МРТ-очагами, церебральный синдром с типичными полушарными МРТ-очагами. Также эксперты указывают на целесообразность выполнения теста во всех случаях, когда пациенту по диагностическим критериям 2015 г. установлен диагноз ЗСОНМ без AQP4-IgG или неизвестным статусом по антителам к AQP4. Во всех остальных случаях решение о том, проводить или нет тестирование, должно быть принято индивидуально. Также было высказано предположение о том, что проведение скринингового исследования на AQP4-IgG среди пациентов с РС, не соответствующих вышеуказанным критериям, особенно в регионах, в которых на ЗСОНМ приходится лишь небольшая часть случаев идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний, может привести к увеличению случаев ложноположительных результатов и не рекомендовано [42]. В вышеуказанных рекомендациях требуется уточнение характера ствольных проявлений, при которых следует проводить тест. Целесообразно ограничить их наиболее часто встречающимися при ЗСОНМ в рамках стволового синдрома глазодвигательными нарушениями, парезом мимических мышц, онемением на лице, атаксией [42, 43].

Подобные предложения касались и детей, поскольку у них основные клинические проявления ЗСОНМ и диагностические критерии соответствуют таковым у взрослых [44]. У 50–75% пациентов детского возраста в дебюте отмечается ОН, при этом у 50% из них – двусторонний ОН [45, 46]; у 30–50% ЗСОНМ дебютирует с ПМ, хотя ПРПМ менее характерен для ЗСОНМ у детей по сравнению со взрослыми и может присутствовать при остром рассеянном энцефаломиелите. Острый диэнцефальный синдром, в частности эндокринопатии, и симптоматический церебральный синдром, напротив, чаще встречаются в детской популяции ЗСОНМ в сравнении с взрослыми: до 60% и до 16–32% соответственно [47, 48]. При нейровизуализации у педиатрических пациентов выявляются крупные сливные очаги с вазогенным отёком (фенотип, подобный острому рассеянному энцефаломиелиту), поражения часто затрагивают кортикоспинальный тракт, перивентрикулярную область или отмечаются неспецифические изменения белого вещества полушарий [49]. Частота серопозитивности AQP4-IgG при ЗСОНМ у детей значительно ниже по сравнению со взрослыми. В исследовании педиатрического ЗСОНМ в США только 65% детей были серопозитивными по AQP4-IgG, а у некоторых пациентов антитела определялись только через 3 года после дебюта заболевания [50]. При этом MOG-IgG в педиатрической популяции с фенотипом ЗСОНМ выявляются гораздо чаще, чем у взрослых [51].

Отдельное внимание следует уделить ситуациям, когда рутинное тестирование не рекомендуется. Исследование AQP4-IgG при ОН, если он не соответствует строго определённым критериям, как упоминалось выше, или при наличии типичных для РС клинических, МРТ-, лабораторных признаков, считалось нецелесообразным, чтобы не увеличивать количество ложноположительных результатов [33, 34]. Однако этой позиции противоречат данные, которые продемонстрировали возможность лёгкого течения ОН в дебюте ЗСОНМ [38], а также сведения о том, что выявление олигоклональных IgG в ликворе не исключает диагноз ЗСОНМ, что встречается у 20–43% пациентов с ЗСОНМ, особенно в момент обострения, но может быть транзиторным и не выявляться в последующих образцах [9, 40]. Высокая специфичность теста на AQP4-IgG, а также сообщаемое число случаев первоначальной ошибочной диагностики РС среди пациентов с ЗСОНМ, составляющее 33,0–42,5% [27, 32], часто заставляют практикующих врачей использовать тест значительно шире приведённых выше показаний, стараясь избежать неверного диагноза.

Возможные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов

Причины ложных лабораторных результатов исследования на AQP4-IgG могут возникать как на долабораторном, так и на лабораторном этапах. Наиболее часто причины, возникающие на долабораторном этапе, приводят к ложноотрицательным результатам. К ним относятся несоблюдение правил подготовки пациента – как общих условий (исследования должны проводиться утром, строго натощак, с исключением жирной пищи и алкоголя за сутки, с ограничением физических нагрузок, без переохлаждения/перегревания, курения за 1 ч до исследования), так и специальных условий: взятие образца после или на фоне проведения патогенетической терапии (глюкокортикостероиды, плазмаферез, иммуносупрессанты, препараты моноклональных антител, предупреждающие обострения ЗСОНМ) [52].

Особый интерес представляют наблюдения за статусом антител у пациентов, которым проводилось повторное исследование AQP4-IgG. В Китае обследовано 400 пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, получающих терапию иммуносупрессантами. За время наблюдения, в среднем через 3,7 года, у 32% пациентов наблюдались серореверсия, переход в серонегативный статус, AQP4-IgG не определялись. У таких пациентов отмечалась более низкая частота обострений, а также выявлена прямая корреляция между временем до перехода в серонегативный статус и обострениями [14].

В Клинике Мауо (США) в динамике наблюдали пациентов, которым как минимум дважды выполнялось тестирование на AQP4-IgG. Среди 986 пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG у 53 пациентов исходно был отрицательный результат, т. е. у них произошла сероконверсия, переход из серонегативного в серопозитивный статус (при этом протестировано более 9000 пациентов с исходно негативным результатом), у 6 пациентов тестирование было проведено на фоне лечения (глюкокортикостероиды, плазмаферез, азатиоприн, натализумаб). Среди 933 пациентов с ЗСОНМ

с AQP4-IgG с исходно положительным результатом у 11% наблюдалась серореверсия в среднем через 1,2 года. Данный феномен отмечен преимущественно у пациентов молодого возраста (до 20 лет) и с исходно низким титром AQP4-IgG. Серореверсия наблюдалась на анти-В-клеточной терапии, азатиоприне, микрофенолата мофетиле, после плазмафереза и аутологичной трансплантации стволовых клеток. У половины пациентов с серореверсией в дальнейшем вновь произошла сероконверсия [53].

Предполагается также существование феномена «серонегативного окна» – периода, когда AQP4-IgG либо уже полностью связались с антигеном, что делает их детекцию невозможной, либо присутствуют в концентрации, недостаточной для обнаружения, но достаточной, чтобы вызвать клинические проявления, что было продемонстрировано для синдрома поражения *area postrema* [54].

Причины ложноположительных результатов встречаются значительно реже и могут быть связаны с наличием у пациента туберкулёза. У аквапоринов микобактерий туберкулёза и AQP4 человека могут быть гомологичные эпитопы, что может привести к перекрестной реакции, при этом титры AQP4-IgG при туберкулёзе, как правило, выше, чем при ЗСОНМ. Натализумаб усиливает активность презентации AQP4 на поверхности мембран, поэтому у пациентов, находящихся на лечении данным препаратом, также могут возникать ложноположительные результаты на AQP4-IgG [55].

Лабораторные причины ложных результатов исследования на AQP4-IgG могут быть на уровне ошибок преаналитического и аналитического лабораторных этапов. Основные ошибки преаналитического этапа: нарушение правил взятия, транспортировки и хранения образца (неоднократное замораживание/размораживание), значительный гемолиз или хилёз. К ложноотрицательным ошибкам аналитического лабораторного этапа относится эффект крючка (*hook effect*) – иммунологический феномен, при котором аффинность антител для образования иммунных комплексов может снижаться, если концентрация антител очень высока. Важное практическое значение этого явления заключается в том, что оно представляет собой тип помех, которые мешают проведению анализа, приводя к ложноотрицательным результатам [56]. Существуют и другие причины ложноотрицательных результатов: дефект микрослайда или нарушение процедуры проведения анализа («пересушивание» микрослайда в течение процедуры окрашивания, «выгорание» микрослайда при длительно включённом свете микроскопа) [57].

Ввиду высокой сложности выполнения данного исследования необходимо обладать большим количеством компетенций не только в области проведения реакции непрямой иммунофлюоресценции в целом, но и относительно данного исследования, поэтому к ложноположительным результатам может привести недостаточный опыт оператора (расценка неспецифического свечения как специфического для AQP4-IgG) [58]. При этом антитела находятся на уровне пограничного результата (титр не более 1 : 10), что может быть обозначено как «неспецифическое свечение» (рис. 2–5).

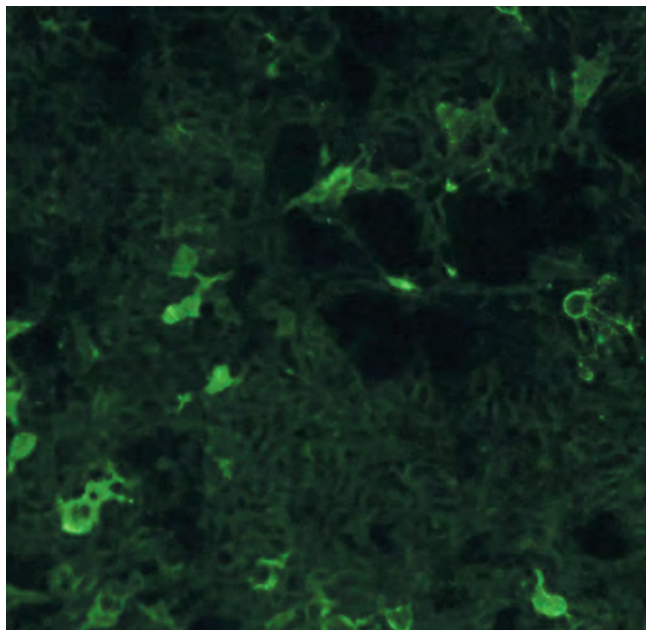


Рис. 2. Положительный результат исследования на антитела к AQP4.

Реакция непрямо́й иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена, титр 1 : 10, интенсивность свечения ++.

Fig. 2. Positive test result for anti-AQP4 antibodies.

Indirect immunofluorescence with antigen cell presentation, 1 : 10 titer, fluorescence intensity ++.

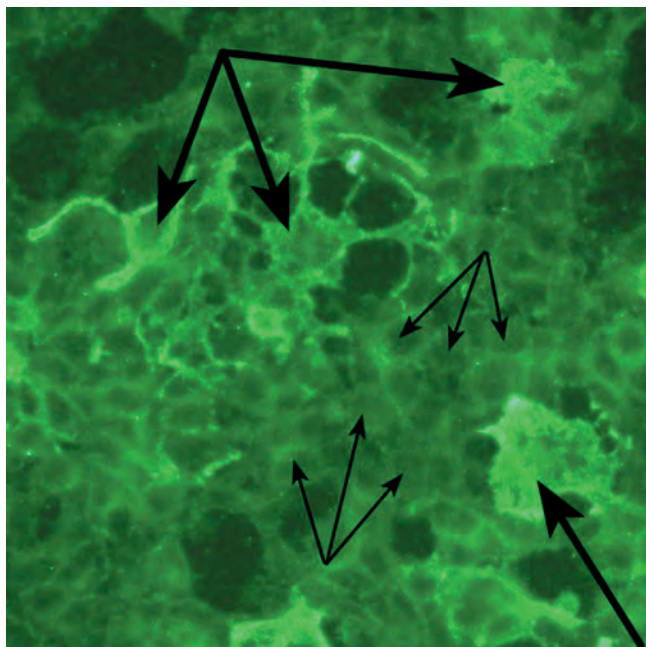


Рис. 3. Положительный результат исследования на антитела к AQP4.

Реакция непрямо́й иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена, титр 1 : 320, интенсивность свечения ++ (толстая стрелка), присутствует неспецифическое свечение (тонкие стрелки).

Fig. 3. Positive test result for anti-AQP4 antibodies.

Indirect immunofluorescence with antigen cell presentation, 1 : 320 titer; fluorescence intensity ++ (thick arrow) with areas of non-specific fluorescence (thin arrows).

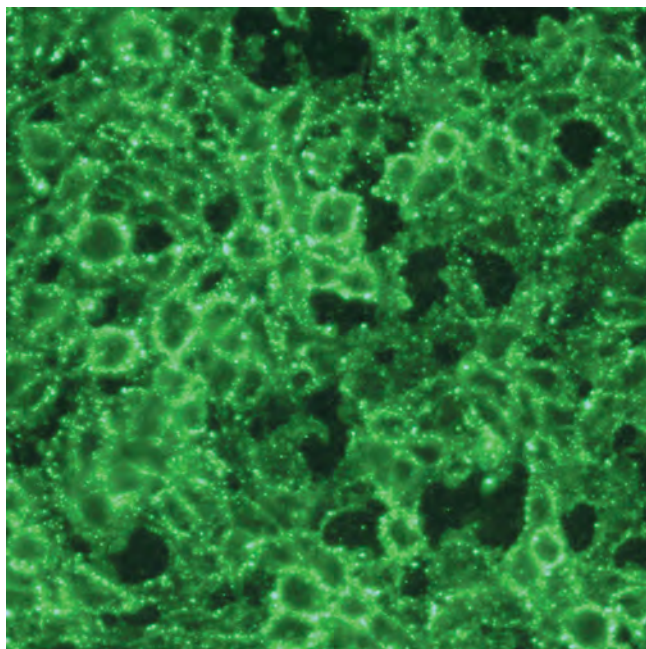


Рис. 4. Отрицательный результат исследования на антитела к AQP4, требующий повторного тестирования.

Реакция непрямо́й иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена, присутствует неспецифическое свечение (+/-).

Fig. 4. Negative test result for anti-AQP4 antibodies to be confirmed by repeat test.

Indirect immunofluorescence with antigen cell presentation, non-specific fluorescence (+/-).

