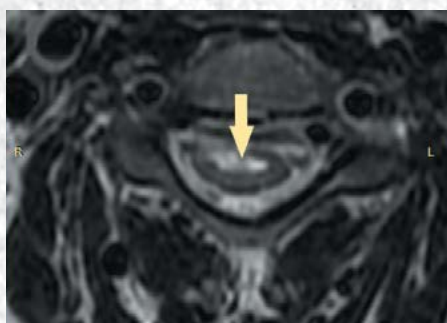


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 18 № 3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе
Инсульт на фоне миелопролиферативных заболеваний
Осложнения тромбэкстракции при инсульте во время COVID-19
Височная эпилепсия с битемпоральными разрядами
Оценка глимфатической системы при нейродегенеративных заболеваниях

Экспериментальная неврология

Активность глюкоцереброзидазы и уровень α -синуклеина при болезни Паркинсона

Обзоры

Научный обзор

Роль окситоцина и вазопрессина в эмоциональной памяти и «чтении мыслей по лицу»
Немоторные симптомы болезни Паркинсона

Технологии

МРТ-диагностика сосудистых миелопатий
Синдром отмены DBS при болезни Паркинсона

Клинические разборы

Ботулизм с атипичным течением
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль

Хроники

НЕЙРОФОРУМ-2024

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: 30.09.2024

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 10932.

Отпускная цена свободная.

На 1-й стр. обложки: фрагмент рис. 2. к статье Г.В. Пономарева и соавт. (с.85).

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 18 № 3 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: 30.09.2024

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

On the front cover: part of the Figure 2 from the article
of G.V. Ponomarev et al. (p. 85).



Анналы

КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ

НЕВРОЛОГИИ

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

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Volume 18 No. 3 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

Спектр когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом Забирова А.Х., Бакулин И.С., Захарова М.Н., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А.	5
Клинико-нейровизуализационные паттерны нарушений мозгового кровообращения на фоне гематологической патологии (Rh-негативных миелопролиферативных новообразований) Танашян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Морозова С.Н.	14
Ишемический инсульт и коронавирусная инфекция: анализ осложнений внутрисосудистой тромбэкстракции Яковлев А.И., Вознюк И.А., Харитонов Т.В., Савелло А.В., Прохорова М.В., Коломенцев С.В., Цурикова Н.А., Романова М.А.	26
Височная эпилепсия с битемпоральными интериктальными разрядами: влияние сна и бодрствования Брутян А.Г., Глазова М.А., Максимова М.Ю., Белякова-Бодина А.И.	35
Оценка глимфатической системы методом DTI-ALPS при возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваниях Лясковик А.А., Коновалов Р.Н., Шпилюкова Ю.А., Невзорова К.В., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Кротенкова М.В.	42

Экспериментальная неврология

Активность глюкоцереброзидазы и уровень альфа-синуклеина в крови у пациентов с GBA1-ассоциированной болезнью Паркинсона и бессимптомных носителей мутаций в гене GBA1 Емельянов А.К., Усенко Т.С., Копытова А.Э., Милухина И.В., Тимофеева А.А., Безрукова А.И., Кулабухова Д.Г., Байдакова Г.В., Николаев М.А., Лавринова А.О., Кудреватых А.В., Журавлев А.С., Захарова Е.Ю., Пчелина С.Н.	50
--	----

Обзоры

Научный обзор

Роль окситоцина и вазопрессина в эмоциональной памяти и «чтении мыслей по лицу»: нейробиологический подход и клинические аспекты Горина Я.В., Лопатина О.Л., Марарица Л.В.	58
Немоторные симптомы болезни Паркинсона: обзор Ризви С.З.Х., Палимар В., Гупта Ч., Андраде Л.С.	72

Технологии

МРТ-диагностика сосудистых миелопатий: от базовых последовательностей к перспективным протоколам исследования Пономарёв Г.В., Агафонов А.О., Барилляк Н.Л., Амелин А.В., Скоромец А.А.	81
Синдром отмены нейростимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона – редкое неотложное состояние в неврологии и нейрохирургии Бриль Е.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Кесарев Д.Г., Федорова Н.В.	91

Клинический разбор

Клиническое наблюдение ботулизма с атипичным течением и развитием синдрома псевдомежъядерной офтальмоплегии Казанцев А.Ю., Николаева И.В., Хафизова И.Ф., Фаткуллин Б.Ш., Созинова Ю.М.	103
Атипичное клиническое проявление дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли Халилов В.С., Кисляков А.Н., Медведева Н.А., Серова Н.С.	109

Хроники

НЕЙРОФОРУМ-2024 – ключевое событие в области неврологии и нейронаук	116
--	-----

Table of Contents:**Original articles***Clinical neurology*

Spectrum of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis Zabirova A.H., Bakulin I.S., Zakharova M.N., Gnedovskaya E.V., Suponeva N.A.	5
Clinical and neuroimaging patterns of ischemic stroke in Ph-negative myeloproliferative neoplasms Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shabalina A.A., Morozova S.N.	14
Ischemic stroke and coronavirus infection: complications of endovascular thrombectomy Yakovlev A.I., Voznjouk I.A., Kharitonova T.V., Savello A.V., Prokhorova M.V., Kolomencev S.V., Tsurikova N.A., Romanova M.A.	26
Temporal lobe epilepsy with bitemporal interictal epileptiform discharges: effects of sleep and wakefulness Broutian A.G., Glazova M.A., Maksimova M.Yu., Belyakova-Bodina A.I.	35
Assessment of the glymphatic system using DTI-ALPS in age-dependent neurodegenerative diseases Liaskovik A.A., Kononov R.N., Shpilyukova Yu.A., Nevzorova K.V., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Krotenkova M.V.	42
<i>Experimental neurology</i>	
Blood glucocerebrosidase activity and α-synuclein levels in patients with GBA1-associated Parkinson's disease and asymptomatic GBA1 mutation carriers Emelyanov A.K., Usenko T.S., Kopytova A.E., Miliukhina I.V., Timofeeva A.A., Bezrukova A.I., Kulabukhova D.G., Baydakova G.V., Nikolaev M.A., Lavrinova A.O., Kudrevatykh A.V., Zhuravlev A.S., Zakharova E.Yu., Pchelina S.N.	50
Review articles	
<i>Review</i>	
The role of oxytocin and vasopressin in emotional memory and “face reading”: a neurobiological approach and clinical aspects Gorina Ya.V., Lopatina O.L., Mararitsa L.V.	58
The spectrum of non-motor symptoms of Parkinson's disease – a review Rizvi S.Z.H., Palimar V., Gupta C., Andrade L.S.	72
<i>Technologies</i>	
MRI diagnostics of vascular myelopathies: from basic sequences to promising imaging protocols Ponomarev G.V., Agafonov A.O., Barilyak N.L., Amelin A.V., Skoromets A.A.	81
Deep brain stimulation withdrawal syndrome, a rare life-threatening condition in neurology and neurosurgery Bril E.V., Tomskiy A.A., Gamaleya A.A., Poddubskaya A.A., Kesarev D.G., Fedorova N.V.	91
Case reports	
Clinical case of atypical botulism with pseudointernuclear ophthalmoplegia syndrome Kazantsev A.Yu., Nikolaeva I.V., Khafizova I.F., Fatkullin B.Sh., Sozinova Ju.M.	103
Atypical presentation of dysembryoplastic neuroepithelial tumor Khalilov V.S., Kislyakov A.N., Medvedeva N.A., Serova N.S.	109
Chronicle	
NEUROFORUM-2024 is a key event in the field of neurology and neurosciences	116



Спектр когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом

А.Х. Забирова, И.С. Бакулин, М.Н. Захарова, Е.В. Гнедовская, Н.А. Супонева

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Когнитивные нарушения (КН) являются распространённым проявлением рассеянного склероза (РС), значимо влияющим на повседневную и профессиональную активность пациентов. Несмотря на развитие методик скрининговой оценки КН при РС, сохраняется недостаток данных об их распространённости в российской популяции.

Цель исследования – комплексная оценка когнитивных функций у пациентов с разными типами течения РС.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с РС, не имеющие иных возможных причин развития КН и заболеваний или состояний, затрудняющих тестирование. КН определяли с помощью батареи тестов Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis и теста Струпа как снижение показателей ниже среднего на 1,5 и более стандартных отклонения. Субъективную оценку КН проводили с помощью опросника Perceived Deficit Questionnaire, утомления – шкалы Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). Для сравнения использовали критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера, для оценки корреляций – критерий Спирмена.

Результаты. Обследованы 77 пациентов с РС (30 мужчин, возраст 40 [30; 48] лет, 47 – с ремиттирующим РС, 30 – с прогрессирующим РС). Частота КН у пациентов с ремиттирующим РС составила 23,4%, с прогрессирующим РС – 77%, при этом у пациентов с прогрессирующим РС статистически значимо чаще встречались мультидоменные КН. Наиболее часто регистрировались нарушения скорости обработки информации. Пациенты с ремиттирующим РС и КН были статистически значимо старше и имели большую длительность заболевания по сравнению с пациентами без КН. Субъективная выраженность КН статистически значимо коррелировала с показателями MFIS, но не с результатами тестирования.

Заключение. Показана достаточно высокая частота КН у пациентов с РС, при этом большая выраженность и вовлечение большего числа доменов наблюдались при прогрессирующем РС. Обнаружено отсутствие корреляции субъективной и объективной оценки КН, что может свидетельствовать о недооценке пациентами дефицита.

Ключевые слова: рассеянный склероз; когнитивные нарушения; утомление; батареи когнитивных тестов

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 1-7/23 от 25.01.2023).

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Восстановление и адаптация больных с повреждением нервной системы: современные возможности изучения механизмов, практико-ориентированные подходы» (номер государственной регистрации 122041800162-9).

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: alfijasabirowa@gmail.com. Забирова А.Х.

Для цитирования: Забирова А.Х., Бакулин И.С., Захарова М.Н., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А. Спектр когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):5–13.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1139>

Поступила 22.05.2024 / Принята в печать 18.07.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Spectrum of Cognitive Impairment in Patients with Multiple Sclerosis

Alfiia H. Zabirowa, Ilya S. Bakulin, Maria N. Zakharova, Elena V. Gnedovskaya, Natalia A. Suponeva

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cognitive impairment (CI) is a common manifestation of multiple sclerosis (MS), which significantly affects patients' daily life and professional activity. Despite the development of methods to screen MS patients for CI, data on its prevalence in the Russian population are still lacking.

Aim: to comprehensively assess cognitive functions in patients with different types of MS.

Materials and methods. The study included MS patients who did not have any other possible causes of CI and no diseases or conditions that confounded this assessment. CI was determined using the Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS) test battery and the Stroop test as a decrease in the scores below the mean by at least 1.5 standard deviations. CI was subjectively assessed using the Perceived Deficit Questionnaire; fatigue was subjectively assessed using the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). The Mann–Whitney test and Fisher's exact test were used for comparison, and the Spearman test was used to evaluate correlations.

Results. We evaluated 77 MS patients (30 men; age 40 [30; 48] years; 47 with relapsing-remitting MS, 30 with progressive MS). CI incidence was 23.4% in patients with relapsing-remitting MS and 77% in patients with progressive MS, while multi-domain CI was statistically significantly more common in patients with progressive MS. Impairment of processing speed was the most common. Patients with relapsing-remitting MS and CI were statistically significantly older and had longer disease duration than those without CI. There was a statistically significant correlation of subjective CI severity with MFIS scores but not with testing results.

Conclusion. CI incidence in MS patients was relatively high with greater severity and involvement of more domains in patients with progressive MS. No correlation was found between subjective and objective CI assessment results, which may suggest that patients underestimated their deficit.

Keywords: multiple sclerosis; cognitive impairment; fatigue; cognitive test batteries

Ethics approval. All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Research Center of Neurology (Protocol 1-7/23, dated 25 January 2023).

Source of funding. This study was performed as part of the “Rehabilitation and adaptation of patients with nervous system damage: current possibilities for studying mechanisms and practice-oriented approaches” study (state registration number 122041800162-9).

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: alfijasabirowa@gmail.com. Zabirowa A.H.

For citation: Zabirowa A.H., Bakulin I.S., Zakharova M.N., Gnedovskaya E.V., Suponeva N.A. Spectrum of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):5–13.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1139>

Received 22.05.2024 / Accepted 18.07.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся достаточно высокой распространённостью. В разных географических областях она оценивается на уровне от 2 до 165 случаев на 100 тыс. населения [1], в России – 50–80 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. В зависимости от типа течения, активности и длительности заболевания в его патогенезе преобладают механизмы нейровоспаления или дегенерации [4–6]. Несмотря на значительное развитие подходов к терапии РС и наблюдаемое смягчение течения заболевания, частота инвалидизации остаётся достаточно высокой [7, 8]. Преимущественно поражая пациентов молодого и среднего возраста, РС приводит к значимому

ухудшению их профессиональной и повседневной активности, а также снижению качества жизни [9].