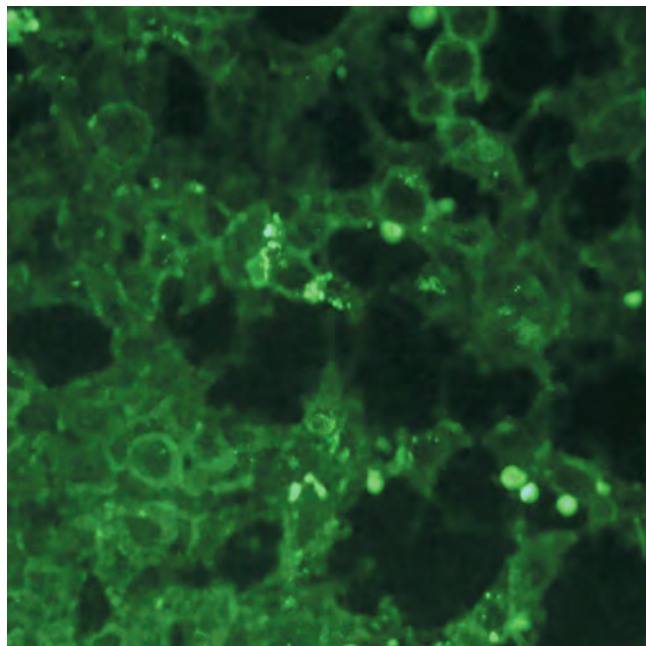


Рис. 5. Отрицательный результат исследования на антитела к AQP4, требующий повторного тестирования.

Реакция непрямо́й иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена, присутствует неспецифическое свечение (+/-).

Fig. 5. Negative test result for anti-AQP4 antibodies to be confirmed by repeat test.

Indirect immunofluorescence with antigen cell presentation, non-specific fluorescence (+/-).

Прогноз ЗСОНМ может быть основан на таких факторах, как возраст дебюта заболевания, количество обострений в течение первых 2 лет, тяжесть первого обострения, связь с другими аутоиммунными заболеваниями и серологический статус по AQP4-IgG [59]. Многими исследователями показана более низкая частота восстановления зрительных нарушений после обострения у пациентов с AQP4-IgG по сравнению с серонегативными пациентами [60]. Проспективное исследование 29 пациентов с изолированным ПРПМ показало, что лишь у 55% пациентов, серопозитивных по AQP4-IgG, в течение 1 года не наблюдалось обострения, в то время как ни у одного из серонегативных пациентов не наблюдалось обострений [61]. Учитывая значительный риск повторного обострения в 1-й год от дебюта заболевания, предлагается выполнение 2–3 повторных исследований в течение 6–12 мес после первично отрицательного результата [62]. Поскольку повторное тестирование у повторно серонегативных пациентов повышает риск ложноположительных результатов, «сероконверсия» ранее серонегативных пациентов в AQP4-IgG в идеале должна быть подтверждена ещё одним тестированием [34].

Рекомендации по тестированию пациентов на AQP4-IgG

Систематизируем основные принципы, как и при каких клинико-радиологических фенотипах прежде всего следует выполнить тестирование на AQP4-IgG, а также в какие сроки необходимо проводить повторный анализ.

- Исследование сыворотки крови на антитела к AQP4 всем пациентам с подозрением на ЗСОНМ следует проводить методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена (применение метода иммуноферментного анализа не рекомендовано).
- «Подозрение на ЗСОНМ» – это наличие у пациента:
 - остро/подостро развившегося 1 из 6 основных клинических синдромов (как в наличии, так и в прошлом):
 - ОН (тяжёлый ОН с плохим восстановлением; билатеральный ОН; протяжённое поражение зрительного нерва или вовлечение хиазмы по данным МРТ; частые рецидивирующие ОН; ОН как первое проявление заболевания независимо от его тяжести; ОН у пациента с системным аутоиммунным заболеванием);
 - острый миелит (ПРПМ, идиопатический острый ПМ с атипичными для РС чертами; ПМ как первое проявление заболевания независимо от его тяжести; ПМ у пациента с системным аутоиммунным заболеванием; протяжённый участок (3 и более позвоночных сегмента) атрофии спинного мозга по МРТ с указанием на перенесённую острую/подострую миелопатию в анамнезе);
 - синдром поражения *area postrema* (в отсутствие патологии желудочно-кишечного тракта и иных причин (вестибулярные нарушения, инфекционные заболевания, интоксикации, лекарственная терапия, эндокринные нарушения, острые нарушения мозгового кровообращения, новообразования), в том числе при известном системном аутоиммунном заболевании);

- изолированный острый стволовой синдром (глазодвигательные нарушения, парез мимических мышц, онемение на лице, атаксия, симптомное поражение ствола головного мозга с вовлечением перизпиндальных зон);
 - симптоматическая нарколепсия или острый дизэнцефальный синдром (гиперсомноленция, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона) с типичными дизэнцефальными МРТ-очагами, не объясняемыми однозначно другими причинами;
 - острый церебральный синдром (геми- или тетрапарезы, выпадение поля зрения, нарушение сознания различной степени выраженности, эпилептические припадки) с типичными полушарными МРТ-очагами неуточнённой этиологии (криптогенная лейкоэнцефалопатия с характерными изменениями на МРТ головного мозга);
- предполагаемого РС с необъяснимыми тяжёлыми обострениями на терапии препаратами, изменяющими течение РС;
 - предполагаемого РС при наличии в клинической картине хотя бы одного из основных синдромов ЗСОНМ, атипичных для РС клинических проявлений и отсутствии олигоклональных IgG в ликворе (наличие олигоклональных IgG в ликворе не исключает диагноза ЗСОНМ). При этом наличие достоверного диагноза РС по клинико-радиологическим признакам (критерии McDonald 2017 г.) в отсутствие вышеуказанных характеристик не является подозрением на ЗСОНМ.
 - При направлении биоматериала на исследование на антитела к AQP4 следует указывать стадию заболевания (обострение или ремиссия), время взятия образца (до, на фоне или после терапии глюкокортикостероидами и плазмообмена/иммуносорбции), при наличии терапии препаратами, предупреждающими обострение, – название препарата.
 - Взятие биоматериала на исследование сыворотки на антитела к AQP4 следует проводить до начала пульс-терапии глюкокортикостероидами, или плазмафереза/плазмообмена, или терапии препаратами, предупреждающими обострение, с целью уменьшения риска получения ложноотрицательного результата.
 - Результат исследования AQP4-IgG должен содержать информацию о титре антител, использованной методике, а также о наличии и отсутствии неспецифического для AQP4-IgG свечения.
 - В случае первичного отрицательного результата (меньше 1 : 10) при сохранении подозрения на ЗСОНМ повторить исследование AQP4-IgG через 3–6 мес и/или при повторном обострении.
 - В случае первичного положительного результата, равного 1 : 10, при наличии клинических, нейровизуализационных и лабораторных изменений, при которых диагноз ЗСОНМ требует уточнения («красные флаги»), или при наличии неспецифического для AQP4-IgG свечения повторить исследование через 1 мес.
 - Возможно выполнение 2–3 повторных исследований в течение 6–12 мес после первично отрицательного результата, а также и после 12 мес в зависимости от клинической ситуации. Верхняя граница в 12 мес

обусловлена значительным риском повторного обострения ЗСОНМ в 1-й год.
9. У пациентов с установленным диагнозом ЗСОНМ с AQP4-IgG, получающих терапию для предупреждения

обострений, может наблюдаться серореверсия (переход из серопозитивного в серонегативный статус), данный феномен не требует повторного тестирования и не является основанием для отмены или замены терапии.

Список источников / References

1. Nishiyama S., Seok J.M., Wright A.E. et al. Anti-aquaporin-4 immune complex stimulates complement-dependent Th17 cytokine release in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Sci. Rep.* 2024;14(1):3146. DOI: 10.1038/s41598-024-53661-5
2. Ma X., Kermod A.G., Hu X., Qiu W. NMOSD acute attack: understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J. Neuroimmunol.* 2020;348:577387. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577387
3. Palace J., Leite M.I., Nairne A., Vincent A. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch. Neurol.* 2010;67(8):1016–1017. DOI: 10.1001/archneurol.2010.188
4. Azyenberg I., Schöllhammer J., Hoepner R. et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *J. Neurol.* 2016;263(3):575–582. DOI:10.1007/s00415-015-7991-1
5. Yamout B.I., Beaini S., Zeineddine M.M., Akkawi N. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult. Scler.* 2017;23(9):1297–1300. DOI:10.1177/1352458517694086
6. Azzopardi L., Cox A.L., McCarthy C.L. et al. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J. Neurol.* 2016;263(1):25–29. DOI: 10.1007/s00415-015-7925-y
7. Gahlen A., Trampe A.K., Hauptelshofer S. et al. Aquaporin-4 antibodies in patients treated with natalizumab for suspected MS. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2017;4(4):e363. DOI:10.1212/NXI.0000000000000363
8. Bonnan M., Berthelot E., Cabre P. Multiple sclerosis-like NMOSD patients suffer severe worsening of status after fingolimod initiation. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;52:102975. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102975
9. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177–189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729
10. Kleiter I., Traboulsee A., Palace J. et al. Long-term efficacy of satralizumab in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder from SAKuraSky and SAKuraStar. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022;10(1):e200071. DOI: 10.1212/NXI.000000000000200071
11. Wingerchuk D.M., Fujihara K., Palace J. et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD. *Ann. Neurol.* 2021;89(6):1088–1098. DOI: 10.1002/ana.26049
12. Pittock S.J., Barnett M., Bennett J.L. et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann. Neurol.* 2023;93(6):1053–1068. DOI:10.1002/ana.26626
13. Бойко А.Н. Комментарии к статье «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии». *Неврология, психиатрия, психосоматика.* 2023;15:119–122.
Boyko A.N. Comments on the article “Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy”. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15:119–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122
14. Yin H.X., Wang Y.J., Liu M.G. et al. Aquaporin-4 antibody dynamics and relapse risk in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder treated with immunosuppressants. *Ann. Neurol.* 2023;93(6):1069–1081. DOI: 10.1002/ana.26623
15. Kim W., Lee J.E., Li X.F. et al. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Mult. Scler.* 2012;18(5):578–586. DOI: 10.1177/1352458511424590
16. McCracken L., Zhang J., Greene M. et al. Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2017;4(6):e404. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000404
17. Chan K.H., Kwan J.S., Ho P.W. et al. Aquaporin-4 autoantibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison between tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays. *J. Neuroinflammation.* 2010;7:50. DOI: 10.1186/1742-2094-7-50
18. Lennon V.A., Kryzer T.J., Pittock S.J. et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J. Exp. Med.* 2005;202(4):473–477. DOI: 10.1084/jem.20050304
19. Lennon V.A., Wingerchuk D.M., Kryzer T.J. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364(9451):2106–2112. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
20. Jarius S., Franciotta D., Paul F. et al. Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *J. Neurol. Sci.* 2012;320(1–2):32–37. DOI: 10.1016/j.jns.2012.06.002
21. Waters P., Reindl M., Saiz A. et al. Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016;87(9):1005–1015. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312601
22. Dalmau J., Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(9):840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1708712
23. Kang E.S., Min J.H., Lee K.H., Kim B.J. Clinical usefulness of cell-based indirect immunofluorescence assay for the detection of aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann. Lab. Med.* 2012;32(5):331–338. DOI: 10.3343/alm.2012.32.5.331
24. Ruiz-García R., Muñoz-Sánchez G., Naranjo L. et al. Limitations of a commercial assay as diagnostic test of autoimmune encephalitis. *Front. Immunol.* 2021;12:691536. DOI: 10.3389/fimmu.2021.691536
25. Gao F., Zhang Y., Lv J. et al. How to improve the sensitivity and specificity of cell-based assays in detecting autoantibodies in neuroimmune diseases. *Ann. Transl. Med.* 2023;11(7):281. DOI: 10.21037/atm-21-3072
26. Woodhall M., Mgbachi V., Fox H. et al. Utility of live cell-based assays for autoimmune neurology diagnostics. *J. Appl. Lab. Med.* 2022;7(1):391–393. DOI: 10.1093/jalm/jfab133
27. Redenbaugh V., Montalvo M., Sechi E. et al. Diagnostic value of aquaporin-4-IgG live cell based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2021;7(4):20552173211052656. DOI: 10.1177/20552173211052656
28. Waters P.J., McKeon A., Leite M.I. et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 2012;78(9):665–671. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318248dec1
29. Majed M., Fryer J.P., McKeon A. et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: guidance for physicians. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016;3(3):e231. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000231
30. Collongues N., Marignier R., Zéphir H. et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology.* 2010;74(9):736–742. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d31e35
31. Takahashi T., Fujihara K., Nakashima I. et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain.* 2007;130(Pt 5):1235–1243. DOI: 10.1093/brain/awm062
32. Ruiz-Gaviria R., Baracaldo L., Castañeda C. et al. Specificity and sensitivity of aquaporin 4 antibody detection tests in patients with neuromyelitis optica: a meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2015;4(4):345–349. DOI: 10.1016/j.msard.2015.06.003
33. Whittam D., Wilson M., Hamid S. et al. What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist. *J. Neurol.* 2017;264(11):2330–2344. DOI: 10.1007/s00415-017-8445-8
34. Waters P.J., Pittock S.J., Bennett J.L. et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* 2014;5(3):290–303. DOI: 10.1111/cen3.12107
35. Huda S., Whittam D., Bhojak M. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin. Med. (Lond).* 2019;19(2):169–176. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-2-169
36. Palace J., Lin D.Y., Zeng D. et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain.* 2019;142(5):1310–1323. DOI: 10.1093/brain/awz054

37. Симанив Т.О., Васильев А.В., Аскарова Л.Ш., Захарова М.Н. Оптико-нейромиелит и заболевания спектра оптико-нейромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):35–48.
- Simaniv T.O., Vasil'ev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):35–48. DOI: 10.17116/jnevro20191191035
38. Краснов В.С., Тотолян Н.А., Назаров В.Д. и др. Актуальные вопросы диагностики заболеваний спектра оптико-нейромиелита при определении антител к аквапорину-4 в сыворотке крови. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7-2):24–31.
- Krasnov V.S., Totolyan N.A., Nazarov V.D. et al. Actual issues of serum aquaporin-4 autoantibodies evaluation in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova*. 2020;120(7-2):24–31. DOI: 10.17116/jnevro202012007224
39. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Lucchinetti C.F. et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805–815. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8
40. Contentti E.C., Rojas J.L., Cristiano E. et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2020;45:102428. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102428
41. Симанив Т.О., Краснов В.С., Касаткин Д.С. Оптико-нейромиелит в фокусе. Практическое руководство в схемах и таблицах. М.; 2023. 176 с.
- Simaniv T.O., Krasnov V.S., Kasatkin D.S. Neuromyelitis optica in focus. Practical guidance in diagrams and tables. Moscow; 2023. 176 p.
42. Jarius S., Aktas O., Azyzenberg I. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J. Neurol*. 2023;270(7):3341–3368. DOI: 10.1007/s00415-023-11634-0
43. Li R., Lu D., Li H. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with non opticospinal manifestations as initial symptoms: a long-term observational study. *BMC Neurol*. 2021;21(1):35. DOI: 10.1186/s12883-021-02059-1
44. Chitnis T., Ness J., Krupp L. et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology*. 2016;86(3):245–252. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002283
45. Tenenbaum S., Yeh E.A.; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: a review and position statement on approach to work-up and diagnosis. *Front. Pediatr*. 2020;8:339. DOI: 10.3389/fped.2020.00339
46. Absoud M., Lim M.J., Appleton R. et al. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015;86(4):470–472. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308550
47. Baumann M., Sahin K., Lechner C. et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015;86(3):265–272. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308346
48. Lechner C., Baumann M., Hennes E.M. et al. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016;87(8):897–905. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311743
49. Kim H.J., Paul F., Lana-Peixoto M.A. et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015;84(11):1165–1173. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001367
50. Tenenbaum S., Chitnis T., Nakashima I. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl. 2):S59–S66. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002824
51. Rostásy K., Mader S., Hennes E.M. et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult. Scler*. 2013;19(8):1052–1059. DOI: 10.1177/1352458512470310
52. Rice D.R., Nishiyama S., Pardo S. et al. A point-of-care diagnostic test for aquaporin-4 antibody seropositive neuromyelitis optica. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2022;60:103716. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103716
53. Majed M., Sanchez C.V., Bennett J.L. et al. Alterations in aquaporin-4-IgG serostatus in 986 patients: a laboratory-based longitudinal analysis. *Ann. Neurol*. 2023;94(4):727–735. DOI: 10.1002/ana.26722
54. Chen X., Zhou J., Li R. et al. Disease course and outcomes in patients with the limited form of neuromyelitis optica spectrum disorders and negative AQP4-IgG serology at disease onset: a prospective cohort study. *J. Clin. Neurol*. 2022;18(4):453–462. DOI: 10.3988/jcn.2022.18.4.453
55. Xue Q., Cao S., Rui Q. Reflections from a NMOSD case with serum AQP4-Ab negativity but CSF positivity: narrative review of how to interpret AQP4-Ab test results. *Ann. Transl. Med*. 2023;11(7):286. DOI: 10.21037/atm-20-4110
56. Ross G.M.S., Filippini D., Nielen M.W.F., Salentijn G.I. Unraveling the hook effect: a comprehensive study of high antigen concentration effects in sandwich lateral flow immunoassays. *Anal. Chem*. 2020;92(23):15587–15595. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c03740
57. Van Beek N., Rentszsch K., Probst C. et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2012;7:49. DOI: 10.1186/1750-1172-7-49
58. Robertson D., Savage K., Reis-Filho J.S., Isacke C.M. Multiple immunofluorescence labelling of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue. *BMC Cell Biol*. 2008;9:13. DOI: 10.1186/1471-2121-9-13
59. Kitley J., Leite M.I., Nakashima I. et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012;135(Pt 6):1834–1849. DOI: 10.1093/brain/aws109
60. Barć K., Gospodarczyk-Szot K., Nojszewska M. et al. The relationship between aquaporin-4 antibody status and visual tract integrity in neuromyelitis optica spectrum disorders: a visual evoked potential study. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2020;44:102265. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102265
61. Weinshenker B.G., Wingerchuk D.M., Vukusic S. et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann. Neurol*. 2006;59(3):566–569. DOI: 10.1002/ana.20770
62. Chan K.H., Lee C.Y. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(16):8638. DOI: 10.3390/ijms22168638

Информация об авторах

Симанив Тарас Олегович – к.м.н., с.н.с. 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>

Краснов Владимир Сергеевич – к.м.н., доцент каф. неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>

Лاپин Сергей Владимирович – к.м.н., зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний, научно-методическим центром Минздрава России по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Бембева Раиса Цеденкаевна – д.м.н., доцент, профессор каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4373-4747>

Коробко Денис Сергеевич – к.м.н., врач-невролог, зав. Центром рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы Государственной Новосибирской областной клинической больницы, Новосибирск, Россия; ассистент каф. клинической неврологии и нейрогерiatrics факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета, Новосибирск, Россия; с.н.с. лаб. нейронаук Института «Международный томографический центр», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>

Белько Елена Алексеевна – зав. отделом аутоиммунных исследований, врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории «ИНВИТРО СПб», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6625-049X>

Шабалина Алла Анатольевна – д.м.н., в.н.с., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Вклад авторов: *Симанив Т.О.* – координация исследования, анализ полученных данных, драфт тезисов, написание текста рукописи, финальная корректировка текста рукописи; *Краснов В.С.* – анализ полученных данных, драфт тезисов, написание текста рукописи; *Лاپин С.В.*, *Бембева Р.Ц.*, *Коробко Д.С.*, *Шабалина А.А.* – анализ полученных данных, написание текста рукописи; *Белько Е.А.* – анализ полученных данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Taras O. Simaniv – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 6th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>

Vladimir S. Krasnov – Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of neurology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>

Sergey V. Lapin – Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of diagnostics of autoimmune diseases; Head, Scientific and methodological center of molecular medicine, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Raisa Ts. Bembeeva – D. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics named after academician L.O. Badalian, Faculty of pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4373-4747>

Denis S. Korobko – Cand. Sci. (Med.), neurologist, Head, Center for multiple sclerosis and other autoimmune diseases of the nervous system, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; assistant, Department of clinical neurology and neurogeriatrics, Faculty of advanced training and professional retraining, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; senior researcher, Neuroscience laboratory, International Tomography Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>

Elena A. Belko – Head, Department of autoimmune research, clinical laboratory diagnostics doctor, clinical diagnostic laboratory "INVITRO SPb", Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6625-049X>

Alla A. Shabalina – D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics (with clinical laboratory diagnostics), Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Author contribution: *Simaniv T.O.* – coordination of the study, analysis of the data obtained, abstract draft, writing the text of the manuscript, final correction of the manuscript text; *Krasnov V.S.* – analysis of the data obtained, abstract draft, writing the text of the manuscript; *Lapin S.V.*, *Bembeeva R.Ts.*, *Korobko D.S.*, *Shabalina A.A.* – analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript; *Belko E.A.* – analysis of the data obtained. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, final approval of the version to be published.



Человек, который шесть раз менял очки. Описание клинического случая пациента с болезнью Крейтцфельдта–Якоба (вариант Хайденхайна)

А. Тирувур, Ф. Хазина, Р. Рамеш, С. Шанмугам, Д. Адвахани

Институт науки высшего образования Шри Рамачандры, Порур, Ченнаи, Индия

Аннотация

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ) представляет собой редкое и быстро прогрессирующее заболевание. Пациент 54 лет, профессор, впервые обратился за медицинской помощью по поводу постепенно прогрессирующего ухудшения зрения. Данные визуализации позволили предположить наличие постинфекционного энцефалита, однако симптомы усиливались, появились нарушения координации, атаксия и снижение когнитивных функций. При повторной МРТ были выявлены признаки БКЯ, что также подтверждали данные клинического и электрофизиологического обследований. Несмотря на то что определение уровня белков 14-3-3 в спинномозговой жидкости не позволило прийти к однозначным выводам, возникло серьёзное подозрение на наличие у пациента БКЯ, вариант Хайденхайна. Быстро прогрессирующие изолированные зрительные симптомы, атаксия и деменция подкрепляют это предположение. В установлении такого диагноза важнейшую роль играют результаты клинического обследования, нейровизуализации и электроэнцефалографии.

Ключевые слова: болезнь Крейтцфельдта–Якоба; вариант Хайденхайна

Этическое утверждение. Исследование проводилось при наличии информированного согласия законных представителей пациента.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 600061, India, Chennai, Voltas colony main road Nanganallur, 1. Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research. E-mail: rithvy@gmail.com. Ramesh R.

Для цитирования: Тирувур А., Хазина Ф., Рамеш Р., Шанмугам С., Адвахани Д. Человек, который шесть раз менял очки. Описание клинического случая пациента с болезнью Крейтцфельдта–Якоба (вариант Хайденхайна). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):95–99.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.977>

Поступила 11.04.2023 / Принята в печать 28.12.2023 / Опубликовано 25.06.2024

A Man Who Changed Six Spectacles: a Case of Heidenhain Variant of the Creutzfeldt–Jakob Disease

Ishwarya Thiruvuru, Philo Hazeena, Rithvik Ramesh, Sundar Shanmugam, Deepa Avadhani

Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India

Abstract

Creutzfeldt–Jakob Disease (CJD) is a rare and rapidly progressive condition. A 54-year-old professor initially presented with insidious, progressive visual symptoms. Imaging suggested post-infectious encephalitis, but symptoms progressed to ataxia, coordination difficulties, and cognitive decline. Repeat MRI revealed findings consistent with CJD, supported by clinical and electrophysiological evidence. Though 14-3-3 protein in CSF was inconclusive, Heidenhain variant CJD was strongly suspected. Isolated visual symptoms progressing rapidly alongside ataxia and dementia prompt suspicion of this variant. Clinical examination, neuroimaging, and EEG play crucial roles in the diagnosis.

Keywords: Creutzfeldt–Jakob disease; Heidenhain variant

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patient.

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: 1 Voltas colony main road Nanganallur, Chennai, India, 600061. Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research. E-mail: rithvy@gmail.com. Dr Rithvik Ramesh.

For citation: Thiruvuru I., Hazeena P., Ramesh R., Shanmugam S., Avadhani D. A man who changed six spectacles: a case of Heidenhain variant of the Creutzfeldt–Jakob disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):95–99.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.977>

Received 11.04.2023 / Accepted 28.12.2023 / Published 25.06.2024

Введение

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ) представляет собой приводящее к гибели нейродегенеративное заболевание, которое, как правило, характеризуется стремительно развивающейся деменцией, сопровождающейся другими неврологическими и офтальмологическими симптомами [1]. Вариант Хейденхайна – это особая клиническая картина спорадической БКЯ, для которой характерны изолированные зрительные нарушения на начальной стадии заболевания, что соответствует раннему поражению прионами коры затылочной доли головного мозга. Изолированные зрительные симптомы могут развиваться в течение несколько недель, затрудняя своевременную постановку диагноза [1]. Мы приводим описание клинического случая пациента 54 лет с прогрессирующим ухудшением зрения, за которым последовало развитие неврологических симптомов. После обследования пациенту был поставлен диагноз: БКЯ, вариант Хейденхайна.

Описание клинического случая

Пациент, 54 года, род занятий – профессор. За 4 мес до поступления в клинику заметил постепенно нарастающее нарушение зрения. Пациент впервые обратил на это внимание во время составления и исправления контрольных работ. Оно представляло собой нечёткость зрения по всему полю зрения без его ограничения, слепых пятен, вспышек, головной боли или боли в глазах, нарушений распознавания форм и предметов. Отсутствовали диплопия, зрительные галлюцинации, искажения изображения, нарушения восприятия глубины или восприятия движения/устойчивости изображений. Пациент обратился за консультацией к офтальмологу, который выписал ему очки. Однако зрительные симптомы сохранялись и продолжали постепенно прогрессировать в течение следующих 2 мес, вследствие чего пациенту пришлось менять очки по крайней мере 6 раз. За 1 мес до поступления в клинику, после того как пациент перенес лихорадку денге, выраженность симптомов усилилась. За 1 нед до поступления пациент стал медленнее передвигаться, появилась неустойчивость при опоре на правую руку. У пациента не было лихорадки, судорог, рвоты, ригидности мышц затылка, сенсорных или вегетативных симптомов.

Данные осмотра при поступлении: пациент – внимательный, хорошо одетый и ухоженный, умеренно тревожный мужчина; оценка когнитивного статуса по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) – 29 баллов. Максимальная острота зрения с коррекцией составила 20/60 для обоих глаз с непостоянной гемианопсией справа. Движения глазных яблок, состояние зрачка и глазного дна не изменены. Во время обследования также установлены макропсия. При оценке двигательной системы выявлены асимметричные (справа > слева) симптомы поражения мозжечка и брадикинезия лёгкой степени. Тандемная ходьба затруднена, мышечная сила в норме. Результаты других неврологических тестов и физического обследования – без отклонений.