Когнитивные нарушения (КН) являются достаточно сложным для диагностики проявлением РС, часто игнорируемым самими пациентами, в связи с чем их нередко относят к так называемым скрытым симптомам РС [10, 11]. В расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) оценка когнитивных функций ограничивается субъективным впечатлением оценивающего исследователя, поэтому КН зачастую не учитывают при определении активности заболевания, хотя их выявление может дополнительно увеличить чувствительность диагностики обострений [12]. КН также могут быть маркером более агрессивного течения заболевания [13].

К возможным механизмам развития КН у пациентов с РС относят как процессы демиелинизации, так и атрофию серого вещества. В частности, ряд исследователей предполагают, что развитие КН обусловлено «разобщением» нейронных сетей за счёт поражения белого вещества [14]. В патогенезе КН важную роль могут играть процессы атрофии серого вещества таламуса, базальных ядер, коры гиппокампа и некоторых участков коры больших полушарий, мозжечка [15, 16].

В последние годы всё больше внимания уделяется исследованию когнитивных функций с помощью специализированных шкал и опросников, включая инструменты для скрининговой оценки и расширенные батареи нейропсихологических тестов. К наиболее распространённым инструментам скрининговой оценки относят символично-цифровой тест (Symbol-Digit Modalities Test, SDMT) и его модификации, а также батарею краткой международной когнитивной оценки при РС (Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis, BICAMS), к более подробным – Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests in multiple sclerosis (BRB-N), Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS), Battery Evaluating Cognitive Functions in Multiple Sclerosis (BCcogSEP) и др. [17]. Разработаны ряд опросников для субъективной оценки когнитивных функций, например, нейропсихологический опросник при рассеянном склерозе (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire, MSNQ) [18] и опросник воспринимаемого дефицита (Perceived Deficit Questionnaire, PDQ). Предполагается, что инструменты для скрининга могут быть использованы у всех пациентов для оценки наличия КН и динамики изменения показателей, в то время как расширенные шкалы целесообразно использовать у избранных групп пациентов, в частности, имеющих жалобы на ухудшение когнитивных функций, или при выявлении КН с помощью скрининговых инструментов [19].

Как общая частота КН, так и их фенотип зависят от типа течения РС. Так, для ремиттирующего РС (РРС) более характерны лёгкие однодоменные КН с нарушением таких функций, как вербальная память или семантическая беглость. При прогрессирующем РС (ПРС) чаще регистрируются мультидоменные КН или выраженные нарушения внимания и регуляторных (исполнительных) функций [20]. Однако данные относительно частоты КН в разных доменах в зависимости от типа течения РС остаются противоречивыми [21].

Цель исследования – всесторонняя оценка когнитивных функций у пациентов с различными типами течения РС.

Материалы и методы

В кросс-секционное исследование включены пациенты с РС, проходившие стационарное лечение в Научном центре неврологии (Москва, Россия) в 2021–2024 гг. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 1-7/23 от 25.01.2023) и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Критерии включения пациентов в исследование:

- добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст более 18 лет;
- диагноз РС, подтверждённый в соответствии с критериями McDonald, 2017.

Критерии невключения в исследование:

- диагностированные заболевания и состояния, способные приводить к КН (сопутствующие неврологические заболевания, приводящие к ухудшению когнитивных функций, клинически выраженная депрессия; использование лекарственных препаратов с известным влиянием на когнитивные функции; злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами);
- диагностированные заболевания и состояния, способные затруднять выполнение когнитивных тестов (некорректируемые нарушения зрения и слуха, выраженные дизартрия, тремор в доминирующей руке, парез в доминирующей руке со снижением мышечной силы в до 2 баллов по Шкале оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований (MRC Weakness Scale) и ниже);
- диагностированная тяжёлая соматическая или неврологическая коморбидная патология.

Наличие обострения заболевания (клинических проявлений или активности по данным МРТ с введением контрастного вещества) не являлось критерием невключения в исследование.

После подписания информированного согласия у всех пациентов проводились сбор демографических данных, общего и медицинского анамнеза, оценка выраженности неврологического дефицита с помощью шкалы EDSS, оценка выраженности депрессии с помощью соответствующей подшкалы Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Для оценки выраженности субъективных когнитивных нарушений пациенты заполняли опросник PDQ; для оценки утомления использовали русскоязычную версию Модифицированной шкалы влияния утомления (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) [22]. Объективное определение КН проводили с помощью русскоязычной версии батареи тестов BICAMS [23], включающей следующие тесты [24, 25]:

- *SDMT*, оценивающий скорость обработки информации. В данном тесте испытуемым необходимо в течение ограниченного времени (90 с) как можно быстрее сопоставлять геометрические фигуры с одной из 9 цифр в соответствии с приведённым в задании ключом. Суммарный балл рассчитывается как общее количество верно названных цифр. Во избежание влияния пареза в руке на скорость выполнения задания используется устная версия данного теста, когда испытуемый называет цифры вслух, а исследователь записывает их под соответствующими символами.
- *Калифорнийский тест вербального обучения – версия II (CVLT-II, Californian Verbal Learning Test – Second Edition)* – тест, оценивающий кратковременную вербальную память и научение. В батарее BICAMS используются первые 5 попыток, тестирующих непосредственное воспроизведение. В данном тесте иссле-

дователь читает вслух список из 16 слов, относящихся к 4 семантическим группам, которые испытуемому необходимо запомнить и воспроизвести непосредственно после предъявления в любом порядке. Предъявление повторяется 5 раз, в качестве финальной оценки используется суммарное количество правильно воспроизведённых слов за все 5 попыток.

- *Краткий тест визуально-пространственной памяти (пересмотренная версия) BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test – Revised)* – тест на невербальную зрительную память и научение. Как и в случае с CVLT-II, оцениваются только попытки, тестирующее непосредственное воспроизведение. Испытуемым предъявляется рисунок, состоящий из 6 геометрических фигур, который они изучают в течение 10 с; затем необходимо по памяти нарисовать как можно больше запомненных фигур, при этом необходимо расположить их в правильной последовательности. Рисунок предъявляется 3 раза, при этом в каждой попытке оценивается точность воспроизведения как формы фигуры (1 балл), так и её положения (1 балл). Общая оценка включает суммарный балл за 3 попытки.

Учитывая, что у пациентов с ПРС часто наблюдается нарушение регуляторных функций, для оценки ингибирования батарею BICAMS дополнили русскоязычной вербальной версией *теста Струпа*. Тест состоит из 3 частей: в первой из них испытуемый читает последовательность названий цветов (красный, синий, жёлтый и зелёный), напечатанную чёрным цветом; во второй части испытуемому предъявляется последовательность шестиугольников, раскрашенных в те же цвета, при этом испытуемый называет цвет фигур. В третьей части испытуемому предъявляется последовательность названий цветов, напечатанных шрифтом разного цвета, при этом цвет букв не всегда совпадает со значением слова. В данной части испытуемому необходимо называть цвет букв, игнорируя написанное слово. Для оценки регуляторных функций используется только третья часть теста, при этом суммируется количество правильных ответов за 45 с [26].

В настоящем исследовании пациентами с КН считались пациенты, у которых результаты как минимум одного когнитивного теста из батареи BICAMS или теста Струпа отличались не менее чем на 1,5 стандартных отклонения от средних нормативных значений [25, 26]. Данные пороговые значения обладают наиболее высокой чувствительностью и достаточно высокой специфичностью [26]. Соответственно, нарушением скорости обработки информации считалось снижение баллов по шкале SDMT до 44 баллов и менее (чувствительность 0,95; специфичность 0,848), нарушением вербальной памяти – снижение по шкале CVLT-II до 39 баллов и ниже (чувствительность 0,93; специфичность 0,875), нарушением пространственной памяти – снижение по шкале BVMT-R до 17 баллов и менее (чувствительность 0,946; специфичность 0,933) [25]. Для теста Струпа в качестве пороговых значений использовано 30 баллов и ниже в соответствии с нормативными данными [26].

Для получения данных описательной статистики использовали пакет программ «IBM SPSS Statistics v. 27». Поскольку

ку распределения результатов были отличны от нормального (критерий Шапиро–Уилка; $p < 0,05$), для анализа использованы методы непараметрической статистики. Для сравнения показателей когнитивного тестирования и данных опросников между группами был использован критерий Манна–Уитни, различия частот КН оценивали с помощью точного критерия Фишера; оценка корреляций проводилась с помощью коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считались различия с $p < 0,05$. Коррекция на множественные сравнения проводилась с помощью поправки Бонферрони.

Результаты

В исследование были включены 77 пациентов с РС (30 мужчин, возраст 40 [30;48] лет (здесь и далее данные представлены в виде Me [Q₁; Q₃]); из них 47 пациентов с РРС и 30 пациентов с ПРС (26 – с вторично-прогрессирующим РС, 4 – с первично-прогрессирующим РС). Клинико-демографические данные пациентов, а также результаты когнитивного тестирования приведены в табл. 1.

По результатам анализа КН наблюдались у 11 (23,4%) пациентов с РРС, из них у 7 отмечались однодоменные нарушения, по 2 пациента имели нарушения в 2 и 3 из оцениваемых доменов соответственно. Следует отметить, что пациенты с РРС и мультидоменными нарушениями были в обострении заболевания на момент включения, не принимали ПИТРС, при этом у пациентов с нарушениями в 3 доменах длительность заболевания составляла более 7 лет. Среди пациентов с ПРС КН отмечались у 23 (77%) пациентов, при этом у 9 отмечались однодоменные КН; у 6 – КН в 2 доменах; у 5 – в 3; у 3 – в 4. Общая частота КН и частота мультидоменных КН у пациентов с ПРС были статистически значимо выше по сравнению с пациентами с РРС (точный критерий Фишера, $p < 0,001$), в то время как для однодоменных нарушений статистически значимых различий по частоте не обнаружено (табл. 1).

Группы пациентов с РРС и ПРС не имели статистически значимых различий по полу, уровню образования, однако отличались по возрасту и тяжести заболевания (критерий Манна–Уитни, $p < 0,001$), а также частоте приёма ПИТРС (точный критерий Фишера, $p < 0,05$; табл. 1). При сравнении групп пациентов с РРС и ПРС статистически значимые различия обнаружены для показателей тестов SDMT, CVLT-II, BVMT-R, теста Струпа, а также MFIS, в то время как для опросника PDQ и подшкалы оценки когнитивного утомления статистически значимых различий не показано. После введения поправки Бонферрони на множественные сравнения статистически значимыми остались все различия, кроме показателей теста BVMT-R. При сравнении частот КН в разных доменах также показаны статистически значимые различия для тестов SDMT, CVLT-II и теста Струпа (точный критерий Фишера, $p < 0,05$).

Учитывая статистически значимые различия между группами с РРС и ПРС по возрасту, длительности и тяжести заболевания, мы дополнительно проанализировали зависимость показателей когнитивного тестирования от данных параметров с помощью непараметрического

Таблица 1. Характеристика пациентов с РРС и ПРС

Table 1. Characteristics of RRMS and PMS patients

Показатель Parameter	PPC RRMS (n = 47)	ПРС PMS (n = 30)	p_{unc}	p_{corr}	
Пол (М : Ж) Gender (M : F)	14 : 33	16 : 14	0,055		
Возраст Age	34 [27; 42]	47 [40; 58]	< 0,001		
Высшее образование Higher education	27	18	1,0		
Длительность заболевания, мес Disease duration, months	22 [9; 60]	156 [75; 204]	< 0,001		
Обострение Relapse	45	14	–		
EDSS	3 [2,5; 3,5]	6 [4,5; 6,0]	< 0,001		
Приём ПИТРС (да : нет) DMT use (yes : no)	11 : 36	15 : 14	0,014		
SDMT	результаты теста test results	52 [49,00; 58,00]	38 [31,00; 46,75]	< 0,001	< 0,001
	количество пациентов с КН number of patients with CI	7	20	< 0,001	< 0,001
CVLT-II	результаты теста test results	55 [50,25; 61,00]	45 [38,25; 50,75]	< 0,001	< 0,001
	количество пациентов с КН number of patients with CI	2	9	0,003	0,015
BVMТ-R	результаты теста test results	25 [21,50; 28,50]	23 [15,75; 26,00]	0,022	0,11
	количество пациентов с КН number of patients with CI	7	9	0,15	0,6
Тест Струпа Stroop test	результаты теста test results	43 [38,50; 49,50]	34 [26,25; 39,75]	< 0,001	< 0,001
	количество пациентов с КН number of patients with CI	1	10	< 0,001	< 0,001
Количество пациентов с КН Number of patients with CI	общее total	11	23	< 0,001	< 0,001
	однодоменные КН single-domain CI	7	9	0,15	0,6
	КН ≥ 2 доменов CI in ≥ 2 domains	4	14	< 0,001	< 0,001
PDQ	17 [10; 29]	26 [15; 34]	0,311	1,0	
MFIS	общий балл total score	27 [7,0; 45,0]	80 [61,5; 104,5]	0,002	0,01
	подшкала «Когнитивная функция» cognitive function subscale	12 [5,75; 17,00]	15 [7,25; 21,25]	0,475	1,0

Примечание. p_{unc} — уровень значимости без коррекции; p_{corr} — уровень значимости с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. ПИТРС — препараты, изменяющие течение РС.

Note. p_{unc} , significance level without correction; p_{corr} , significance level with Bonferroni correction for multiple comparisons. DMTs, disease-modifying therapies.

коэффициента Спирмена. Средняя отрицательная статистически значимая корреляция с возрастом показана только для теста SDMT, с длительностью заболевания — для тестов SDMT и CVLT-II, с тяжестью по EDSS — для тестов SDMT, CVLT-II и теста Струпа (табл. 2).

Дополнительно были проанализированы различия показателей когнитивного тестирования и опросников у пациентов, принимающих и не принимающих ПИТРС

на момент включения в исследование. Статистически значимых различий не обнаружено как для показателей исследованных тестов, так и для субъективной выраженности КН и показателей утомляемости в общей группе пациентов и при отдельном анализе.

Проанализированы различия между пациентами, имеющими и не имеющими КН, отдельно для групп пациентов с РРС и ПРС по возрасту, длительности и тяжести

Таблица 2. Корреляции показателей тестирования и опросников
Table 2. Correlations between test parameters and questionnaires

Показатель Parameter		Возраст Age	Длительность Duration	EDSS	PDQ	MFIS	MFIS _{cogn}
SDMT	ρ	-0,402	-0,554	-0,618	-0,087	-0,270	-0,111
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,459	0,020	0,911
CVLT-II	ρ	-0,272	-0,471	-0,509	-0,225	-0,371	-0,257
	p	0,017	< 0,001	< 0,001	0,054	0,001	0,027
BVMТ-R	ρ	-0,339	-0,334	-0,260	-0,092	-0,200	-0,077
	p	0,003	0,003	0,023	0,437	0,087	0,514
Тест Струпа Stroop test	ρ	-0,286	-0,255	-0,544	-0,149	-0,278	-0,193
	p	0,012	0,026	< 0,001	0,204	0,017	0,099
PDQ	ρ	0,002	0,097	0,198	–	0,726	0,828
	p	0,985	0,415	0,091	–	< 0,001	< 0,001

Примечание. p — уровень значимости; ρ — коэффициент корреляции Спирмена. MFIS_{cogn} — Modified Fatigue Impact Scale — Cognitive Subscale.
Note. p , significance level; ρ , Spearman correlation coefficient. MFIS_{cogn}, Modified Fatigue Impact Scale, Cognitive Subscale.

заболевания. Пациенты с РРС и КН были статистически значимо старше пациентов с РРС без КН (критерий Манна–Уитни, $p = 0,010$), а также имели большую тяжесть заболевания ($p = 0,043$), в то время как по длительности заболевания статистически значимых различий не обнаружено. Между пациентами с РРС статистически значимых различий по возрасту, длительности и тяжести заболевания не выявлено.

Дополнительно проанализирована корреляция субъективной выраженности КН с показателями когнитивного тестирования и шкалы утомления (общего показателя и подшкалы когнитивного утомления). При анализе связи показателей когнитивного тестирования с суммарным баллом опросника PDQ статистически значимых корреляций не было. Оценка утомления (общего и когнитивного), напротив, имела статистически значимую сильную корреляцию с субъективной выраженностью КН по данным опросника PDQ. Кроме того, мы оценили связь общей тяжести утомления и подшкалы когнитивного утомления с показателями когнитивного тестирования. При этом показана только умеренная статистически значимая отрицательная корреляция между общим баллом шкалы утомления и результатами теста CVLT-II (табл. 2).

Обсуждение

КН наблюдаются примерно у четверти пациентов с РРС, в то время как при ПРС их частота является значительно более высокой — 77%. Тяжесть КН также выше у пациентов с РРС, однако она может частично объясняться старшим возрастом и длительностью заболевания у пациентов данной группы. Спектр КН различен: в то время как для РРС характерны однодоменные КН,

чаще всего проявляющиеся снижением скорости обработки информации или зрительно-пространственной памяти, при ПРС чаще отмечаются мультидоменные КН. При ПРС также преимущественно отмечается снижение скорости обработки информации, нарушения в остальных доменах встречаются несколько реже и имеют схожую частоту. Для субъективной оценки КН и утомления не показано статистически значимой корреляции с показателями когнитивного тестирования независимо от типа течения РС.

Полученная в нашем исследовании частота КН у пациентов с РРС (23,4%) согласуется с данными некоторых исследований [27, 28]. Другими исследовательскими группами, напротив, показана более высокая частота КН — 30–45% [29–31]. Отдельно следует отметить, что в нашем исследовании среди пациентов с РРС преобладали пациенты с обострением заболевания, в то время как в ряде исследований со сходной или более высокой частотой КН при РРС включались пациенты в ремиссии [27, 30, 31], а в других данные относительно активности заболевания отсутствовали [28, 29]. Поскольку показано, что для пациентов в обострении характерна большая выраженность КН [32, 33], данное несоответствие нуждается в дальнейшем изучении.

Частота КН у пациентов с РРС в нашем исследовании в целом сходна с данными литературы [21, 31]. Различия спектра КН у пациентов с РРС и ПРС также согласуются с полученными ранее данными, обобщёнными в обзоре В. Brochet и соавт. [21]. Более высокая частота однодоменных КН у пациентов с РРС и мультидоменных КН у пациентов с ПРС также сходна с результатами крупного исследования Е. De Meo и соавт. [20], где у пациентов

с ранним РРС чаще всего отмечались лёгкие однодоменные нарушения вербальной памяти/семантической беглости. В нашей же группе наиболее распространёнными среди однодоменных КН были нарушения скорости обработки информации. С другой стороны, наиболее высокая частота ухудшения скорости обработки информации в нашем исследовании согласуется с предложенной ранее моделью нарушений когнитивных функций, согласно которой наиболее ранними КН являются нарушения скорости обработки информации, затем следует ухудшение зрительно-пространственного обучения, вербального обучения, рабочей памяти/внимания и регуляторных функций [34].

Связь КН с возрастом пациента, тяжестью и длительностью заболевания, установленная нами, также была показана в предыдущих работах [21, 31, 35]. Данные относительно того, является ли тип течения независимым фактором риска КН или же больший вклад в различия вносят возраст пациента и тяжесть заболевания, остаются противоречивыми [29, 31]. Несмотря на то что улучшение показателей когнитивной функции при приёме ПИТРС показано в метаанализе N.C. Landmeuеги соавт. [36], нам не удалось обнаружить статистически значимых различий между пациентами, принимающими и не принимающими ПИТРС. Это может быть обусловлено высокой долей пациентов с ранним РРС, у которых терапия ПИТРС была начата недавно.

Как и в предыдущих исследованиях, нам не удалось обнаружить статистически значимой корреляции субъективной выраженности КН с результатами объективного тестирования [37]. Ранее было показано, что на выраженность субъективных КН в большей степени влияют депрессия и утомление [38], что согласуется с полученными нами результатами. Статистически значимая умеренная корреляция общего показателя утомления с результатами теста CVLT-II на вербальную память сходна с результатами исследования, показавшего связь показателей батареи ВІСАМС и субъективной выраженности утомления, в котором наиболее значимо утомление влияло на показатели теста CVLT-II [39]. Как и в другом недавнем исследовании, нами установлена корреляция когнитивного утомления с субъективными КН, но не данными объективного тестирования [40].

К ограничениям текущего исследования можно отнести малый размер выборки и достаточно высокую гетерогенность пациентов, однако полученные результаты достоверно вы-

являют частоту КН в реальной клинической практике при оценке с помощью стандартизированных скрининговых инструментов. Кроме того, в качестве важного ограничения исследования может рассматриваться использование единых пороговых нормативных значений для определения КН, в связи с чем в будущих исследованиях может быть целесообразной оценка надёжности определения КН при использовании других нормативных значений, полученных на русскоязычной популяции, например, основанных на регрессии норм. Наконец, информативным в дальнейших исследованиях представляются изучение динамики КН в зависимости от активности заболевания и оценка иных когнитивных доменов, а также сравнение групп пациентов с доброкачественным и высокоактивным РС.

Таким образом, в проведённом исследовании впервые дана комплексная оценка распространённости КН у пациентов с разными типами течения РС и разной активностью заболевания с помощью стандартизированной русскоязычной версии батареи тестов ВІСАМС и теста Струпа. Дополнительно оценены клинико-демографические различия между пациентами с КН и сохранными когнитивными функциями. Впервые на русскоязычной популяции проанализирована связь субъективной выраженности КН как с показателями когнитивного тестирования, так и с выраженностью утомления у данной группы пациентов.

Заключение

При оценке когнитивной функции у пациентов с разными типами течения РС с использованием стандартизированных батарей тестов показано, что КН являются достаточно распространённым симптомом при разных типах течения РС, при этом наиболее часто нарушаемой функцией является скорость обработки информации. КН ассоциированы как с клинико-демографическими особенностями пациентов (возраст, тяжесть и длительность заболевания), так и с его типом течения, и для РРС характерны более высокая тяжесть КН и поражение нескольких когнитивных доменов. Также подтверждено отсутствие значимой корреляции субъективных КН с показателями тестирования, что свидетельствует о недооценке своего дефицита пациентами. Таким образом, КН являются достаточно частым проявлением РС, и для их выявления необходимо активное использование стандартизированных батарей тестов для объективной оценки КН в клинической практике.

Список источников / References

1. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269–285. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5
2. Ласков В.Б., Логачева Е.А., Третьякова Е.Е., Гриднев М.А. Клинико-эпидемиологические особенности больных рассеянным склерозом в Курской области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):55–60. Laskov V.B., Logacheva E.A., Tretyakova E.E., Gridnev M.A. Clinical and epidemiological features of patients with multiple sclerosis in the Kursk Region. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):55–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-55-60

3. Смагина И.В., Ельчанинова Е.Ю., Ельчанинова С.А. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(2-2): 7–11. Smagina I.V., Elchaninova E.Yu., Elchaninova S.A. Multiple sclerosis in the Altai region of Russia: a prospective epidemiological study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(2-2):7–11. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2019119227
4. Захарова М.Н., Абрамова А.А., Аскарова Л.Ш. и др. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения. Практическое руководство для врачей. М.; 2018.