Результаты стандартных лабораторных тестов, включая общий анализ крови, оценку функции почек, печени, щитовидной железы, гликемию и электролиты, в норме. При магнитно-резонансной томографии (МРТ; рис. 1, А–С) головного мозга в режиме T2–FLAIR выявлены гиперинтенсивные гиральные очаги с соответствующим ограничением диффузии в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в коре теменно-затылочной области левого полушария вдоль серпа. Признаков патологического накопления контраста не было. Изменений на МР-ангиографии нет. Гиральный паттерн поражения в сочетании с постепенным нарастанием симптомов позволил предположить наличие энцефалита. Анализ спинномозговой жидкости (СМЖ): клетки отсутствуют, уровень белка в норме. Тесты на наличие инфекций и иммунный ответ как в СМЖ, так и в сыворотке крови не выявили патологии. Учитывая недавно перенесённую пациентом лихорадку денге, рассматривалась вероятность постинфекционного энцефалита, и пациент получил пульс-терапию высокими дозами кортикостероидов.

Состояние пациента продолжало ухудшаться, появились новые зрительные симптомы: макропсия и агнозия, а также усиление выраженности нарушений координации. У пациента стали отмечаться нарушения памяти, вплоть до невозможности вспомнить имя жены или сведения о своём образовании. При неврологическом обследовании когнитивный статус по MoCA составил 8/30, отмечалось существенное усиление выраженности брадикинезии и мозжечковых симптомов. Интервал между двумя тестами

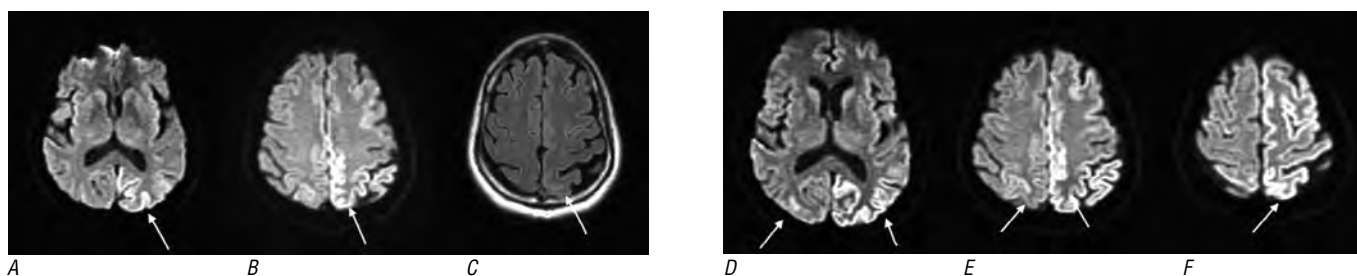


Рис. 1. На ДВИ головного мозга в аксиальной проекции (A, B), полученных при первичном поступлении пациента, выявлено ограничение диффузии по гиральному типу преимущественно в левой теменной-затылочной области (стрелки).

C – очаги гиперинтенсивного сигнала в режиме T2–FLAIR в соответствующих областях; D–F – серия ДВИ головного мозга в аксиальной проекции, полученных при повторной МРТ при следующем поступлении пациента. Наблюдается усиление ограничения диффузии по гиральному типу с вовлечением контралатерального полушария и верхних отделов лобно-теменной области, периоландическая кора не поражена.

Fig. 1. Brain MRI (axial section, diffusion-weighted images; A, B) performed during the initial admission shows left occipito-parietal and parafalcine gyri form diffusion restriction (arrows).

C – T2 FLAIR hyperintensity in the corresponding areas; D–F – subsequent brain MRI (diffusion-weighted sequences, axial section) done during the next admission show an increase of the gyriform diffusion restriction to involve the contralateral hemisphere and high frontoparietal region, sparing the perirolandic cortex.

МоСА составил менее 3 нед. При повторной МРТ головного мозга выявлено увеличение выраженности ограничения диффузии в гиральных очагах в режиме ДВИ, соответствующих очагам гиперинтенсивного сигнала в режиме T2-FLAIR в височной доле обоих полушарий и в теменно-затылочной области левого полушария, за исключением периоландических областей; признаков патологического накопления контраста не было (рис. 1, D–F).

Быстро прогрессирующее снижение когнитивных функций, нарушения зрения и функции мозжечка в дебюте заболевания, а также данные визуализации дали основания предположить наличие у пациента БКЯ, вариант Хейденхайна. На ЭЭГ выявлены повторяющиеся с короткими интервалами периодические разряды трифазной морфологии и замедление фоновой активности (рис. 2).

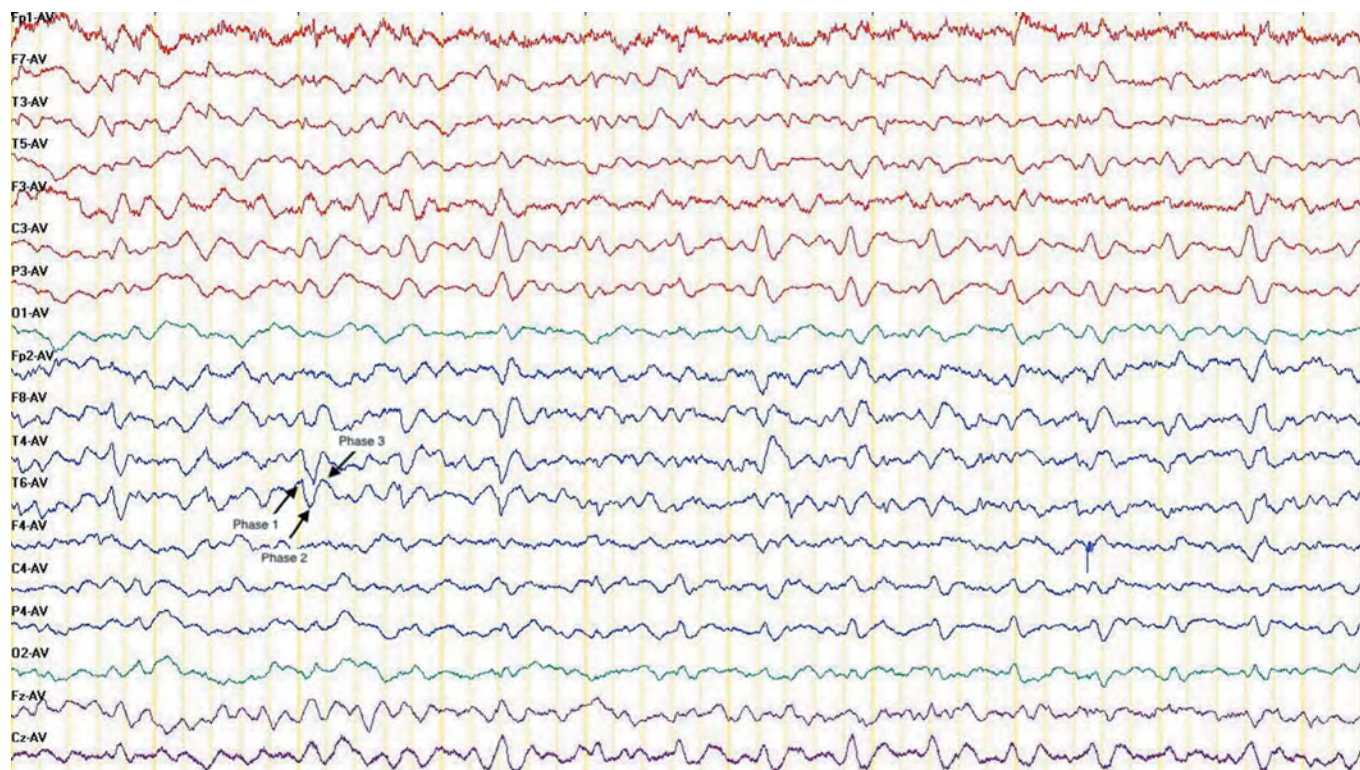


Рис. 2. ЭЭГ пациента, усреднённый монтаж. Видны интермиттирующие пробеги коротких периодических разрядов трифазной морфологии (стрелки).

Fig. 2. Electroencephalogram recording of the patient in the average montage shows intermittent runs of short interval periodic triphasic discharges (arrows).

Для подтверждения диагноза БКЯ используются тест RT-QuIC и определение уровня белка 14-3-3 в СМЖ. Результаты последнего анализа находились в верхней части диапазона нормальных значений; мы объясняем это тем, что анализ проводили на ранних стадиях заболевания. Кроме того, белок 14-3-3 является относительно неспецифичным маркером, и повышение его уровня может указывать на широкий спектр неврологических заболеваний. Тест RT-QuIC не проводился в связи с организационными сложностями. Близких пациента проинформировали о прогнозе заболевания, и пациент начал получать поддерживающую терапию. Через 1 мес после выписки информацию о состоянии пациента получили по телефону: к тому времени он был полностью прикован к постели и утратил способность говорить.

Обсуждение

БКЯ – редкое нейродегенеративное заболевание, вызываемое белковыми инфекционными частицами – прионами, которое приводит к развитию спонгиозной энцефалопатии. Заболеваемость составляет 1 случай на 1 млн населения в год [1]. Вариант Хейденхайна БКЯ представляет собой форму спорадической БКЯ. Для начальной стадии этого заболевания характерны зрительные симптомы. Из-за низкой распространённости заболевания и отсутствия контролируемых клинических исследований большинство работ, посвящённых варианту Хейденхайна БКЯ, представлены эпидемиологическими исследованиями, обзорами и описаниями клинических случаев [2]. Офтальмологические проявления данного заболевания могут возникать за несколько недель или месяцев до дебюта других симптомов. В ретроспективной серии клинических случаев подробно описано, что наиболее частыми начальными симптомами были нечёткость зрения и диплопия. Офтальмологические проявления варианта Хейденхайна БКЯ включают [2, 3]:

1. Объективные симптомы со стороны глаз:
 - снижение остроты зрения;
 - снижение реакции зрачков на свет;
 - отсутствие оптокинетического рефлекса;
 - отсутствие реакции моргания в ответ на визуальную угрозу;
 - спазм фиксации;
 - бледный диск зрительного нерва;
 - нормальные результаты офтальмоскопии и биомикроскопии;
 - нарушение цветового зрения;
 - ограничение поля зрения;
 - нистагм;
 - надъядерный паралич;
 - окулярный диппинг;
 - нарушения саккад;
 - нарушение конвергенции;
 - нарушения движений век;
 - гомиминную гемианопсию с поражением области жёлтого пятна или без него.

2. Субъективные симптомы со стороны глаз:
 - снижение остроты зрения;
 - корковая слепота;
 - нечёткость зрения;
 - палинопсия;
 - осциллопсия;
 - диплопия;
 - зрительные галлюцинации;
 - искажение изображений;
 - нарушение восприятия глубины;
 - симултагнозия;
 - анозогнозия;
 - оптико-пространственная агнозия;
 - полная потеря зрения;
 - туннельное зрение.

Диагностировать БКЯ на ранних стадиях довольно сложно, поскольку клиническая картина может не полностью соответствовать клиническим критериям, которые включают деменцию, нарушения функции мозжечка и паркинсонизм. При этом зрительные симптомы указывают на поражение затылочной доли, отвечающей за зрительно-пространственное восприятие. Таким образом, этот диагноз обычно устанавливается на основании дополнительных исследований – ЭЭГ и МРТ головного мозга. В серии клинических случаев варианта Хейденхайна БКЯ наиболее чувствительным методом диагностики оказалась ЭЭГ, позволяющая выявить периодические разряды трифазной морфологии – как генерализованных, так и с заднепроекционным преобладанием [4].

К другим методам диагностики относятся определение в СМЖ уровня белка 14-3-3 и тест RT-QuIC. Человеческие белки семейства 14-3-3 представляют собой нормальные белки нейронов и других клеток головного мозга. Они участвуют в модуляции сигнальных путей и высвобождаются в СМЖ при неспецифическом, быстром и обширном разрушении тканей головного мозга. Считается, что гамма-изоформа белка 14-3-3 в качестве диагностического маркера БКЯ обладает чувствительностью в диапазоне 85–95% и специфичностью 40–100%. Кроме того, тест на белок 14-3-3 не является чувствительным при других видах прионных болезней [5]. Вероятно, умеренная чувствительность при слабой специфичности объясняется повышением уровня этого маркера при различных неврологических заболеваниях [5]. В настоящее время эффективные методы лечения прионных болезней отсутствуют.

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует, насколько важно учитывать возможность наличия редкого заболевания – варианта Хейденхайна БКЯ – у пациентов с быстро прогрессирующими нарушениями зрения. Своевременное распознавание этой болезни позволяет избежать дополнительного обследования пациента и избыточной нагрузки на его близких, а также вовремя приступить к оказанию больному паллиативной помощи.

Список источников / References

1. Kropp S., Schulz-Schaeffer WJ., Finkenstaedt M. et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt–Jakob disease. *Arch. Neurol.* 1999;56(1):55–61. DOI: 10.1001/archneur.56.1.55.
2. Cooper S.A., Murray K.L., Heath C.A. et al. Isolated visual symptoms at onset in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: the clinical phenotype of the “Heidenhain variant”. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89(10):1341–1342. DOI: 10.1136/bjo.2005.074856
3. Cornelius J.R., Boes C.J., Ghearing G. et al. Visual symptoms in the Heidenhain variant of Creutzfeldt–Jakob disease. *J. Neuroimaging.* 2009;19(3):283–287. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00294.x

4. Keyrouz S.G., Labib B.T., Sethi R. MRI and EEG findings in Heidenhain variant of Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology.* 2006;67(2):333. DOI: 10.1212/01.wnl.0000208487.18608.41
5. Geschwind M.D., Martindale J., Miller D. et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Arch. Neurol.* 2003;60(6):813–816. DOI: 10.1001/archneur.60.6.813

Информация об авторах

Айшварья Тирувур – врач, старший ординатор отделения неврологии Института науки высшего образования Шри Рамачандры, Порур, Ченнаи, Индия, <https://orcid.org/0009-0003-7261-5151>

Фило Хазина – врач-невролог, доцент отделения неврологии Института науки высшего образования Шри Рамачандры, Ченнаи, Индия, <https://orcid.org/0000-0001-6221-431X>

Ритвик Рамеш – врач-невролог, доцент отделения неврологии Института науки высшего образования Шри Рамачандры, Ченнаи, Индия, <https://orcid.org/0000-0002-4142-637X>

Сундар Шанмугам – врач-невролог, профессор, заведующий отделением неврологии Института науки высшего образования Шри Рамачандры, Ченнаи, Индия, <https://orcid.org/0000-0002-6580-9017>

Дипа Адвахани – врач-невролог, доцент отделения неврологии Института науки высшего образования Шри Рамачандры, Ченнаи, Индия, <https://orcid.org/0009-0004-0991-9563>

Вклад авторов: *Тирувур А.* – курация данных, формальный анализ, подготовка первоначального варианта рукописи, визуализация; *Хазина Ф.* – концептуализация, методология, валидация, анализ и редактирование рукописи; *Рамеш Р.* – концептуализация, методология, валидация, визуализация, анализ и редактирование рукописи; *Шанмугам С.* – валидация, анализ и редактирование рукописи; *Адвахани Д.* – валидация, анализ и редактирование рукописи.

Information about the authors

Ishwarya Thiruvuru – MD, senior resident, Department of neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India, <https://orcid.org/0009-0003-7261-5151>

Philo Hazeena – MD (DM Neuro), associate professor, Department of neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Chennai, Tamilnadu, India, <https://orcid.org/0000-0001-6221-431X>

Rithvik Ramesh – MD (DM Neuro), assistant professor, Department of neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India, <https://orcid.org/0000-0002-4142-637X>

Sundar Shanmugam – MD (DM Neuro), Professor, Head, Department of neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India, <https://orcid.org/0000-0002-6580-9017>

Deepa Avadhani – MD (DM Neuro), Assistant professor, Department of neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India, <https://orcid.org/0009-0004-0991-9563>

Author contributions: *Ishwarya T.* – data curation, formal analysis, original draft preparation, visualization; *Philo H.* – conceptualization, methodology, validation, review and editing of the manuscript; *Rithvik R.* – conceptualization, methodology, validation, visualization, review and editing of the manuscript; *Sundar Sh.* – validation, review and editing of the manuscript; *Deepa A.* – validation, review and editing of the manuscript.



Послеоперационные кровоизлияния в хирургии вестибулярных шванном. Клинический случай кровоизлияния в мост

П.Г. Руденко^{1, 2}, П.Г. Шнякин^{1, 2}, И.Е. Милехина¹, И.С. Усатова^{1, 2}, М.Н. Файзова¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

²Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

Аннотация

Вестибулярная шваннома – это доброкачественная опухоль, растущая из шванновских клеток и представляющая реальную угрозу для жизни пациента. В настоящее время хирургическое лечение является методом выбора в лечении пациентов с этими новообразованиями.

Представлен клинический случай пациента 71 года с вестибулярной шванномой (Koos 4, Samii 4B) с грубой компрессией моста и левого полушария мозжечка. Выполнено микрохирургическое удаление опухоли ретросигмовидным доступом. С первых суток послеоперационного периода у пациента отмечались дыхательные нарушения. По данным контрольной мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга визуализирован участок кровоизлияния в левых отделах моста. На 24-е сутки после операции состояние пациента резко ухудшилось с нарушениями уровня бодрствования до комы, появлением выраженной артериальной гипотонии и остановкой сердечной деятельности.

Кровоизлияния в стволовые структуры являются редким и грозным осложнением в хирургии вестибулярных шванном. Частота геморагических осложнений в послеоперационном периоде составляет 2–11% случаев. Именно сосудистые осложнения являются основными причинами летальных исходов. Ключевые предрасполагающие факторы: пожилой возраст, большие и гигантские размеры новообразования, прорастание опухоли пиальной оболочки стволовых структур и вовлечение сосудов в её строю. Всесторонняя оценка кровоснабжения опухоли и состояния стволовых структур, интра- и послеоперационный клинический и нейрофизиологический мониторинг, бережная и тщательная диссекция капсулы опухоли и максимальный контроль артериального давления в послеоперационном периоде являются основой профилактики этих осложнений.

Ключевые слова: вестибулярные шванномы; послеоперационные кровоизлияния; задняя черепная ямка

Этическое утверждение. Статья написана в рамках исследования, одобренного Локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 116 от 27.12.2022). Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациента, в том числе на публикацию клинического случая.

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: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: rpg30@rambler.ru. Руденко П.Г.

Для цитирования: Руденко П.Г., Шнякин П.Г., Милехина И.Е., Усатова И.С., Файзова М.Н. Послеоперационные кровоизлияния в хирургии вестибулярных шванном. Клинический случай кровоизлияния в мост. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):100–109.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1084>

Поступила 29.01.2024 / Принята в печать 15.04.2024 / Опубликовано 25.06.2024

Postoperative Hemorrhages in Vestibular Schwannoma Surgery Pontine Hemorrhage. Clinical Case Report

Pavel G. Rudenko^{1,2}, Pavel G. Shnyakin^{1,2}, Ilona E. Milyokhina¹, Irina S. Usatova^{1,2}, Marvoriid N. Fayzova¹

¹Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Vestibular schwannoma (acoustic neuroma) is a benign tumor that develops from Schwann cells and can be life-threatening. Nowadays, surgical treatment is the method of choice in the management of patients with this type of tumor.

We present a clinical case report of 71 y.o. patient with vestibular schwannoma (Koos grade IV, Samii grade 4B) with severe compression of the pons and the left cerebellar hemisphere. Microsurgical removal of the tumor was performed via the retrosigmoid approach. Starting from postoperative day 1, signs of respiratory distress developed. Control multislice spiral computed tomography (MSCT) of the brain revealed the area of hemorrhage in the left regions of the pons. On postoperative day 24 the patient's condition rapidly worsened progressing to coma with pronounced arterial hypotonia and cardiac arrest.

Hemorrhage in the brain stem structures is a rare and life-threatening postoperative complication in vestibular schwannoma surgery. The incidence of postoperative hemorrhage is 2–11% of cases. Vascular complications are the leading cause of mortality. The key predisposing factors are older age, large and giant size of the tumor, tumor invasion into the pia mater of the brainstem, and vascularization of the tumor stroma. Comprehensive assessment of the tumor blood supply status, the state of the brainstem, intra- and postoperative clinical and neurophysiological monitoring, careful and thorough dissection of the tumor capsule and strict control of blood pressure in the postoperative period are the basis for the prevention of these complications.

Keywords: vestibular schwannoma; postoperative hemorrhage; posterior cranial fossa

Ethics approval. The article is a part of the study approved by the Local Ethics Committee of Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (protocol No. 116, dated 12 December, 2022). The study, including publication of the clinical case, was conducted with the patient's informed consent.

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: 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: rpg30@rambler.ru. Rudenko P.G.

For citation: Rudenko P.G., Shnyakin P.G., Milyokhina I.E., Usatova I.S., Fayzova M.N. Postoperative hemorrhages in vestibular schwannoma surgery pontine hemorrhage. clinical case report. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):100–109.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1084>

Received 29.01.2024 / Accepted 15.04.2024 / Published 25.06.2024

Введение

Несмотря на большие успехи в лечении пациентов с вестибулярными шванномами (ВШ), эти опухоли остаются одними из наиболее сложных в нейрохирургии, что обусловлено близостью стволовых структур головного мозга, черепных нервов и сосудов вертебробазиллярного бассейна [1–4]. Если при небольших ВШ летальность близка к нулю, то при опухолях больших и гигантских размеров она достигает 2,5–7,7% [5–8]. Подавляющее большинство пациентов попадает в стационар именно с большими и гигантскими ВШ [3, 9–11].

Множество работ о хирургических осложнениях ВШ посвящено дисфункции черепных нервов и ликворее, при этом публикаций о сосудистых осложнениях недостаточно. Между тем многие авторы считают кровоизлияния и ишемию основными причинами послеоперационной летальности [1, 2, 5, 8, 9, 11–13].

Кровоизлияния могут быть представлены гематомами ложа опухоли с прорывом в желудочковую систему или без, внутримозговыми геморагиями в мозжечок или стволовые структуры с прорывом в желудочковую систему или без, субарахноидальным кровоизлиянием, субду-

ральными и эпидуральными гематомами [11]. Геморрагии моста встречаются в единичных случаях.

Описание клинического случая

Пациент М., 71 год, поступил в нейрохирургическое отделение Краевой клинической больницы Красноярска в феврале 2018 г. с жалобами на умеренную головную боль затылочной локализации, шаткость при ходьбе, головокружения, глухоту на левое ухо и асимметрию мимических мышц лица.

Из анамнеза: в течение 2 лет отмечает постепенное снижение слуха на левое ухо. В 2018 г. состояние пациента ухудшилось, появились и стали нарастать головная боль, шаткость, головокружения, слезотечение из левого глаза, развилась полная глухота на левое ухо. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рис. 1) визуализирована ВШ слева размером до 4,6 см. Опухоль грубо компримирует мост и левое полушарие мозжечка, 4-й желудочек сдавлен и смещён. Отмечается сообщающаяся тривентрикулярная гидроцефалия, без перивентрикулярного отёка и сглаженности борозд.

Из сопутствующих заболеваний следует отметить гипертоническую болезнь II степени, риск 3. Ишемической болезни сердца и нарушений сердечного ритма у пациента нет. Антикоагулянты и антиагреганты он не принимал.

При поступлении: функциональный статус 60 баллов по шкале Карновского. Сознание ясное. Спонтанный горизонтальный нистагм влево с ротаторным компонентом, вертикальный нистагм при взгляде вверх. Выпадение корнеального рефлекса слева. Негрубая болевая

гипестезия левой половины лица, языка. Парез лицевого нерва II–III степени по House–Brackmann [14] слева. Анакузия слева. Нарушений каудальной группы нервов нет. Мышечная сила 5 баллов. Сухожильные рефлексы D = S, умеренно оживлены. Координаторные пробы выполняет с промахиванием, интенцией слева. В позе Ромберга шаткость. Гиперметрия, адиадохокinez слева.

Поставлен диагноз: ВШ слева (Koos 4, Samii 4B) с грубой компрессией моста и левого полушария мозжечка. Сообщающаяся тривентрикулярная гидроцефалия.

С учётом размеров опухоли, грубой компрессии стволовых структур и полушария мозжечка, прогрессии мозжечковой, стволовой симптоматики и поражения черепных нервов пациенту показано хирургическое лечение.

Выполнено микрохирургическое удаление ВШ. Вмешательство проведено в положении пациента сидя. Осуществлён типичный левосторонний ретроцигмовидный доступ с выполнением краниотомии из 1 фрезевого отверстия. Кость дополнительно резецирована бором до обнажения медиальных отделов перехода поперечного синуса в сигмовидный и границ сигмовидного синуса. Твёрдая мозговая оболочка (ТМО) напряжена, не передаёт пульсацию, рассечена дугообразным разрезом. Левое полушарие мозжечка отёчно. После эвакуации ликвора из большой затылочной цистерны напряжение полушария мозжечка уменьшилось. После лёгкой ретракции полушария мозжечка осуществлён доступ в левый мостомозжечковый угол. Визуализирована опухоль, исходящая из внутреннего слухового прохода и чётко отграниченная от мозжечковой ткани. Капсула опухоли вскрыта. Строма опухоли имеет жёлтый цвет, рыхлую структуру, умерен-

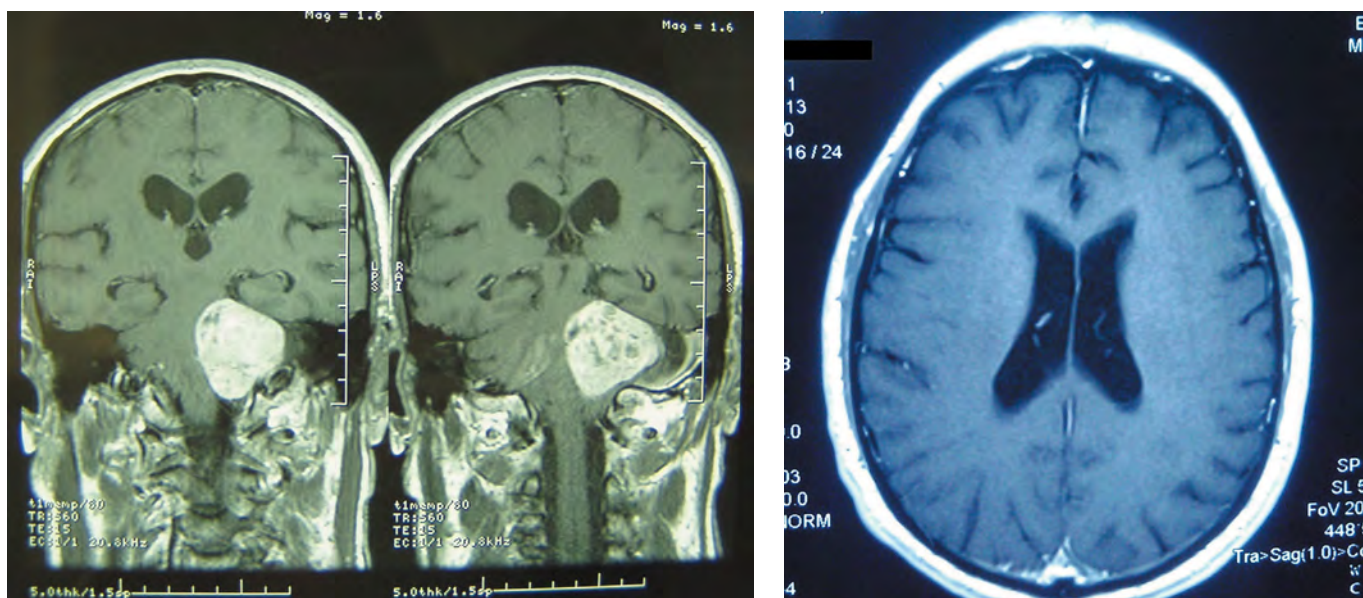


Рис. 1. МРТ пациента М. до операции – опухоль левого мостомозжечкового угла, неоднородно интенсивно накапливающая парамагнетик. Боковые желудочки расширены.