- Zakharova M.N., Abramova A.A., Askarova L.Sh. et al. Multiple sclerosis: questions of diagnostics and treatment. Moscow; 2018. (In Russ.)
5. Milo R., Korczyn A.D., Manouchehri N., Stüve O. The temporal and causal relationship between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2020;26(8):876–886. DOI: 10.1177/1352458519886943
6. Kuhlmann T., Moccia M., Coetzee T. et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):78–88. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00289-7
7. Koch-Henriksen N., Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2021;17(11):676–688. DOI: 10.1038/s41582-021-00556-y
8. Ward M., Goldman M.D. Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2022;28(4):988–1005. DOI: 10.1212/CON.0000000000001136
9. Pashazadeh Kan F., Hoseinipalangi Z., Ahmadi N. et al. Global, regional and national quality of life in patients with multiple sclerosis: a global systematic review and meta-analysis. *BMJ Support. Palliat. Care.* 2022;12(2):158–166. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002604
10. Penner I.K. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. *Acta Neurol. Scand.* 2016;134 Suppl 200:19–23. DOI: 10.1111/ane.12651
11. Lakin L., Davis B.E., Binns C.C. et al. Comprehensive approach to management of multiple sclerosis: addressing invisible symptoms – a narrative review. *Neurol. Ther.* 2021;10(1):75–98. DOI: 10.1007/s40120-021-00239-2
12. Morrow S.A., Conway D., Fuchs T. et al. Quantifying cognition and fatigue to enhance the sensitivity of the EDSS during relapses. *Mult. Scler.* 2021;27(7):1077–1087. DOI: 10.1177/1352458520973618
13. Moccia M., Lanzillo R., Palladino R. et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult. Scler.* 2016;22(5):659–667. DOI: 10.1177/1352458515599075
14. Zhang J., Cortese R., De Stefano N., Giorgio A. Structural and functional connectivity substrates of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2021;12:671894. DOI: 10.3389/fneur.2021.671894
15. Dekker L., Schoonheim M.M., Venkatraghavan V. et al. The sequence of structural, functional and cognitive changes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2021;29:102550. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102550
16. Lommers E., Guillemin C., Reuter G. et al. Voxel-Based quantitative MRI reveals spatial patterns of grey matter alteration in multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 2021;42(4):1003–1012. DOI: 10.1002/hbm.25274
17. Ruet A., Brochet B. Cognitive assessment in patients with multiple sclerosis: from neuropsychological batteries to ecological tools. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020;63(2):154–158. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.01.006
18. Benedict R.H., Cox D., Thompson L.L. et al. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2004;10(6):675–678. DOI: 10.1191/1352458504ms1098oa
19. Kalb R., Beier M., Benedict R.H. et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult. Scler.* 2018;24(13):1665–1680. DOI: 10.1177/1352458518803785
20. De Meo E., Portaccio E., Giorgio A. et al. Identifying the distinct cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(4):414–425. DOI: 10.1001/jamaneuro.2020.4920
21. Brochet B., Clavelou P., Defer G. et al. Cognitive impairment in secondary progressive multiple sclerosis: effect of disease duration, age, and progressive phenotype. *Brain Sci.* 2022;12(2):183. DOI: 10.3390/brainsci12020183
22. Gavrillov Y.V., Shkilnyuk G.G., Valko P.O. et al. Validation of the Russian version of the fatigue impact scale and fatigue severity scale in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 2018;138(5):408–416. DOI: 10.1111/ane.12993
23. Evdoshenko E., Laskova K., Shumilina M. et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in the Russian Population. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2022;28(5):503–510. DOI: 10.1017/S1355617721000722
24. Langdon D.W., Amato M.P., Boringa J. et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult. Scler.* 2012;18(6):891–898. DOI: 10.1177/1352458511431076
25. Beier M., Gromisch E.S., Hughes A.J. et al. Proposed cut scores for tests of the Brief International Cognitive Assessment of Multiple Sclerosis (BICAMS). *J. Neurol. Sci.* 2017;381:110–116. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.019
26. Morrow S.A. Normative data for the Stroop color word test for a North American population. *Can. J. Neurol. Sci.* 2013;40(6):842–847. DOI: 10.1017/s0317167100015997
27. Eijlers A.J.C., van Geest Q., Dekker I. et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain.* 2018;141(9):2605–2618. DOI: 10.1093/brain/awy202
28. Renner A., Baetge S.J., Filser M. et al. Characterizing cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: a large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *J. Neuropsychol.* 2020;14(3):347–369. DOI: 10.1111/jnp.12202
29. Planche V., Gibelin M., Cregut D. et al. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2016;23(2):282–289. DOI: 10.1111/ene.12715
30. Dackovic J., Pekmezovic T., Mesaros S. et al. The Rao's Brief Repeatable Battery in the study of cognition in different multiple sclerosis phenotypes: application of normative data in a Serbian population. *Neurol. Sci.* 2016;37(9):1475–1481. DOI: 10.1007/s10072-016-2610-1
31. Ruano L., Portaccio E., Goretti B. et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult. Scler.* 2017;23(9):1258–1267. DOI: 10.1177/1352458516674367
32. Giedraitiene N., Kaubrys G., Kizlaitiene R. Cognition during and after multiple sclerosis relapse as assessed with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Sci. Rep.* 2018;8(1):8169. DOI: 10.1038/s41598-018-26449-7
33. Benedict R.H., Pol J., Yasin F. et al. Recovery of cognitive function after relapse in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2021;27(1):71–78. DOI: 10.1177/1352458519898108
34. Wojcik C., Fuchs T.A., Tran H. et al. Staging and stratifying cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2022;28(3):463–471. DOI: 10.1177/13524585211011390
35. Amato M.P., Prestipino E., Bellinva A. et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: an exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors. *PLoS One.* 2019;14(10):e0222929. DOI: 10.1371/journal.pone.0222929
36. Landmeyer N.C., Bürkner P.C., Wiendl H. et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology.* 2020;94(22):e2373–e2383. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009522
37. Merlo D., Kalincik T., Zhu C. et al. Subjective versus objective performance in people with multiple sclerosis using the MSReactor computerised cognitive tests. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;58:103393. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103393
38. Davenport L., Cogley C., Monaghan R. et al. Investigating the association of mood and fatigue with objective and subjective cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neuropsychol.* 2022;16(3):537–554. DOI: 10.1111/jnp.12283
39. Bellew D., Davenport L., Monaghan R. et al. Interpreting the clinical importance of the relationship between subjective fatigue and cognitive impairment in multiple sclerosis (MS): how BICAMS performance is affected by MS-related fatigue. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;67:104161. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104161
40. Thomas G.A., Riegler K.E., Bradson M.L. et al. Subjective report, objective neurocognitive performance, and "invisible symptoms" in multiple sclerosis. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2023;38(2):169–181. DOI: 10.1093/arclin/acac086

Информация об авторах

Забирова Альфия Ходжаевна – лаборант-исследователь группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

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

Гнедовская Елена Владимировна – д-р мед. наук, г. н. с., рук. 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

Гнедовская Елена Владимировна – д-р мед. наук, в. н. с., зам. директора по научно-организационной работе Научного центра неврологии, директор Института медицинского образования и профессионального развития Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

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

Вклад авторов: *Забирова А.Х.* – создание концепции исследования, разработка методологии, проведение исследования, курирование и анализ данных, подготовка черновика статьи, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи; *Бакулин И.С.* – создание концепции исследования, разработка методологии, проведение исследования, анализ данных, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи; *Захарова М.Н.* – создание концепции исследования, разработка методологии, анализ данных, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи; *Гнедовская Е.В.* – создание концепции исследования, руководство научно-исследовательской работой, анализ данных, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи; *Супонева Н.А.* – создание концепции исследования, разработка методологии, руководство научно-исследовательской работой, анализ данных, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Information about the authors

Alfia H. Zabirowa – research assistant, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

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

Maria N. Zakharova – Dr. Sci. (Med.), principal researcher, Head, 6th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

Elena V. Gnedovskaya – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Deputy director for research, organizational work, Head, Institute of Medical Education and Professional Development, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

Natalia A. Suponeva – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Author contribution: *Zabirowa A.H.* – conceptualization, methodology, investigation, data curation and analysis, writing – original draft, writing – review and editing; *Bakulin I.S.* – conceptualization, methodology, investigation, data analysis, writing – review and editing; *Zakharova M.N.* – conceptualization, methodology, data analysis, writing – review and editing; *Gnedovskaya E.V.* – conceptualization, supervision, data analysis, writing – review and editing; *Suponeva N.A.* – conceptualization, methodology, supervision, data analysis, writing – review and editing.



Клинико-нейровизуализационные паттерны нарушений мозгового кровообращения на фоне гематологической патологии (Rh-негативных миелопролиферативных новообразований)

М.М. Танащян¹, П.И. Кузнецова¹, А.А. Раскуражев¹, А.Л. Меликян², И.Н. Суборцева², А.А. Шабалина¹, С.Н. Морозова¹

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия;

²Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) – редкая патология крови, характеризующаяся панцитозом и тромбгеморрагическими осложнениями.

Цель статьи – описание клинико-нейровизуализационных паттернов изменений вещества мозга у пациентов с МПН.

Материалы и методы. В исследование были включены 152 пациента с установленным диагнозом МПН (согласно критериям ВОЗ 2008, 2016 гг.). Проводились клинико-неврологический осмотр, лабораторное обследование, магнитно-резонансная томография головного мозга.

Результаты. У пациентов с истинной полицитемией и первичным миелофиброзом нейровизуализационные паттерны представлены небольшими (до 1,5 см) постинфарктными изменениями в стволе, мозжечке, области коры в зонах смежного кровоснабжения после нарушения мозгового кровообращения по типу гемореологической микроокклюзии. У пациентов с эссенциальной тромбоцитемией нейровизуализационная картина чаще представлена массивными постинфарктными изменениями вещества мозга корково-подкорковой локализации на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий головы, вероятно, по типу атеротромбоза. Инсульт предшествовал постановке гематологического диагноза в 30% случаев при истинной полицитемии, в 40% – при эссенциальной тромбоцитемии, в 25% – при первичном миелофиброзе.

Ключевые слова: заболевания крови; миелопролиферативные новообразования/заболевания; тромбоз; инсульт; магнитно-резонансная томография головного мозга

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 11/14 от 19.11.2014).

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

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: kuznetsova@neurology.ru. Кузнецова П.И.

Для цитирования: Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Морозова С.Н. Клинико-нейровизуализационные паттерны нарушения мозгового кровообращения на фоне гематологической патологии (Rh-негативных миелопролиферативных новообразований). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):14–25.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1164>

Поступила 09.07.2024 / Принята в печать 01.08.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Clinical and Neuroimaging Patterns of Ischemic Stroke in Ph-negative Myeloproliferative Neoplasms

Marine M. Tanashyan¹, Polina I. Kuznetsova¹, Anton A. Raskurazhev¹, Anait L. Melikyan², Irina N. Subortseva²,
Alla A. Shabalina¹, Sofia N. Morozova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) are a rare blood disorder characterized by pancytosis and thrombohemorrhagic complications.

The **aim** of this article is to describe clinical and neuroimaging patterns of brain changes in patients with MPN.

Materials and methods. The study included 152 patients with an established diagnosis of MPN (according to WHO criteria 2008, 2016). A clinical and neurological examination, laboratory tests, and magnetic resonance imaging of the brain were performed.

Results. In patients with polycythemia vera and primary myelofibrosis, neuroimaging patterns are represented by small (up to 1.5 cm) post-infarction lesions in the brainstem, cerebellum, and cortex in adjacent perfusion territories after hemorheological microocclusive stroke. In patients with essential thrombocythemia, the neuroimaging pattern is more often represented by massive post-infarction changes in cortical-subcortical brain tissue with atherosclerotic lesions of the major head arteries, which appear to be atherothrombotic. Stroke preceded hematologic diagnosis in 30% of polycythemia vera cases, 40% of essential thrombocythemia cases, and 25% of primary myelofibrosis cases.

Keywords: blood disorders; myeloproliferative neoplasms/diseases; thrombosis; stroke; magnetic resonance imaging of the brain

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. 11/14, dated November 19, 2014).

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: kuznetsova@neurology.ru. Kuznetsova P.I.

For citation: Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shabalina A.A., Morozova S.N. Clinical and neuroimaging patterns of ischemic stroke in Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):14–25.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1164>

Received 09.07.2024 / Accepted 01.08.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Ph-негативные миелолиферативные новообразования/заболевания (МПН/МПЗ), включают 3 наиболее распространённые нозологические формы: истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Частота встречаемости при ИП составляет 0,5–4,0 случая на 100 000 человек/лет, при ЭТ – 1,1–2,0, при ПМФ – 0,3–2,0 [1]. Этиология МПЗ остается неясной, ведущей гипотезой является воздействие факторов окружающей среды. Ключевым компонентом в реализации МПН является появление одной из драйверных мутаций в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR*. Несмотря на различные клинические проявления, эти заболевания связаны морфологическим сходством и склонностью к различным тромбгеморрагическим осложнениям и лейкозной трансформации [2].

Прогноз течения заболевания вариативен, зависит от локализации и степени тромботического события. Одним из существенных следствий МПН является тромбоз церебральных артерий с формированием инфаркта в веществе головного мозга, последствия которого могут значительно ограничить ожидаемую продолжительность и качество жизни.

Целью данного исследования является описание клинико-нейровизуализационных паттернов изменений вещества мозга у пациентов с МПН/МПЗ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Научного центра неврологии и НМИЦ гематологии с ноября 2014 г. по апрель 2024 г. В исследование были включены 152 пациента

с установленным диагнозом МПН (согласно критериям ВОЗ 2008, 2016 гг.). Для верификации диагноза использовались данные клинического осмотра, общего анализа крови, трепанобиопсии, молекулярно-генетических исследований, включая определение мутаций в генах *JAK2* (*V617F*), *MPL*, *CALR*, *BCR/ABL1* (на базе НМИЦ гематологии).

Критерии включения и исключения

Критерием включения являлся установленный диагноз одной из нозологических форм Ph-негативного МПН, подписанное информированное согласие, наличие постинфарктных изменений вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Критерием исключения являлись отсутствие согласия, отсутствие постинфарктных изменений в веществе головного мозга, наличие тяжёлой сопутствующей соматической патологии, противопоказания к проведению МРТ (например, кардиостимуляторы).