T1-ВИ с парамагнетиком в коронарной и аксиальной проекциях.

Fig. 1. Preoperative brain MRI of the patient revealed a left cerebellopontine angle tumor with intense inhomogeneous accumulation of paramagnetic contrast agent. Lateral ventricles are dilated.

Preoperative coronal and axial contrast-enhanced T1-weighted MR images.

ную васкуляризацию и с трудом поддаётся вакуумной аспирации. С помощью микроинструментов и вакуумного аспиратора под контролем микроскопа осуществлена внутренняя декомпрессия опухоли с удалением её стромы до капсулы. Капсула тупым и острым путём отделена от нервов каудальной группы и задней нижней мозжечковой артерии. Следующим этапом капсула опухоли отделена от вены Денди и тройничного нерва. Коагулирована и рассечена ТМО, покрывающая пирамиду височной кости в примыкающих к внутреннему слуховому проходу (ВСП) отделах. С помощью микробора осуществлена резекция костной стенки ВСП до 5 мм шириной по периферии. С использованием микроинструментов капсула опухоли отделена от лицевого нерва в области ВСП. Далее преимущественно острым путём осуществлялась диссекция капсулы опухоли от лицевого нерва и передней нижней мозжечковой артерии, непосредственно до мостомозжечкового угла. Наибольшие сложности возникли при отделении капсулы опухоли от дистальных участков лицевого нерва и моста. Анатомическую целостность вестибулохлеарного нерва сохранить не удалось. Во время диссекции капсулы опухоли от моста у пациента отмечались эпизоды артериальной гипертензии без нарушения сердечного ритма, что соответствовало центрогенным реакциям 1-го типа и требовало кратковременного прекращения манипуляций до стабилизации артериального давления (АД). Гемостаз осуществляли с использованием гемостатической вискозы «Surgicel Fibrillar». ТМО ушита наглухо с дополнительной герметизацией пластинами «Тахокомба». Костный лоскут был установлен на место и фиксирован 2 системами «CraniFix». Мягкие ткани послойно ушиты. Нарушений сердечного ритма во время операции не отмечалось.

После выхода из медикаментозной седации у пациента восстановился ясный уровень бодрствования. Однако отлучить его от аппарата искусственной вентиляции лёгких не удалось в связи с быстрой истощаемостью и нарушениями газового состава крови во время само-

стоятельного дыхания, в связи с чем осуществлялась респираторная поддержка в режиме SIMV. АД было достаточно стабильным в пределах 140–160 мм рт. ст. с увеличением в периоды самостоятельного дыхания. В неврологическом статусе отмечалось углубление пареза мимических мышц до V–VI степени по House–Brackmann [14], появление гипестезии левой половины лица и мелкоамашистого горизонтального нистагма влево. Двигательных нарушений, а также симптомов поражения других черепных нервов не отмечалось. По результатам контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) визуализирован участок кровоизлияния в левых отделах моста объёмом до 1,5–2,0 мл (рис. 2). В ложе опухоли кровоизлияний нет. Желудочковая система умеренно расширена, но без отрицательной динамики по сравнению с дооперационным уровнем.

В последующие дни уровень бодрствования пациента соответствовал ясному сознанию – лёгкому оглушению. Продолжалась респираторная поддержка в режиме SIMV. Неоднократные попытки отлучения пациента от аппарата искусственной вентиляции – без успеха ввиду быстрого нарастания дыхательной недостаточности. Отмечались эпизоды повышения АД до 150 мм рт. ст. Нарушений сердечного ритма не было. В динамике по данным МСКТ (рис. 3) – без нарастания явлений гидроцефалии, объём кровоизлияния в области моста не увеличился, ухудшения состояния стволовых структур не отмечалось.

На 5-е сутки после операции наложена трахеостома. С 14-го дня отмечались периоды психомоторного возбуждения и эпизоды фибрилляции предсердий. Пациент был переведён на полностью контролируемую искусственную вентиляцию лёгких. С 20-го дня появились фебрильная гипертермия и нейтрофильный лейкоцитоз, диагностирована двусторонняя пневмония. Исходя из результатов посевов мокроты назначена антибактериальная терапия. На 24-е сутки после операции состояние пациента

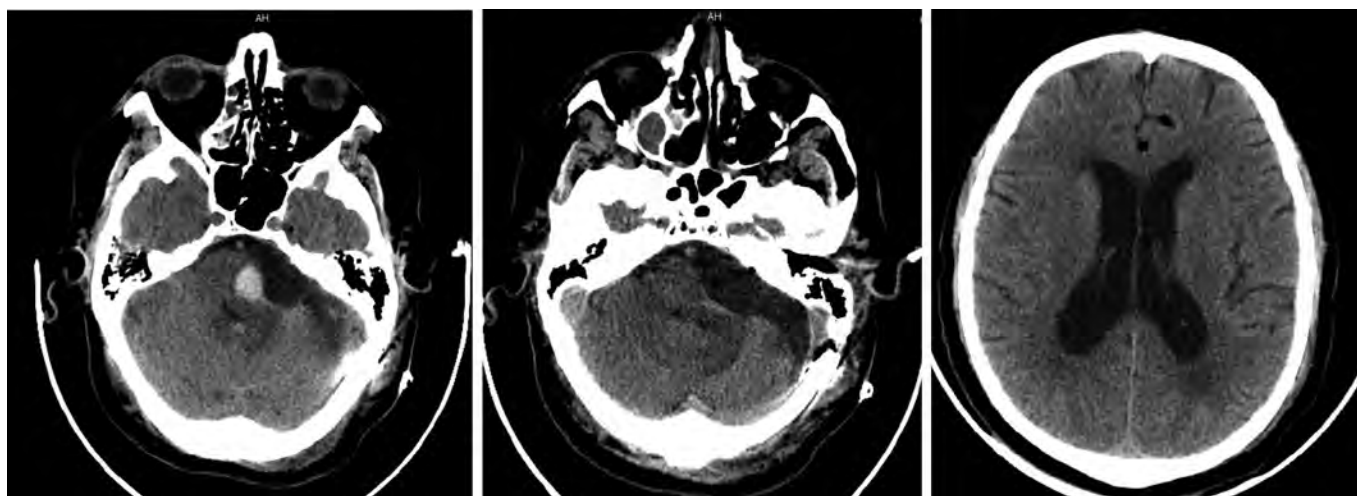


Рис. 2. МСКТ головного мозга пациента М. с контрастным усилением в 1-е сутки после операции. Участков патологического накопления контрастного препарата нет. Отмечается участок кровоизлияния в левых отделах моста.

Fig. 2. Contrast-enhanced head MSCT on postoperative day 1. No contrast-enhancing areas observed. Hemorrhage site is detected in the left regions of the pons.

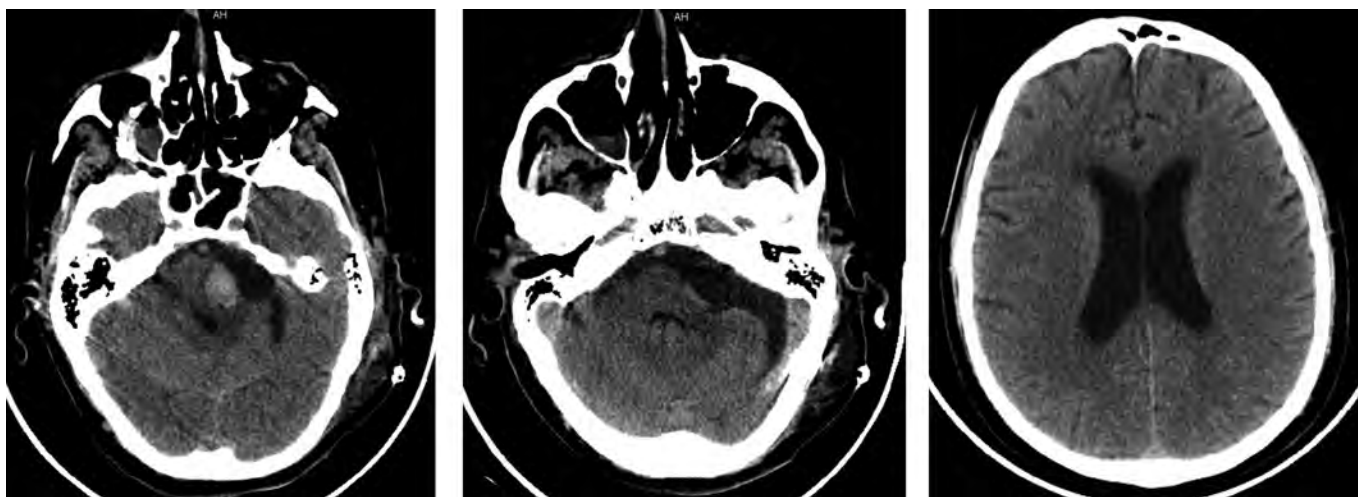


Рис. 3. МСКТ головного мозга пациента М. на 5-е сут после операции.

Fig. 3. Head MSCT on postoperative day 5.

резко ухудшилось с нарушением уровня бодрствования до комы, появлением выраженной артериальной гипотонии и остановкой сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия эффекта не принесли.

По результатам секции причиной смерти явился отёк головного мозга с дислокацией стволовых структур и вклиниванием миндалик мозжечка в большое затылочное отверстие.

Обсуждение

Распространённость осложнений

Данные литературы о частоте послеоперационных кровоизлияний после удаления ВШ противоречивы. В ряде работ приводятся лишь единичные сообщения о данных осложнениях [15–18]. Авторы клинических рекомендаций по хирургическому лечению ВШ В.Н. Шиманский и соавт. указывают на 2% вероятность этих осложнений [1].

Другие авторы сталкивались с кровоизлияниями в хирургии ВШ в 2,4–5,0% случаев [2, 8, 13, 19–24]. По данным J. Vetka и соавт., наиболее часто встречаются и требуют реоперации гематомы ложа опухоли (2,4%), реже – кровоизлияния мозжечка (1,2%) и эпидуральные гематомы (1,0%) [2].

Имеющие колоссальный опыт хирургии ВШ М. Samii и соавт. зафиксировали геморрагические осложнения у 2,2% из 962 прооперированных пациентов, что в 15 (1,5%) случаях потребовало реоперации [25]. В другой статье те же авторы отмечают, что кровоизлияния в ложе опухоли и в полушарии мозжечка, не требовавшие реоперации, были отмечены в 8,0% случаев после удаления гигантских ВШ и лишь в 1,2% случаев после удаления новообразований небольших размеров [26].

Одну из последних работ на эту тему опубликовали X. Guo и соавт. [4]. В серии из 452 прооперированных ретроспективным доступом опухолей авторы зарегистрировали 8,2% кровоизлияний, причём 3,1% пациентов нуждались

в повторной операции по поводу данного осложнения. В большинстве случаев гематома локализовалась в ложе опухоли. Один из пациентов погиб, другой впал в длительную кому.

На наибольшее число случаев послеоперационных геморрагий указывают R. Philip и соавт., F.S. Kazim и соавт., зарегистрировавшие гематомы размером более 4 см у 11,0–11,5% пациентов, прооперированных по поводу ВШ [7, 27].

В целом кровоизлияния после удаления интракраниальных опухолей сопряжены с высокой летальностью. По данным T. Kageji и соавт., операции по этому поводу были проведены у 2,09% пациентов и сопровождалась 30-дневной летальностью в 12,5% наблюдений [28]. По результатам исследования C. Wang и соавт., послеоперационные кровоизлияния, требующие удаления, зарегистрированы в 1,8% случаев при 20% летальности [29].

Отличается информация и о необходимости удаления геморрагий, развившихся после удаления ВШ. В серии операций, проведённых I. Yamakami и соавт., ни в одном случае не потребовалась повторная операция [20]. B. Sade и соавт., напротив, отмечают, что эти осложнения требовали повторного вмешательства не менее чем в 50% случаев [24].

Заслуживает внимания точка зрения S. Rahimpour и соавт., полагающих, что частота послеоперационных осложнений в хирургии ВШ в последнее время увеличивается. Авторы объясняют это уменьшением хирургического опыта за счёт широкого внедрения радиохирургических методов лечения большим размером требующих удаления новообразований и определённым процентом облучённых ВШ, что затрудняет их диссекцию во время операции [30].

Причины и факторы риска

В литературе описывают следующие дооперационные факторы риска формирования кровоизлияний после уда-

ления внутричерепных новообразований, включая ВШ: возраст старше 65 лет, высокое международное нормализованное отношение, дефицит XIII фактора свертывания, ишемическую болезнь сердца, фибрилляцию предсердий и приём антикоагулянтов, размеры опухоли более 4 см, наличие перитуморозного отёка, кистозную трансформацию ВШ и отсутствие её капсулы [4, 22].