Проводили подробный клинико-неврологический осмотр всех пациентов, а также лабораторное обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови (холестерин, триглицериды, липопротеины низкой и высокой плотности, глюкоза). Для уточнения наличия ишемического повреждения вещества головного мозга всем пациентам с МПН выполняли МРТ головного мозга с величиной магнитной индукции 3 Т («Magnetom Verio», «Siemens») в сагиттальной, коронарной и аксиальной плоскостях в режимах T2, T1, T2-FLAIR, ДВИ.

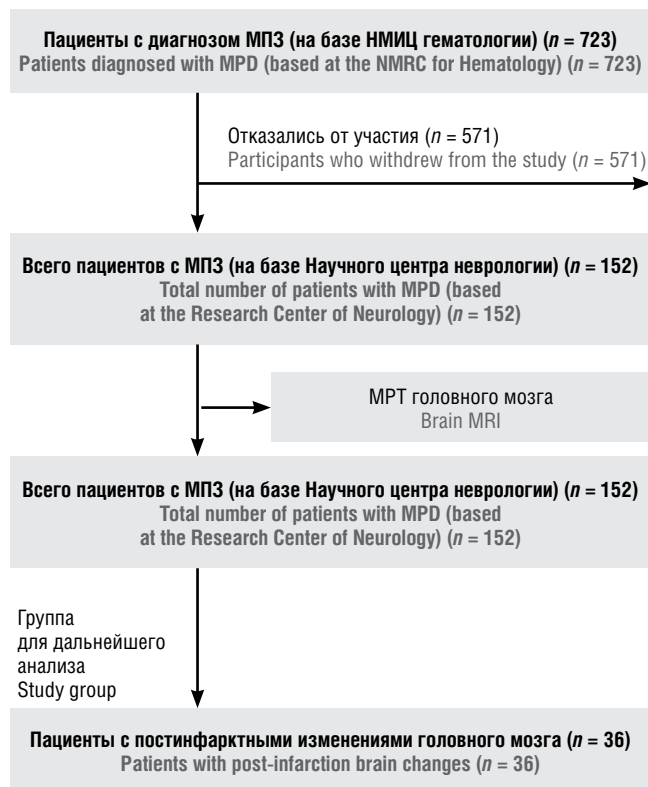


Рис. 1. Отбор пациентов для исследования.
Fig. 1. Patient selection.

Дизайн исследования

Кросс-секционное нерандомизированное одноцентровое интервенционное исследование.

Формирование выборки – сплошное включение наблюдений (после постановки диагноза пациентам предлагалось пройти дообследование в Научном центре неврологии), где после выполнения МРТ головного мозга была сформирована группа для дальнейшего анализа (рис. 1).

Статистический анализ

Анализ данных проводили в среде R-Studio (версия 2023.12.1, язык программирования R v. 4.2.1) с использованием подключаемых модулей tidyverse, finalfit, ggalluvial. Применяли непараметрические методы описательной статистики: в случае непрерывных величин данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей, в случае дискретных величин – в виде частоты. Взаимоотношения между группами категориальных переменных в исследуемой когорте пациентов с МПН визуализированы с помощью аллювиальных диаграмм (стиль диаграммы Сэнки), где каждая страта указывает на величину взаимосвязи (в данном случае – количество/частота пациентов в каждой категории). Сравнение 2 независимых групп проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, 3 независимых групп – критерия ANOVA, категориальных переменных – с помощью метода χ^2 . Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты были сопоставимы по возрасту, распределению основных факторов риска ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК). Основной схемой циторедуктивной терапии во всех группах был приём препаратов гидроксимочевины в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Значимые отличия по уровню гемоглобина, эритроцитов, мутации *V617F* в гене *JAK2* не оценивали в межгрупповом сравнении, так как нозологические формы МПЗ представляют собой гетерогенную группу, среди которой увеличение этих параметров является облигатным признаком только при ИП.

Для оценки возможных факторов, имеющих значение в реализации НМК у пациентов с МПЗ, были проанализированы данные молекулярно-генетических исследований в генах *JAK2*, *CALR*, сопутствующих заболеваний, предшествующих венозных тромбозов, показателей анализа крови, сердечно-сосудистых заболеваний, распространённости каротидного атеросклероза в зависимости от наличия НМК в целом по группе, постинфарктные изменения вещества мозга (табл. 1).

Статистически значимых различий между группами по наличию мутации в генах *JAK2* и *CALR*, распространённости венозных тромботических событий не получено. При рассмотрении групп в зависимости от проводимой специфической терапии и артериальной гипертензии также

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики обследованных пациентов

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the study patients

Показатель Parameter	Все пациенты All patients (n = 152)	С постинфарктными изменениями With post-infarction changes (n = 36)	Без постинфарктных изменений No post-infarction changes (n = 116)	p
Мужчины/женщины, n (%) Male/female, n (%)	52 (34)/100 (66)	23 (64)/13 (36)	29 (25)/87 (75)	< 0,010
Возраст, лет Me [Q ₁ ; Q ₃] Age, years, Me [Q ₁ ; Q ₃]	48 [36; 55]	52 [39; 57]	47 [35; 55]	0,080
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	51 (34)	14 (39)	37 (32)	0,565
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	9 (6)	3 (8)	6 (5)	0,765
Инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)	7 (5)	3 (8)	4 (3)	0,443
Венозные тромбозы в анамнезе, n (%) History of venous thrombosis, n (%)	19 (12,5)	8 (22)	11 (9)	0,083
JAK2 V617F, n (%)	117 (77)	27 (75)	90 (78)	0,924
CALR, n (%)	8 (5)	3 (8)	5 (4)	0,605
Циторедуктивная терапия, n (%) Cytoreductive therapy, n (%)	92 (гидроксимочевина hydroxyurea — 84; интерферон interferon — 8) (61%)	26 (72)	66 (гидроксимочевина hydroxyurea — 58) (57%)	0,147
Головная боль Headache	88 (58)	12 (33)	76 (66)	0,001
Каротидный атеросклероз Carotid atherosclerosis	51 (34)	18 (50)	33 (28)	0,028
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	141 [127; 157]	150 [136; 163]	140 [125; 153]	0,014
Эритроциты, × 10 ¹² Red blood cells, × 10 ¹²	4,8 [4,2; 5,5]	4,7 [4,2; 5,4]	4,9 [4,3; 5,5]	0,414
Лейкоциты, × 10 ⁹ White blood cells, × 10 ⁹	7,1 [5,7; 9,0]	7,3 [5,5; 8,9]	7,1 [5,7; 9,1]	0,764
Тромбоциты, × 10 ⁹ Platelets, × 10 ⁹	476 [308; 594]	429 [256; 546]	490 [324; 601]	0,099
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoprotein, mmol/L	1,95 [1,42; 2,36]	1,98 [1,40; 2,68]	1,89 [1,42; 2,29]	0,452

не обнаружено значимых различий. Инсульт чаще был ассоциирован с мужским полом. Частота распространённости цефалгического синдрома была выше в группе пациентов без постинфарктных изменений. Каротидный атеросклероз чаще встречался в группе с инсультом (50% vs 28%; $p = 0,0285$). Отмечались статистически значимые различия в уровне гемоглобина – у пациентов с инсультом показатели были выше (150 vs 140 г/л; $p = 0,014$); напротив, для количества тромбоцитов в группе с инсультом была выявлена тенденция к снижению (429 vs 490; $p = 0,099$).

Учитывая гетерогенность лабораторных показателей, в дальнейшем проводили анализ каждой нозологической формы МПЗ отдельно, включая клинические и нейровизуализационные характеристики НМК (табл. 2; рис. 2, 3).

Истинная полицитемия

Характерными клинико-нейровизуализационными признаками НМК при ИП являлись инфаркты корковой локализации в зонах смежного кровообращения, стволе, мозжечке, соответствовавшие перенесённым НМК по типу гемореологической микроокклюзии с частотой встречаемости 65%. При ретроспективной оценке клиническая картина была представлена неспецифическими жалобами на головокружение, иногда рвоту, общую слабость, в связи с чем пациенты думали в первую очередь о пищевом отравлении или, в случае отсутствия рвоты, об ухудшении течения основного гематологического заболевания, зачастую не обращаясь за медицинской помощью. В 40% случаев постинфарктные изменения в веществе головного мозга встречались в бассейне вер-

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с МПН с постинфарктными изменениями головного мозга
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of MPN patients with post-infarction brain changes

Показатель Parameter	ИП PV (n = 17)	ЭТ ЕТ (n = 15)	ПМФ PMF (n = 4)	p
Мужчины, n (%) Male, n (%)	14 (82)	6 (40)	3 (75)	0,04
Возраст, лет Me [Q ₁ ; Q ₃] Age, years, Me [Q ₁ ; Q ₃]	49 [43; 57]	51 [38; 58]	54 [48; 56]	0,995
Артериальная гипертония, n (%) Hypertension, n (%)	5 (29)	7 (47)	2 (50)	0,540
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	1 (6)	2 (13)	0 (0)	0,610
Инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)	3 (18)	0 (0)	0 (0)	0,160
Венозные тромбозы в анамнезе, n (%) History of venous thrombosis, n (%)	4 (24)	4 (27)	0 (0)	0,514
JAK2 V617F, n (%)	15 (88)	10 (67)	2 (50)	0,175
CALR, n (%)	0 (0)	2 (13)	1 (25)	0,174
Циторедуктивная терапия, n (%) Cytoreductive therapy, n (%)	12 (71)	11 (73)	3 (75)	0,976
Головная боль Headache	5 (29)	5 (33)	2 (50)	0,734
Каротидный атеросклероз Carotid atherosclerosis	9 (53)	9 (60)	0 (0)	0,097
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	162 [147; 174]	131 [126; 148]	154 [150; 158]	< 0,0001
Эритроциты, × 10 ¹² Red blood cells, × 10 ¹²	5,3 [4,5; 5,9]	4,3 [3,8; 4,9]	4,4 [4,0; 4,9]	0,006
Лейкоциты, × 10 ⁹ White blood cells, × 10 ⁹	7,7 [5,7; 8,6]	6,2 [4,7; 7,8]	10,2 [9,3; 10,8]	0,098
Тромбоциты, × 10 ⁹ Platelets, × 10 ⁹	259 [211; 499]	436 [319; 587]	578 [387; 746]	0,123
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoprotein, mmol/L	1,79 [1,35; 2,02]	2,4 [1,4; 2,7]	3,15 [2,67; 3,50]	0,022

Примечание. Сравнение в случае непрерывных переменных проводилось помощью одностороннего теста ANOVA (нулевой гипотезой считали равенство средних значений всех групп), в случае частот — с помощью точного критерия Фишера без коррекции непрерывности. При p < 0,05 дальнейшие попарные сравнения не проводили ввиду описательного характера работы.
Note. Comparisons were made using a one-way ANOVA test for continuous variables (the null hypothesis was that the means of all groups were equal) and Fisher's exact test without continuity adjustment for frequencies. Due to the descriptive nature of the study, no further pairwise comparisons were made at p < 0.05.

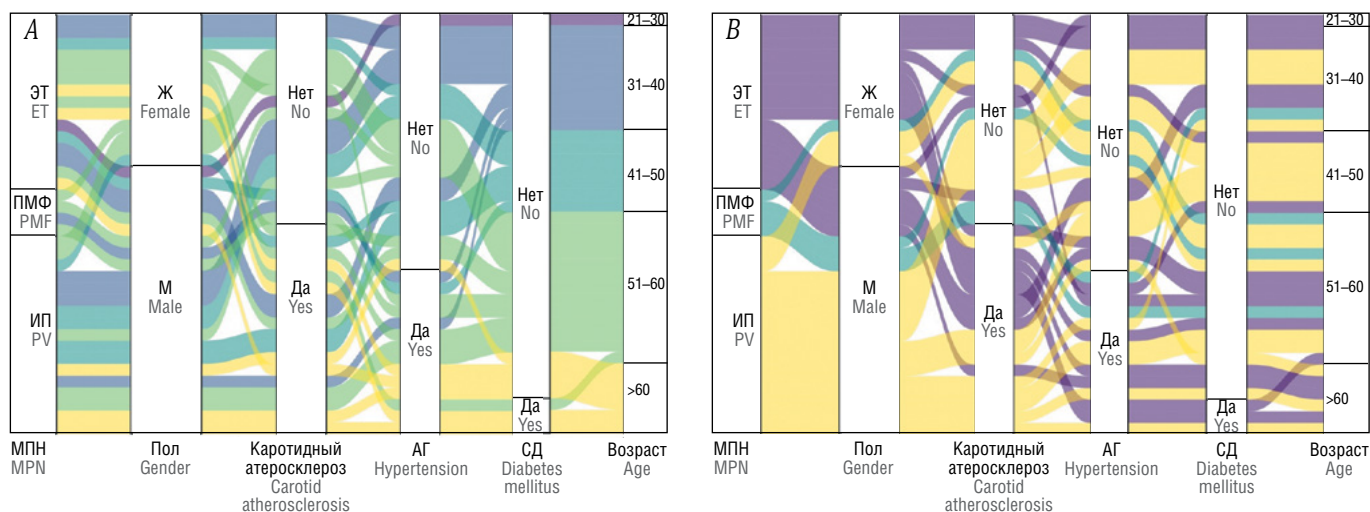


Рис. 2. Клинические паттерны у пациентов с МПН, перенёсших инсульт (аллювиальные диаграммы).
A – цветовая схема в зависимости от категории возраста (правая колонка); B – цветовая схема в зависимости от подгруппы МПН (левая колонка). АГ – артериальная гипертония; Ж – женщины; М – мужчины; СД – сахарный диабет 2-го типа.