Пожилой возраст как фактор риска послеоперационных кровоизлияний определяется рядом субфакторов: более высокой частотой встречаемости артериальной гипертензии, возрастной атрофией мозга, частым приёмом антикоагулянтов и антиагрегантов по поводу сопутствующей соматической патологии.

По данным С. Wang и соавт., возраст пациентов и большой размер опухоли были статистически значимо связаны с развитием послеоперационных внутримозговых кровоизлияний [29]. Авторы объясняют это большой хирургической областью воздействия, ретракционной травмой и значительным снижением внутричерепного давления после резекции новообразования.

R. Gerlach и соавт. проанализировали подобные осложнения после нейрохирургических операций [31]. У 40% пациентов они выявили дефицит XIII фактора свертывания (фибринстабилизирующий фактор, участвующий в формировании плотного сгустка и оказывающий влияние на адгезию и агрегацию тромбоцитов). Авторы доказали, что данное состояние статистически значимо предрасполагает к развитию кровоизлияния.

Из дооперационных факторов риска у нашего пациента отмечались возраст старше 65 лет и гигантские размеры опухоли. Нарушений свертывающей системы, как и значимой артериальной гипертензии, выявлено не было.

M. Samii и соавт. подчёркивают значение перитуморозного отёка у пациентов с ВШ, свидетельствующего о гиперваскулярности опухоли и склонности к формированию кровоизлияния ложа в послеоперационном периоде [32]. У нашего пациента не отмечалось перитуморозного отёка по результатам дооперационной МРТ. Однако по данным МСКТ (рис. 4) обращало на себя внимание наличие гиподенсных изменений в области моста и примыкающих отделах мозжечка.

Систематизация и детальный анализ интраоперационных причин геморрагических осложнений в хирургии ВШ приведены в работе В.Э. Кочаряна и соавт. [11]. Основными хирургическими причинами гематом мостомозжечкового угла, по мнению авторов, являются погрешности гемостаза ветвей передней нижней мозжечковой артерии, разрыв вен мостомозжечковой щели и средней ножки мозжечка, а также повреждение верхней луковичи яремной вены во время рассверливания ВСП. Ведущие причины кровоизлияний полушария мозжечка и субдуральных гематом — кровоточащая поверхность ложа опухоли и мозжечковой ткани при его латеральной резекции, а также венозные инфаркты с вторичной геморрагической трансформацией. Основа формирования эпидуральных гематом — кровотечение из мышечных ветвей затылочной и задней ушной артерий с вторичным распространением в эпидуральное

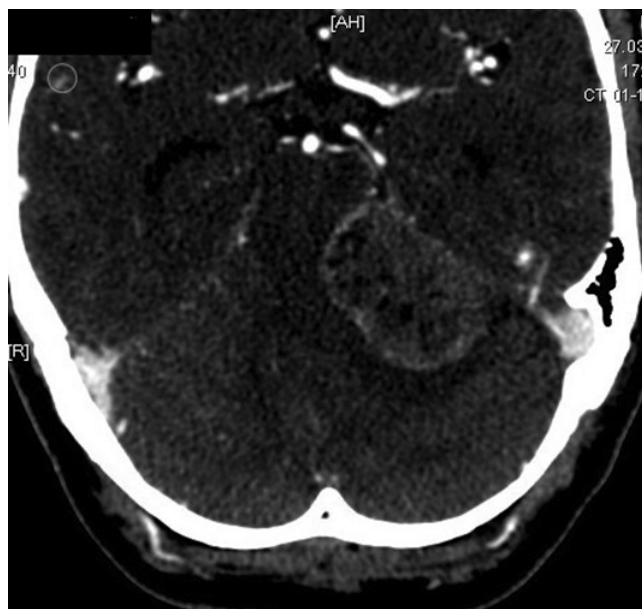


Рис. 4. МСКТ пациента М. в аксиальной проекции. Перитуморозно отмечается гиподенсная зона.

Fig. 4. Preoperative axial contrast-enhanced head MSCT scan with a peritumoral hypodensity area.

пространство, а также повреждение стенок синусов и соседнего выпускника. По данным авторов, наиболее частым геморрагическим осложнением является гематома ложа опухоли, имеющая наихудший прогноз [11].

По данным H. Mahboudi и соавт., частота непосредственно ятрогенных повреждений крупных артерий в хирургии задней черепной ямки составляет 0,8% [6]. J. Vetka и соавт. считают, что повреждение мозжечковых артерий маловероятно из-за их крупного размера и возможности хорошей идентификации во время операции, в отличие от более мелких сосудов [2].

Ряд работ свидетельствует о более высоком риске кровоизлияния при неполном удалении опухоли. J. Bartek и соавт. нашли чёткую связь между субтотальной резекцией ВШ и формированием послеоперационной гематомы [22]. M.M. Тастанбеков и соавт. также выделяют неполное удаление опухоли и резекцию полушария мозжечка в качестве неблагоприятных в отношении развития осложнений факторов [13].

K. Mattok и соавт. связывают геморрагические осложнения с коагулопатией, вызванной избытком тканевого тромбопластина, образовавшегося в результате деструкции опухоли во время удаления, а также возможной ишемизацией латеральных отделов моста. Фактором риска развития интраоперационной коагулопатии авторы считают гигантские размеры новообразования [33].

Согласно данным Г.И. Мойсак и соавт., факторами риска развития нарушений кровообращения в стволовых структурах головного мозга являются их выраженное смещение по данным дооперационной МРТ, быстрый темп нарастания неврологической симптоматики, состо-

яние декомпенсации при поступлении в стационар и гипертензионный синдром [9].

Интересна точка зрения А. Harders и соавт. о том, что в положении больного сидя происходит уменьшение внутримозгового артериального кровотока, вызывающего церебральную ишемию. При репозиции пациента после операции происходит гиперперфузия мозговой ткани с возможным формированием внутримозговых кровоизлияний в ишемизированной зоне [34].

Важной для понимания генеза сосудистых нарушений в стволе является теория центральных реакций (ЦР), разработанная А.Н. Кондратьевым [35]. Автор считает, что их появление обусловлено прямым многофакторным воздействием на церебральные структуры в ходе удаления внутричерепной опухоли. Механизмами повреждающего воздействия ЦР служат нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, приводящие к неадекватной компенсации колебаний центральной гемодинамики. Так, артериальная гипертензия, возникающая в результате ЦР, может сопровождаться увеличением кровенаполнения участков мозга, лишённых ауторегуляции, с последующим нарастанием отёка и риска кровоизлияния в этих зонах. Во время операции ЦР 1-го типа характеризуются колебаниями АД, частоты сердечных сокращений и сердечного ритма, а 2-го типа – стойким, постепенным нарастанием АД, разнонаправленными изменениями частоты сердечных сокращений и сердечного ритма.

По данным М. Zetterling и соавт., большая интраоперационная кровопотеря также значимо ассоциирована с развитием геморрагических осложнений [36]. Однако в исследовании Т. Kageji и соавт. такого влияния не обнаружено [28].

В приведённом нами наблюдении опухоль была удалена радикально, резекция полушария мозжечка не проводилась, а интраоперационной кровопотери не отмечалось.

Важным фактором риска развития послеоперационного кровоизлияния в нейрохирургии А. Basali и соавт. считают интра- и послеоперационную артериальную гипертензию до 160/90 мм рт. ст. и выше. По данным авторов, у 62% пациентов с этими осложнениями был зарегистрирован подъём АД в течение 12 ч после вмешательства [37]. Схожие данные приводят К. Lillemae и соавт.: кровоизлияния, требующие повторной операции, в 84,6% случаев произошли у пациентов с эпизодами подъёма АД выше 160 мм рт. ст. в раннем послеоперационном периоде [38].

У нашего пациента в 1-е сутки после операции отмечались эпизоды артериальной гипертензии до 160 мм рт. ст., что, по всей видимости, и обусловило развитие редкого локального кровоизлияния в мост.

Сроки возникновения осложнений

В отношении сроков возникновения данных осложнений мнения исследователей разнятся. Это связано с тем, что в ряде работ геморрагии фиксировались при экстренном выполнении МСКТ из-за ухудшения состояния пациен-

тов, другие же авторы регистрировали их по результатам плановой МСКТ/МРТ на следующий день после операции.

Наиболее часто кровоизлияния манифестируют в 1-е сутки после операции [19]. По данным А. Basali и соавт., проанализировавших результаты 11 214 краниотомий, послеоперационные внутричерепные геморрагии встречались в среднем через 21 ч [37].

С.Е. Немап-Аскал и соавт. приводят сведения о том, что кровоизлияния могут наблюдаться не только в раннем послеоперационном периоде, но и на 10–14-е сутки после вмешательства [39].

По данным М. Zetterling и соавт., геморрагии в 80% случаев встречались в 1-е сутки после удаления опухоли, причём более чем в половине наблюдений – в первые 6 ч. Авторы отмечают, что гематомы, возникшие в 1-е сутки, были более жизнеугрожающими, чем кровоизлияния, развившиеся в более поздние сроки [36].

В.Э. Кочарян и соавт. представили 3 интересных клинических случая формирования гематом мостомозжечкового угла, клиническая картина при которых манифестировала через 16–28 ч после удаления ВШ [11].

Клиническая картина

В послеоперационном периоде клинические проявления сосудистых осложнений могут варьировать от лёгких неврологических нарушений до симптоматики дислокации и вклинения мозговых структур.

Небольшие кровоизлияния в полушарие мозжечка проявляют себя только симптомами атаксии [20]. При более крупных зонах ишемии и кровоизлияний нередко нарушения сознания различной степени выраженности, артериальная гипертензия, брадикардия, расширение зрачков и гемипарезы [2].

М. Sanna и соавт. подчёркивают ключевую роль прогрессирующих нарушений сознания в диагностике геморрагических осложнений [17].

В представленном нами наблюдении кровоизлияние сформировалось в 1-е сутки после операции и манифестировало нарушениями дыхания.

Интраоперационная диагностика

ЦР 1-го типа по данным интраоперационного анализа акустических стволых вызванных потенциалов проявляются удлинением межпиковых интервалов I–III и III–V и изменениями амплитуды III и V пиков на стороне удаляемой опухоли. Эти реакции, по данным М.М. Тастанбекова и соавт., чаще развиваются при отделении капсулы новообразования от варолиева моста, тройничного нерва и каудальной группы нервов. Авторы подчёркивают, что после кратковременной приостановки хирургических манипуляций отмечается нормализация амплитуды пиков и длительности межпиковых интервалов [13].

При выявлении ЦР 2-го типа регистрируется увеличение и/или снижение высоты III и V пиков, особенно на стороне удаляемой опухоли, а также двустороннее удлинение межпиковых интервалов III–V и I–V. Установлено, что при регистрации ЦР 2-го типа показатели акустических стволовых вызванных потенциалов достоверно опережали изменения системной гемодинамики в среднем на 10 мин [13].

Тактика ведения пациентов

Выбор тактики ведения пациентов с этими осложнениями зависит от вида, локализации и размеров кровоизлияния, а также уровня сознания и неврологических нарушений. Тактика может быть как консервативной (инфузии маннитола, диуретиков, коррекция нарушений свёртывающей системы), так и хирургической.

Вид реоперации варьирует от удаления кровоизлияния до декомпрессивной трепанации и наложения наружного вентрикулярного дренажа [4, 11].

J. Vetka и соавт. отмечают, что в случае развития гипертензионной симптоматики у пациентов с послеоперационными кровоизлияниями показано их немедленное удаление [2]. По мнению M. Sanna и соавт., после удаления ВШ пациент должен быть максимально быстро, насколько это возможно, выведен из седации и экстубирован для оценки неврологического статуса [17]. Авторы считают, что при прогрессивном ухудшении состояния ревизия послеоперационной раны с удалением гематомы, декомпрессией и наложением вентрикулярного дренажа должна быть осуществлена в реанимационном отделении до проведения МСКТ [17].

Учитывая малый объём кровоизлияния, его локализацию в области моста, а также отсутствие нарастания гидроцефалии, мы не предпринимали активные хирургические действия в отношении нашего пациента.

Интра- и послеоперационная профилактика

Основными методами профилактики послеоперационных кровоизлияний являются тщательный гемостаз, использование современных местных гемостатиков и контроль АД на этапе закрытия раны [1].

M. Samii и соавт. указывают на необходимость максимально аккуратной арахноидальной диссекции при удалении ВШ и сохранении всех сосудов, располагающихся на её капсуле [25].

G. Iacob и соавт. вообще не используют коагуляцию при отделении от моста плотно спаянных с ним фрагментов опухоли [40].

Всё большее внимание в литературе уделяется физиологической дозволенности хирургических манипуляций, что во многом определяет объём допустимой резекции новообразования. Подчёркивается, что изменения клинических показателей в сочетании с данными акустических стволовых вызванных потенциалов позволяют на ранних стадиях диагностировать ухудшение функционального состояния ствола головного мозга и дают возможность хирургу своевременно реагировать на возникшую угрожающую ситуацию. Появление во время операции ЦР 2-го или 1-го типа с переходом во 2-й прогностически неблагоприятно и служит основанием для приостановки, а иногда и прекращения операции [9, 13, 35].

При больших и гигантских ВШ рассматривается методика их двухэтапного удаления [41, 42].

В.Э. Кочарян и соавт. рекомендуют проводить непрерывный послеоперационный неврологический мониторинг на протяжении 24–48 ч после удаления опухоли [11].

Важность выявления и своевременной коррекции в послеоперационном периоде артериальной гипертензии подчёркивают В.Н. Шиманский и соавт., данные мероприятия являются значимыми мерами профилактики развития интракраниального кровоизлияния [1].