Fig. 2. Clinical patterns in post-stroke patients with MPN (alluvial plots).
A: color scheme by age category (right column); B: color scheme by MPN subgroup (left column).

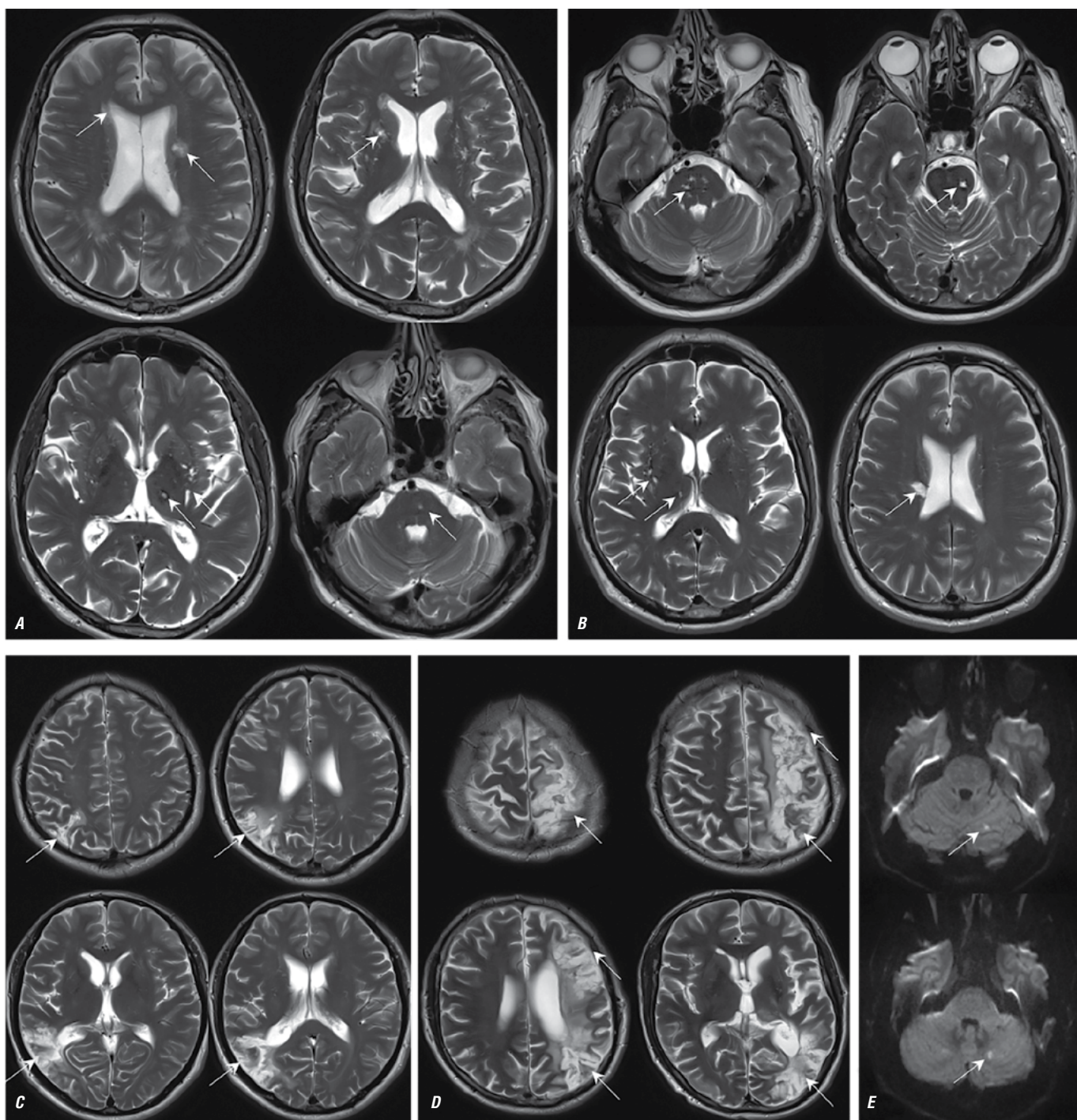


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентов с ИП в аксиальной проекции в режимах T2 (A–D) и ДВИ с b-фактором 1000 с/мм² (E). Визуализируются два основных паттерна поражения: небольшие постинфарктные очаги в глубоком белом веществе, базальных ганглиях и стволе мозга (A, B), у 1 пациентки обнаружены очаги острой ишемии в левом полушарии мозжечка (E); крупные корковые постинфарктные изменения в бассейне средней мозговой артерии и зонах смежного кровоснабжения без вовлечения базальных ядер (C, D); постинфарктные изменения (A–D) и очаги острой ишемии (E) указаны стрелками.

Fig. 3. Brain MRI of patients with PV in axial T2 (A–D) and DWI sequences with a b-value of 1,000 s/mm² (E). Two main involvement patterns are visualized: small post-infarction lesions in the deep white matter; basal ganglia, and brainstem (A, B); one patient had lesions of acute ischemia in the left cerebellar hemisphere (E); large cortical post-infarction changes in the middle cerebral artery system and adjacent perfusion territories without basal ganglia involvement (C, D); post-infarction changes (A–D) and acute ischemic lesions (E) are indicated by arrows.

тебрально-базиллярной системы, в 60% – в каротидной или зонах смежного кровоснабжения. У 3 пациентов выявлена тромботическая окклюзия магистральных артерий головы с последующим развитием НМК (2 пациента с тромбозом одной из позвоночных артерий, 1 пациент с тромбозом внутренней сонной артерии), при дополнительном исследовании МРТ головного мозга (в режиме Fat Sat) не было получено данных о наличии диссекции сосудов.

Два пациента перенесли одномоментно, помимо НМК по ишемическому типу, кровоизлияние (1 пациент – субарахноидальное; 1 пациент – в области левого таламуса). Среди всей группы обследованных пациентов с ИП также встречались тромбозы венозных синусов в 1,5% случаев, в 1 случае тромбоз правых поперечного и сигмовидного синусов осложнился на 3-и сутки развитием венозного инфаркта.

У 30% пациентов с ИП постановке гематологического диагноза предшествовало НМК. Среди них у 1 пациента на фоне умеренного тромбоцитоза, эритроцитоза как первое клиническое событие развился тромбоз воротной вены. При дообследовании был установлен диагноз ИП, назначена специфическая циторедуктивная, антиагрегантная терапия; учитывая формирование портальной гипертензии, было принято решение о постановке мезентерико-кавального анастомоза. В последующем (период наблюдения 15 лет) развилась токсическая (печёночная) энцефалопатия, приведшая к снижению когнитивных функций, самостоятельной отмене терапии и, как следствие, повторным ишемическим НМК.

Помимо вышеописанных корковых постинфарктных изменений в зонах смежного кровоснабжения, у пациентов с ИП в 35% случаев также встречались обширные полушарные инфаркты с развитием выраженного неврологического дефицита (грубый гемипарез, афазия, гемипарез) с развитием стойкой утраты дееспособности и инвалидностью (средний возраст пациентов 54 года).

При нейровизуализации основные находки у пациентов с НМК на фоне ИП были представлены в виде двух паттернов (рис. 3):

- небольшие (до 1,5 см) постинфарктные очаги в стволе, мозжечке, глубокоом белом веществе и базальных ядрах, корковые постинфарктные зоны, кистозно-глиозные изменения без вовлечения в процесс базальных ядер, в том числе в зонах смежного кровоснабжения, вероятно, после НМК по типу гемореологической микроокклюзии;
- крупные корковые постинфарктные изменения в бассейне средней мозговой артерии и зонах смежного кровоснабжения без вовлечения базальных ядер.

Эссенциальная тромбоцитемия

Характерными нейровизуализационными признаками НМК при ЭТ являлись массивные постинфарктные изменения с вовлечением коры, подлежащего и глубокого

белого вещества, базальных ганглиев с частотой встречаемости 67%. В 26% случаев НМК развивалось на фоне тромботической окклюзии внутренней сонной артерии с последующим формированием массивного очага ишемии в веществе мозга. В большинстве случаев клиническая картина была представлена острым началом с развитием грубого неврологического дефицита. В 26% случаев постинфарктные изменения в веществе головного мозга встречались в бассейне вертебрально-базиллярной системы, в 74% – в каротидном бассейне. В 33% случаев последствия НМК привели к развитию стойкой утраты дееспособности и инвалидности (средний возраст пациентов – 32 года).

У 1 пациента с перенесённым НМК в бассейне правой средней мозговой артерии с формированием левостороннего гемипареза дальнейшее течение заболевания осложнилось тромбозом правой яремной вены, вен нижних конечностей, развитием рецидивирующей тромбоэмболии лёгочной артерии с последующим ремоделированием миокарда и формированием стойкой лёгочной гипертензии.

У 40% пациентов с ЭТ постановке гематологического диагноза предшествовало НМК, из них 1 пациент перенёс заднюю обратимую энцефалопатию на фоне экстремального тромбоцитоза (более 1 млн тромбоцитов), что и послужило причиной последующего детализированного гематологического дообследования с постановкой диагноза ЭТ.

Ведущим нейровизуализационным паттерном последствий НМК при ЭТ был большой объём поражения вещества мозга с корково-подкорковой локализацией (рис. 4).

Первичный миелофиброз

Характерными клиническими признаками НМК на фоне ПМФ у большинства обследованных являлись рецидивирующие преходящее онемение в руках/ногах, неловкость при выполнении мелких движений, самостоятельно купировавшиеся в течение нескольких часов по типу транзиторной ишемической атаки. Часть пациентов описывала эпизоды транзиторной ишемической атаки в течение нескольких недель, месяцев до развития НМК. Несколько пациентов отмечали приступы выраженной, атипичной головной боли с появлением ауры (в виде «ряби» перед глазами, изменения цветоощущения), с последующим развитием очаговых изменений (в течение нескольких недель).

Средний возраст пациентов с инсультом на фоне ПМФ составлял 50 лет, ни в одном случае постинфарктные изменения не приводили к стойкой утрате трудоспособности с выраженным двигательным дефицитом.

Один пациент после постановки диагноза ПМФ не принимал циторедуктивную, антитромботическую терапию (отсутствие тромбозов в анамнезе, возраст менее 60 лет), однако через 7 лет после постановки диагноза ПМФ развилось НМК в бассейне правой средней мозговой артерии. У другого пациента постановке асимптомно

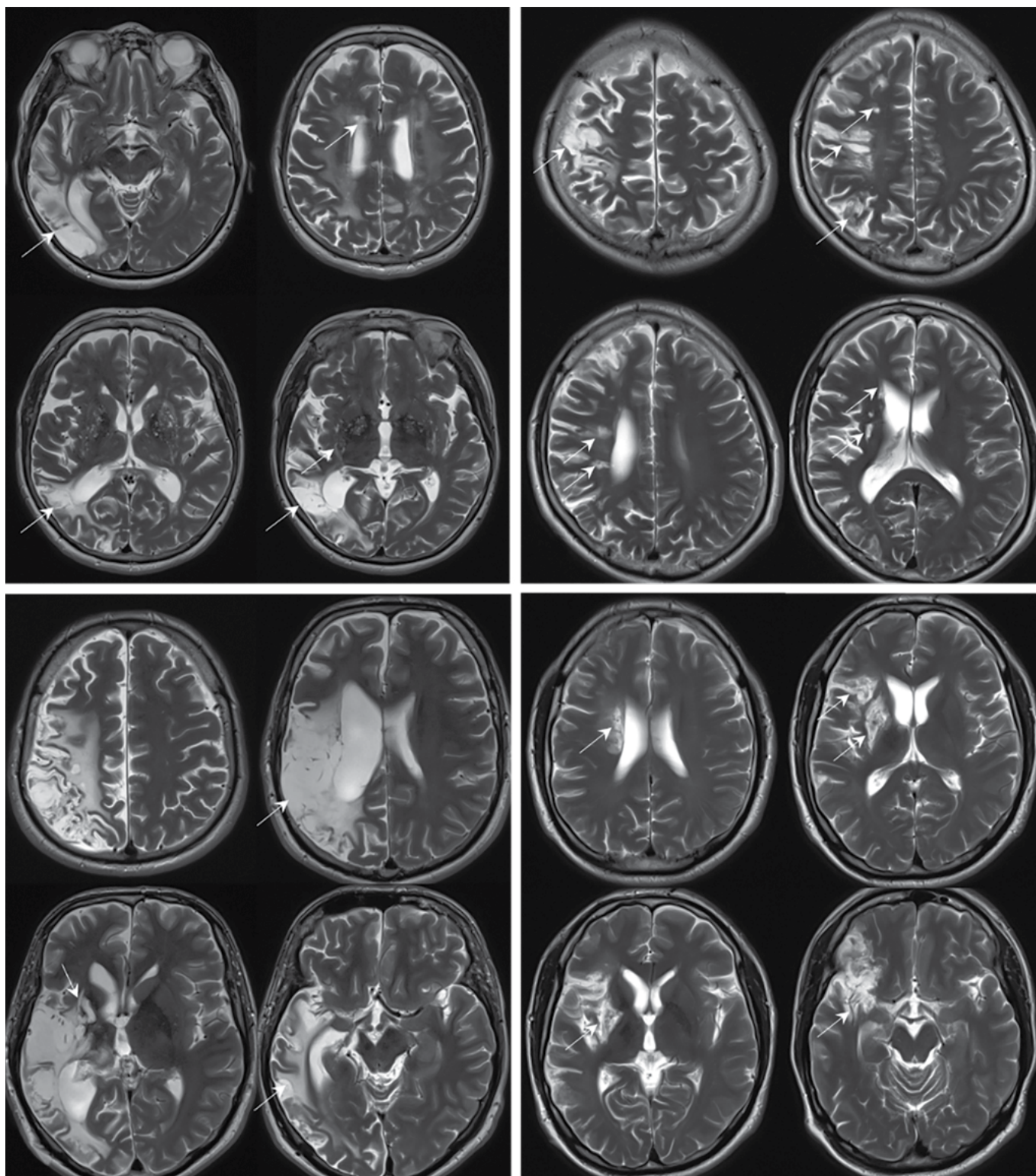


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентов с ЭТ – T2-взвешенные изображения в аксиальной плоскости.

Во всех случаях визуализируются массивные постинфарктные изменения с вовлечением коры, подлежащего и глубокого белого вещества, а также базальных ганглиев (постинфарктные изменения указаны стрелками).

Fig. 4. Brain MRI of patients with ET; axial plane T2-weighted images.

In all cases, massive post-infarction changes are found in the cortex, underlying and deep white matter, and basal ganglia (post-infarction changes are indicated by arrows).

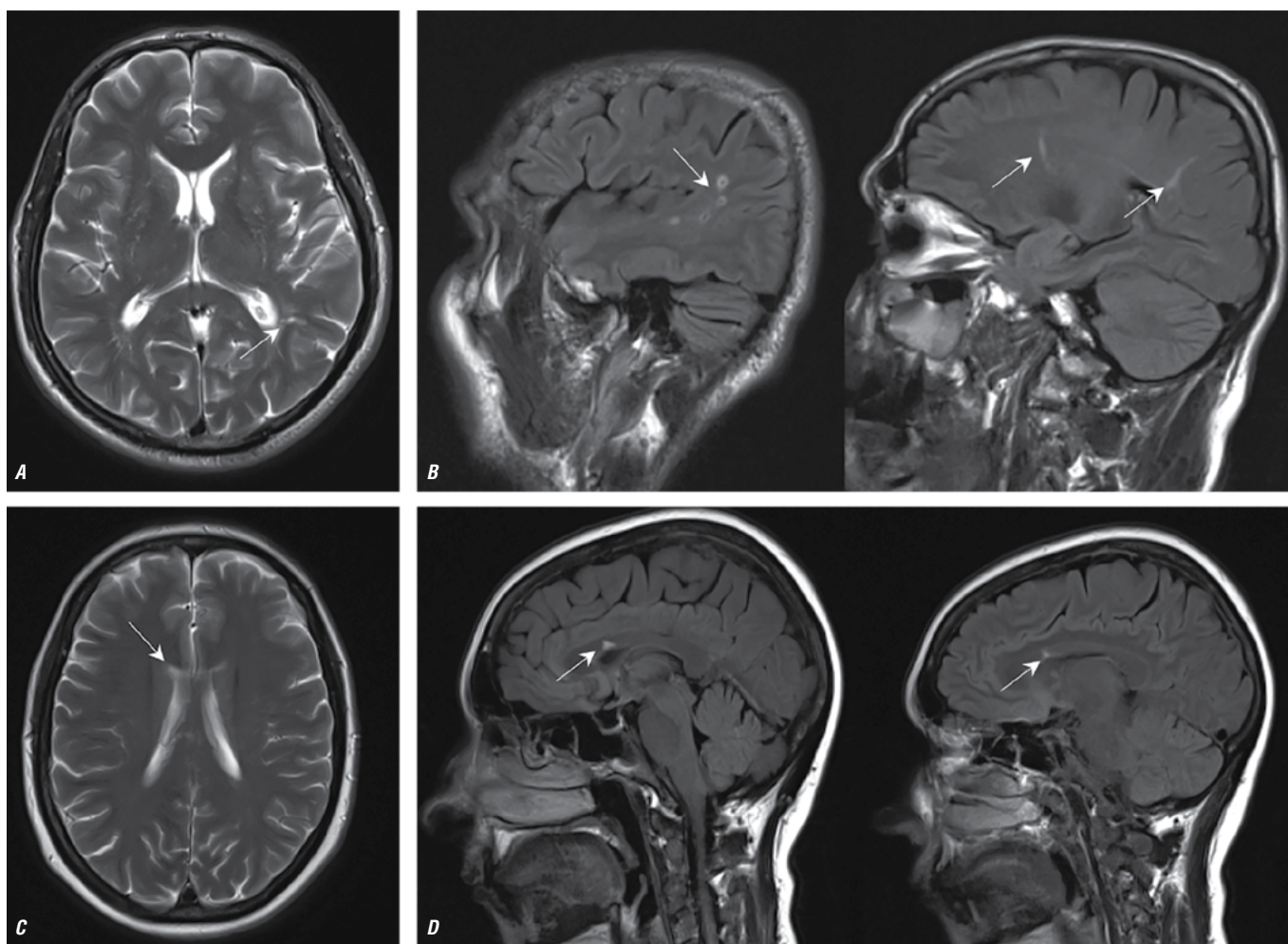


Рис. 5. МРТ головного мозга пациентов с ПМФ в аксиальной проекции в режиме T2 (A, C) и в сагитальной проекции в режиме T2-FLAIR (B, D).

Визуализируются небольшие постинфарктные перивентрикулярные очаги (указаны стрелками).

Fig. 5. Brain MRI of patients with PMF in axial T2 images (A, C) and in sagittal T2 FLAIR images (B, D).

Small post-infarction periventricular lesions are visualized (as indicated by arrows).

протекавшего гематологического диагноза предшествовало НМК.

Основным паттерном постинфарктных изменений у пациентов с ПМФ при нейровизуализации являлись небольшие очаговые поражения в глубоких отделах вещества мозга, вероятнее всего, после развития НМК по типу гемореологической микрооклюзии (рис. 5).

Обсуждение

Причинами смертности и инвалидности при ЭТ, ИП и ПМФ чаще всего являются артериальные и венозные тромбозы различной локализации [3, 4]. Диагноз Рh-негативных МПН устанавливается на основании клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований (показателей периферической крови, гистологических признаков в трепанобиоптате костного мозга и молекулярно-генетических маркеров: *JAK2*, *CALR*, *MPL*).

Целью терапии ИП и ЭТ является сдерживание прогрессирования заболевания и поддержание качества жизни пациентов. При правильном подходе к лечению продолжительность жизни пациентов с ИП и ЭТ не должна отличаться от популяционных показателей. Лечение ПМФ направлено на продление жизни и предупреждение осложнений, серьёзно ухудшающих качество жизни пациентов. Терапия всех Рh-негативных МПН основана на применении риск-адаптированной стратегии.

Две трети тромботических осложнений у пациентов с МПЗ составляют артериальные тромбозы, из которых наиболее клинически значимыми являются инсульт, транзиторная ишемическая атака и тромбоз коронарных артерий [5–7]. В последнее время в рекомендациях используются объективно проверенные факторы тромботического риска. [8]. С одной стороны, это снижает долгосрочные токсические эффекты циторедуктивной, антикоагулянтной, антиагрегантной терапии, с другой стороны, существующие шкалы тромботического риска

в основном учитывают только возраст, наличие предшествующих тромботических событий, сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия) и мутационный статус (*V617* в гене *JAK2*) и не включают такие факторы, как наличие атеросклеротического поражения магистральных артерий головы, кардиальную патологию (фибрилляцию предсердий, патологию клапанов, атеросклероз коронарных артерий), ожирение, приём оральных контрацептивов, наличие тромбофилии, гиподинамию, злоупотребление алкоголем.

Впервые цереброваскулярные осложнения у пациентов с МПН описал J. Vogousslavsky в 1983 г., акцентируя, что ранняя диагностика имеет основополагающее значение для предотвращения развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний [9]. Впоследствии в серии публикаций были описаны инсульт, инфаркт миокарда, распространённый атеросклероз, тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия лёгочной артерии как самые частые причины смерти пациентов с МПН. Установлены и основные факторы тромботических осложнений: мутация *V617F* в гене *JAK2*, лейкоцитоз, возраст, сосудистые факторы (артериальная гипертензия) [10, 11].

Кумулятивная частота ишемического инсульта (средний срок наблюдения 3 года) составила в европейской популяции 25% при ИП и 21% при ЭТ [12]. Это в целом сопоставимо с результатами нашего исследования, в котором частота ишемического инсульта при ИП составила 24%, при ЭТ — 25%.

По данным популяционного когортного исследования M. Hultcrantz и соавт., у пациентов с МПН риск ишемического инсульта через 5 лет после постановки диагноза был примерно в 1,5 раза выше по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола [13]. Эти данные позволяют рассматривать МПН как группу, нуждающуюся в более тщательном наблюдении и контроле основного заболевания.

Общезвестна высокая патогенетически значимая роль церебрального и, прежде всего, каротидного атеросклероза в генезе ишемических НМК [14]. A. Drogenik и соавт. показали сопоставимые параметры распространённости и характера каротидного атеросклероза у пациентов с ЭТ и в группе контроля, однако уровень коронарного кальция в группе пациентов с ЭТ был выше [15], что говорит о большей жёсткости сосудистой стенки у этих пациентов, а значит, является потенциально более эмболоопасным источником. Эпидемиология церебрального атеросклероза у пациентов с МПЗ, ассоциированного с хроническим воспалением (в том числе *JAK2*-опосредованное), была описана S. Kwon и соавт., которые продемонстрировали более высокий уровень соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и распространённость каротидного атеросклероза, чем в популяции в целом [16]. Авторы сделали выводы, что вероятно воспаление играет решающую роль в патогенезе МПЗ, а провоспалительные факторы, помимо индукции протромбогенного состояния крови, также вносят свой вклад в прогрессирование атеросклероза, повышая сердечно-сосудистый риск. Так, патологическая активация лейкоцитов, тромбоцитов и сосудистой

стенки при ЭТ и ИП может приводить к более раннему развитию атеросклероза.

В проведённом нами исследовании выявляемость каротидного атеросклероза была выше у пациентов с инсультом на фоне ЭТ (60%); при этом в исследованной выборке именно у пациентов с ЭТ наблюдались обширные постинфарктные изменения корково-подкорковой локализации, указывающие на атеротромботический патогенетический подтип инсульта, тогда как в группах ИП и ПМФ более вероятно повреждение вещества головного мозга, соответствовавшее перенесённому инульту по типу гемореологической микроокклюзии.

Согласно анализу M. Burattini и соавт., ишемический инсульт стал первым проявлением ИП в 16,2% случаев; совокупная частота цереброваскулярных осложнений достигала 5,5 на 100 человек в год, а на долю инсульта приходилось 8,8% всех смертей, связанных с ИП; основными факторами риска были возраст, мутации и тромбозы в анамнезе [17]. В проведённом нами исследовании частота инсульта в качестве первого проявления ИП составляла 30%, что может быть объяснено особенностями выборки: часть пациентов с перенесённым НМК по типу гемореологической микроокклюзии не отмечали по анамнестическим данным неврологических симптомов, и только выполненное МРТ головного мозга в рамках настоящего исследования позволило выявить постинфарктные изменения.