Таким образом, послеоперационные кровоизлияния в хирургии ВШ – редкие, но грозные осложнения, являющиеся основными причинами неблагоприятных исходов лечения. Ключевые предрасполагающие факторы: пожилой возраст, большие и гигантские размеры новообразования, прорастание опухолью пиальной оболочки стволовых структур и вовлечение сосудов в её стromу. Всесторонняя оценка кровоснабжения опухоли и состояния стволовых структур, интра- и послеоперационный клинический и нейрофизиологический мониторинг, бережная и тщательная диссекция капсулы опухоли и максимальный контроль АД в послеоперационном периоде являются основой профилактики этих осложнений. В случаях прогрессирующего нарушения сознания пациентам с послеоперационными геморрагиями показано проведение декомпрессивной трепанации задней черепной ямки, удаление гематомы и наложение вентрикулярного дренажа при необходимости.

Приведённое наблюдение демонстрирует, что кровоизлияние в стволовые структуры может быть вызвано небольшой артериальной гипертензией в раннем послеоперационном периоде и даже при малом объёме способно привести к фатальным последствиям.

Список источников / References

1. Шиманский В.Н., Тяншин С.В., Шевченко К.В., Одаманов Д.А. Хирургическое лечение невринома слухового нерва (вестибулярных шванном). *Вопросы нейрохирургии им Н.Н. Бурденко*. 2017;81(3):66–76. Shimanskiy V.N., Tanyashin S.V., Shevchenko K.V., Odamanov D.A. Surgical treatment of acoustic neuromas (vestibular schwannomas). *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2017;81(3):66–76. DOI: 10.17116/neiro201781366-76
2. Betka J., Zverina E., Balogova Z. et al. Complications of microsurgery of vestibular schwannoma. *Biomed. Res. Int.* 2014;2014:315952. DOI: 10.1155/2014/315952
3. Starnoni D., Giammattei L., Cossu G. et al. Surgical management for large vestibular schwannomas: a systematic review, meta-analysis, and consensus statement on behalf of the EANES skull base section. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2020;162(11):2595–2617. DOI: 10.1007/s00701-020-04491-7
4. Guo X., Zhu Y., Wang X. et al. Peritumoral edema is associated with post-operative hemorrhage and reoperation following vestibular schwannoma surgery. *Front. Oncol.* 2021;11:633350. DOI: 10.3389/fonc.2021.633350
5. Sughrue M.E., Yang L., Aranda J. et al. Beyond audiofacial morbidity after vestibular schwannoma surgery. *J. Neurosurg.* 2011;114(2):367–374. DOI: 10.3171/2009.10.JNS091203
6. Mahboubi H., Ahmed O.H., Yau A.Y. et al. Complications of surgery for sporadic vestibular schwannoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014;150(2):275–281. DOI: 10.1177/0194599813512106
7. Kazim S.F., Shamim M.S., Enam S.A., Bari M.E. Microsurgical excisions of vestibular schwannomas: a tumor-size-based analysis of neurological outcomes and surgical complications. *Surg. Neurol. Int.* 2011;2:41. DOI: 10.4103/2152-7806.78516
8. Ступак В.В., Пендюрин И.В. Результаты хирургического лечения больших и гигантских невринома слухового нерва. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5:162.
9. Stupak V.V., Pendyurin I.V. Surgical treatment results of large and giant acoustic neurinomas. *Modern problems of science and education*. 2017;5:162.
10. Мойсак Г.И., Олюшин В.Е., Фокин В.А. и др. Поражение ствола мозга при невриномах VIII нерва и субтенториальных менигиомах по данным магнитно-резонансной спектроскопии по водороду. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;7(5-1):239–245.
11. Moysak G.I., Olyushin V.Ye., Fokin V.A. et al. Brain stem's damage in patients with acoustic neuromas and subtentorial meningiomas according to Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;7(5-1):239–245. DOI: 10.20538/1682-0363-2008-5-1-239-245
12. Тастанбеков М.М., Улитин А.Ю., Олюшин В.Е. и др. Гигантские вестибулярные шванномы: вопросы диагностики и организации медицинской помощи. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2011;3(4):27–30.
13. Tastanbekov M.M., Ulitin A.Yu., Olyushin V.E. et al. Giant vestibular schwannomas: issues of diagnosis and medical care organization. *Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov*. 2011;3(4):27–30.
14. Кочарян В.Э., Саркисян Т.Г., Ковалев Г.И., Музлаев Г.Г. Послеоперационные геморрагические осложнения в хирургии вестибулярных шванном: анализ серии из трех наблюдений. Обзор литературы. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2020;12(3):47–54.
15. Kocharyan V.E., Sarkisyan T.G., Kovalev G.I., Muzlaev G.G. Postoperative hemorrhagic complications in vestibular schwannoma surgery: literature review and a description of three clinical observations. *Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov*. 2020;12(3):47–54.
16. Roche P.H., Ribeiro T., Fournier H.D., Thomassin J.M. Vestibular schwannomas: complications of microsurgery. *Prog. Neurol. Surg.* 2008;21:214–221. DOI: 10.1159/000157169
17. Тастанбеков М.М., Олюшин В.Е., Берснев В.П. и др. Хирургическое лечение невринома VIII нерва больших и гигантских размеров: особенности хирургической техники и результаты лечения. *Нейрохирургия*. 2010;3:25–29.
18. Tastanbekov M.M., Oljushin V.E., Bersnev V.P. Surgical treatment of large and giant acoustic neurinomas: features of surgical strategy and treatment results. *Neirokhirurgiya*. 2010;3:25–29.
19. House J.W., Brackmann D.E. Facial nerve grading system. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1985;93(2):146–147. DOI: 10.1177/019459988509300202
20. Kania R.E., Herman P., Lot G., Huy P.T. Ipsilateral beating nystagmus after acoustic schwannoma resection. *Auris Nasus Larynx*. 2004;31(1):69–72. DOI: 10.1016/j.anl.2003.09.007
21. Darrrouzet V., Martel J., Enée V. et al. Vestibular schwannoma surgery outcomes: our multidisciplinary experience in 400 cases over 17 years. *Laryngoscope*. 2004;114(4):681–688. DOI: 10.1097/00005537-200404000-00016
22. Sanna M., Taibah A., Russo A. et al. Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery. *Otol. Neurotol.* 2004;25(3):379–386. DOI: 10.1097/00129492-200405000-00029
23. Cardoso A.C., Fernandes Y.B., Ramina R., Borges G. Acoustic neuroma (vestibular schwannoma): surgical results on 240 patients operated on dorsal decubitus position. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2007;65(3A):605–609. DOI: 10.1590/s0004-282x2007000400011
24. Huang X., Xu J., Xu M. et al. Functional outcome and complications after the microsurgical removal of giant vestibular schwannomas via the retrosigmoid approach: a retrospective review of 16-year experience in a single hospital. *BMC Neurol.* 2017;17(1):18. DOI: 10.1186/s12883-017-0805-6
25. Yamakami I., Uchino Y., Kobayashi E. et al. Removal of large acoustic neurinomas (vestibular schwannomas) via the retrosigmoid approach with no mortality and minimal morbidity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004;75(3):453–458. DOI: 10.1136/jnnp.2003.010827
26. Jain V.K., Mehrotra N., Sahu R.N. et al. Surgery of vestibular schwannomas: an institutional experience. *Neurol. India*. 2005;53(1):41–45. DOI: 10.4103/0028-3886.15052
27. Bartek Jr J., Förander P., Thurin E. et al. Short-Term surgical outcome for vestibular schwannoma in Sweden: A Nation-Wide registry study. *Front. Neurol.* 2019;10:43. DOI: 10.3389/fneur.2019.00043
28. Breun M., Nickl R., Perez J. et al. Vestibular Schwannoma resection in a consecutive series of 502 cases via the retrosigmoid approach: technical aspects, complications, and functional outcome. *World Neurosurg.* 2019;129:e114–e127. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.056
29. Sade B., Mohr G., Dufour J.J. Vascular complications of vestibular schwannoma surgery: a comparison of the suboccipital retrosigmoid and translabyrinthine approaches. *J. Neurosurg.* 2006;105(2):200–204. DOI: 10.3171/jns.2006.105.2.200
30. Samii M., Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): hearing function in 1000 tumor resections. *Neurosurgery*. 1997;40(2):248–262. DOI: 10.1097/00006123-199702000-00005
31. Samii M., Gerganov V.M., Samii A. Functional outcome after complete surgical removal of giant vestibular schwannomas. *J. Neurosurg.* 2010;112(4):860–867. DOI: 10.3171/2009.7.JNS0989
32. Philip R., Prepageran N., Ramon R. et al. Surgical management of large acoustic neuromas: a review. *Med. J. Malaysia*. 2009;64(4):294–297.
33. Kageji T., Nagahiro S., Mizobuchi Y., Nakajima K. Postoperative hematoma requiring craniotomy in 1149 consecutive patients with intracranial tumors. *Oper. Neurosurg (Hagerstown)*. 2017;13(3):392–397. DOI: 10.1093/ons/opr045
34. Wang C., Niu X., Ren Y. et al. Risk factors for postoperative intracranial hemorrhage after resection of intracranial tumor in 2259 consecutive patients. *World Neurosurg.* 2019;129:e663–e668. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.239
35. Rahimpour S., Friedman A.H., Fukushima T., Zomorodi A.R. Microsurgical resection of vestibular schwannomas: complication avoidance. *J. Neurooncol.* 2016;130(2):367–375. DOI: 10.1007/s11060-016-2260-4
36. Gerlach R., Tölle F., Raabe A. et al. Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke*. 2002;33(6):1618–1623. DOI: 10.1161/01.str.0000017219.83330.ff
37. Samii M., Giordano M., Metwali H. et al. Prognostic significance of peritumoral edema in patients with vestibular schwannomas. *Neurosurgery*. 2015;77(1):81–86. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000748
38. Mattock C., Crockard A. Does intravascular coagulation contribute to the operative mortality for large acoustic neuromas? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1986;49(6):699–701. DOI: 10.1136/jnnp.49.6.699
39. Harders A., Gilsbach J., Weigel K. Supratentorial space occupying lesions following infratentorial surgery: Early diagnosis and treatment. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1985;74(1-2):57–60. DOI: 10.1007/BF01413279
40. Коздратев А.Н. О природе центрогенных реакций, возникающих в ходе хирургических операций на головном мозге. *Анестезиология и реаниматология*. 1998;2:36–40.

Kondrat'ev A.N. Nature of centrogenic reactions developing during surgical interventions on the brain. *Anesteziol. Reanimatol.* 1998;(2):36–40.

36. Zetterling M., Ronne-Engström E. High intraoperative blood loss may be a risk factor for postoperative hematoma. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2004;16(2):151–155. DOI: 10.1097/00008506-200404000-00008

37. Basali A., Mascha E., Kalfas I., Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology.* 2000;93(1):48–54. DOI: 10.1097/0000542-200007000-00012

38. Lillemäe K., Järviö J.A., Silvasti-Lundell M.K. et al. Incidence of postoperative hematomas requiring surgical treatment in neurosurgery: a retrospective observational study. *World Neurosurg.* 2017;108:491–497. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.007

Информация об авторах

Руденко Павел Геннадьевич – к.м.н., доцент каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; нейрохирург, отделение нейрохирургии № 1 Краевой клинической больницы, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9390-3134>

Шнякин Павел Геннадьевич – д.м.н., зав. каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; руководитель регионального сосудистого центра Краевой клинической больницы, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

Милехина Илона Евгеньевна – к.м.н., доцент каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3275-614X>

Усатова Ирина Сергеевна – ассистент каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6813-8776>

Файзова Марворид Нусратуллоевна – клинический ординатор каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8738-6847>

Вклад авторов. *Руденко П.Г.* – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи; *Шнякин П.Г.* – научное руководство исследованием, редактирование текста рукописи; *Милехина И.Е.* – обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи; *Усатова И.С.* – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; *Файзова М.Н.* – обзор публикаций по теме статьи.

39. Heman-Ackah S.E., Golfinos J.G., Roland Jr J.T. Management of surgical complications and failures in acoustic neuroma surgery. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2012;45(2):455–470. DOI: 10.1016/j.otc.2011.12.012

40. Jacob G., Craciun M. Large and giant vestibular schwannomas. *Romanian Neurosurgery.* 2010;17(3):305–312.

41. Abe T., Izumiyama H., Imaizumi Y. et al. Staged resection of large hypervascular vestibular schwannomas in young adults. *Skull Base.* 2001;11(3):199–206. DOI: 10.1055/s-2001-16608

42. Kim E., Nam S. Staging in vestibular schwannoma surgery: a modified technique. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2008;43(1):57–60. DOI: 10.3340/jkns.2008.43.1.57

Information about the authors

Pavel G. Rudenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of traumatology, orthopedics, neurosurgery with a course of postgraduate education, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; neurosurgeon, Department of neurosurgery No. 1, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9390-3134>

Pavel G. Shnyakin – D. Sci. (Med.), Head, Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery with a course of postgraduate education, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Head, Regional Vascular Center, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

Ilona E. Milyokhina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of traumatology, orthopedics, neurosurgery with a course of postgraduate education, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3275-614X>

Irina S. Usatova – assistant of the Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery with a course of postgraduate education, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6813-8776>

Marvorid N. Fayzova – postgraduate student, Department of traumatology, orthopedics, neurosurgery and postgraduate course, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8738-6847>

Author contribution. *Rudenko P.G.* – writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, editing the text of the manuscript; *Shnyakin P.G.* – scientific management of the research, editing the text of the manuscript; *Milyokhina I.E.* – review of publications on the topic of the article, editing the text of the manuscript; *Usatova I.S.* – writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; *Fayzova M.N.* – review of publications on the topic of the article.