Инсульты, связанные с ИП, часто остаются невыявленными, отчасти из-за низкой распространённости данной нозологической формы. Ранняя диагностика может привести к более эффективному лечению (с помощью кровопускания, циторедукции и приёма низких доз ацетилсалициловой кислоты), а также способствовать снижению риска рецидивов.

Данные о распространённости инсульта на фоне ЭТ как первого проявления основного гематологического заболевания малочисленны и часто ограничиваются описанием серии клинических случаев. Так, Y. Kato и соавт. описали 10 пациентов с ЭТ и ишемическим инсультом, у 8 (80%) из них инсульт предшествовал постановке диагноза ЭТ [18]. В нашем исследовании инсульт был первым проявлением при ЭТ в 40% случаев.

M.I. Stefanou и соавт. в университете Тюбингена в 2014–2017 гг. изучали истории болезней 3318 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, среди них отмечены 17 пациентов с МПЗ и ишемическим инсультом, из которых в 58% случаев инсульт/транзиторная ишемическая атака были первым проявлением МПЗ [19].

Такая вариабельность данных из имеющихся источников может быть объяснена особенностями набора и включения пациентов, однако, несмотря на вариативность показателей, это подчёркивает важность проблемы развития НМК, в том числе в молодом возрасте, в когорте пациентов с МПЗ.

Синус-тромбозы также описаны в литературе как первое проявление МПЗ [20]. В проведённом нами исследовании

частота встречаемости тромбозов венозных синусов составляла 7% (все пациенты с ИП), однако они не предшествовали постановке гематологического диагноза.

Одним из этапов настоящего исследования была оценка агрегационных свойств эритроцитов/тромбоцитов, их связи с развитием цереброваскулярной патологии у пациентов с МПЗ, описанной нами ранее [21, 22]. Особенностью нейровизуализационной картины у пациентов гематологического профиля являются относительно высокая частота так называемых «немых» инфарктов головного мозга, помимо симптомных НМК. Несмотря на отсутствие клинической картины, перенесённые «немые» инфаркты по данным МРТ у пациентов с МПЗ имеют существенные последствия, напрямую влияющие на когнитивные функции, повышение риска развития деменции в будущем [23, 24].

Редкие варианты геморрагических НМК, описанные в настоящем исследовании, составляют предмет дискуссий и обсуждения адекватности продолжения агрессивной антиагрегантной терапии, особенно в случаях с нераспознанной резистентностью к тем или иным антитромботическим препаратам.

Маскирование под неврологические проявления (головная боль, общая слабость, переходящие геми/монопарезы конечностей, дизартрия, лёгкие координаторные наруше-

ния, очаги ишемии мозга при МРТ-исследовании, иногда «немые» по звучанию) на фоне зарегистрированного гематологического заболевания с или без адекватной циторедуктивной терапии, а также недооценка основных характеристик МПЗ могут существенно повлиять на тактику ведения пациентов, клинические результаты и продолжительность жизни. Клиницистам, причём не только неврологам, необходимо знать о МПЗ как о факторе риска развития инсульта. Детализация гематологического и неврологического обследований может сократить число криптогенных инсультов.

Ограничения исследования. Относительным ограничением данного исследования является набор пациентов на базе одного клинического центра, что не может исключать потенциальную малую репрезентативность выборки.

Заключение

Гетерогенная группа МПЗ с устойчивыми аномальными показателями общего анализа крови является важным фактором риска развития сосудистой патологии мозга. Описанные клинико-лабораторные и нейровизуализационные паттерны цереброваскулярных заболеваний на фоне МПЗ могут явиться показателями в алгоритме дообследования пациентов с неясными и/или криптогенными формами НМК.

Список источников / References

1. Shallis R.M., Zeidan A.M., Wang R., Podoltsev N.A. Epidemiology of the Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2021;35(2):177–189. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.11.005
2. Greenfield G., McMullin M.F., Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J. Hematol. Oncol.* 2021;14(1):103. DOI: 10.1186/s13045-021-01116-z
3. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8(2):15. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y
4. Schwarz J., Ovesná P., Černá O. et al. Thrombosis in thrombocytemic Ph-myeloproliferations is associated with higher platelet count prior to the event: results of analyses of prothrombotic risk factors from a registry of patients treated with anagrelide. *Eur. J. Haematol.* 2016;96(1):98–106. DOI: 10.1111/ejh.12554
5. Duangnapasatit B., Rattarittamrong E., Rattanathammethee T. et al. Clinical manifestations and risk factors for complications of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015;16(12):5013–5018. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.12.5013
6. Rungjirajittranon T., Owattanapanich W., Ungprasert P. et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer.* 2019;19(1):184. DOI: 10.1186/s12885-019-5387-9
7. Carandina A., Lazzeri G., Villa D. et al. Targeting the autonomic nervous system for risk stratification, outcome prediction and neuromodulation in ischemic stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2357. DOI: 10.3390/ijms22052357
8. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(6):761–770. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8436
9. Bogousslavsky J., Regli F., Rousselle J., Schmidt P.M. Cerebrovascular complications of thrombocytosis. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1983;113(14):493–496.
10. Casini A., Fontana P., Lecompte T.P. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11(7):1215–1227. DOI: 10.1111/jth.12265
11. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелопротиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014;8(2):41–45. Tanashyan M.M., Kuznecova P.I., Lagoda O.V. et al. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017;8(2):41–45. DOI: 10.17816/psaic181
12. Kaifia A., Kirschner M., Wolf D. et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J. Hematol. Oncol.* 2016;9:18. DOI: 10.1186/s13045-016-0242-9
13. Hultcrantz M., Björkholm M., Dickman P.W. et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2018;168(5):317–325. DOI: 10.7326/M17-0028
14. Parish S., Arnold M., Clarke R. et al. Assessment of the role of carotid atherosclerosis in the association between major cardiovascular risk factors and ischemic stroke subtypes. *JAMA Netw. Open.* 2019;2(5):e194873. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4873
15. Anžič D., Drofenik A., Vrtovec M., Božič Mijovski M. et al. Progression of coronary calcium burden and carotid stiffness in patients with essential thrombocythemia associated with JAK2 V617F mutation. *Atherosclerosis.* 2020;296:25–31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.001
16. Kwon S.S., Yoon S.Y., Jeong S.Y. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and carotid plaque burden in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2022;32(8):1913–1916. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.04.013
17. Burattini M., Falsetti L., Potente E. et al. Ischemic stroke as a presenting manifestation of polycythemia vera: a narrative review. *Rev. Neurosci.* 2021;33(3):303–311. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0066

18. Kato Y, Hayashi T, Sehara Y. et al. Ischemic stroke with essential thrombocythemia: a case series. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015;24(4):890–893. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.012

19. Stefanou M.L., Richter H., Härtig F., et al. Recurrent ischaemic cerebrovascular events as presenting manifestations of myeloproliferative neoplasms. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(6):903–e64. DOI: 10.1111/ene.13907

20. Arai M, Sugiura A. Superior sagittal sinus thrombosis as first manifestation of essential thrombocythemia. *Rinsho. Shinkeigaku.* 2004;44(1):34–38.

21. Танашиян М.М., Шабалина А.А., Ройтман Е.В. и др. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2020;(4):49–55.

Tanashyan M. M., Shabalina A. A., Rojzman E. V. et al. Thrombogenicity in patients with ischemic stroke and pre-existing polycythemia vera. *Bulletin of RSMU.* 2020;(4):49–55.

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.052

Информация об авторах

Танашиян Маринэ Мовсесовна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отделением Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Кузнецова Полина Игоревна – канд. мед. наук, н. с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Раскуражев Антон Алексеевич – канд. мед. наук, с. н. с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-5822-767X>

Меликян Анаит Левоновна – д-р мед. наук, зав. отделением стандартизации методов лечения НМИЦ гематологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Суборцева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний, с. н. с. отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний НМИЦ гематологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Шабалина Алла Анатольевна – д-р мед. наук, в. н. с., руководитель отдела лабораторной диагностики Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Морозова Софья Николаевна – канд. мед. наук, н. с. отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>

Вклад авторов: *Танашиян М.М.* – создание концепции и дизайна исследования, руководство научно-исследовательской группой, редактирование текста рукописи; *Кузнецова П.И.* – участие в разработке дизайна исследования, написание текста рукописи, сбор данных; *Раскуражев А.А.* – анализ данных исследования, статистическая обработка, редактирование текста рукописи; *Меликян А.Л.* – руководство научно-исследовательской группой, обсуждение результатов; *Суборцева И.Н.* – анализ данных исследований; *Морозова С.Н.* – сбор и анализ нейровизуализационных данных, редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведения исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

22. Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A. et al. Red blood cell morphodynamics in patients with polycythemia vera and stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(4):2247. DOI: 10.3390/ijms23042247

23. Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Lagoda O.V. et al. Covert brain infarcts in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disorders. *J. Clin. Med.* 2021;11(1):13. DOI: 10.3390/jcm11010013

24. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелополиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.). *Клиническая онкогематология.* 2024;17(3):291–334.

Melikyan A.L., Suborceva I.N., Kovrigina A.M. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (Edition 2024). *Clinical oncohematology.* 2024;17(3):291–334.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334

Information about the authors

Marine M. Tanashyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of science, Head, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Polina I. Kuznetsova – Cand. Sci. (Med.), researcher associate, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Anton A. Raskurazhev – Cand. Sci. (Med.), senior researcher associate, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-5822-767X>

Anait L. Melikyan – Dr. Sci. (Med.), Head, Department of standardization of treatment methods, National Research Center for Hematology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Irina N. Subortseva – Cand. Sci. (Med.), senior research associate, Department of diagnosis and treatment of hematological diseases, National Research Center for Hematology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Alla A. Shabalina – Dr. Sci. (Med.), senior research associate, Head, Laboratory diagnostics department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Sofya N. Morozova – Cand. Sci. (Med.), researcher associate, Neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>

Author contribution: *Tanashyan M.M.* – creation of the concept and design of the study, leadership of the research group, editing the text of the manuscript; *Kuznetsova P.I.* – participation in the design of the study, writing the text of the manuscript, data collection; *Raskurazhev A.A.* – analysis of research data, statistical processing, editing of the manuscript text; *Melikyan A.L.* – leadership of the research group, discussion of the results; *Subortseva I.N.* – analysis of research data, editing of the manuscript; *Shabalina A.A.* – collection and analysis of research data; *Morozova S.N.* – collection and analysis of neuroimaging data, editing of the manuscript text. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



Ишемический инсульт и коронавирусная инфекция: анализ осложнений внутрисосудистой тромбэкстракции

А.И. Яковлев¹, И.А. Вознюк^{2,3}, Т.В. Харитоновна⁴, А.В. Савелло⁵,
М.В. Прохорова², С.В. Коломенцев^{3,5}, Н.А. Цурикова⁶, М.А. Романова¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

³Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия;

⁴Национальное общество нейросонологии и церебральной гемодинамики, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

⁶Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель исследования: сравнительный анализ осложнений внутрисосудистой тромбэкстракции (ВСТЭ) при ишемическом инсульте (ИИ) у пациентов при сочетании с COVID-19 и без него в условиях перепрофилирования стационаров под лечение COVID-19.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 817 историй болезни пациентов с ИИ в возрасте 25–99 лет, проходивших лечение в региональных сосудистых центрах Санкт-Петербурга с 1 января по 31 декабря 2021 г., с подтверждённой тромботической окклюзией церебральных сосудов и последующим выполнением ВСТЭ.

Результаты. Количество процедур ВСТЭ в расчёте на 1 койку в группе неперепрофилированных стационаров значительно выше (1,6) по сравнению с группой перепрофилированных стационаров (0,49; $p < 0,001$). При этом в неперепрофилированных стационарах зарегистрировано большее количество интраоперационных осложнений (12% против 7,1%; $p = 0,03$), чем в перепрофилированных. Вероятность благоприятного функционального исхода была выше у пациентов молодого возраста, без сопутствующего COVID-19, с небольшим неврологическим дефицитом при поступлении и при отсутствии послеоперационных осложнений.

Заключение. COVID-19 представляет собой фактор, лимитирующий эффективность лечения ИИ у пациентов с выполненной ВСТЭ, и влияет на функциональные исходы данной когорты пациентов. Влияние пандемии COVID-19 на развитие интраоперационных осложнений ВСТЭ было опосредовано нарушением общей логистики пациентов с ИИ и неравномерным распределением нагрузки на хирургические бригады стационаров.

Ключевые слова: ишемический инсульт; внутрисосудистая тромбэкстракция; тромбоз церебральных артерий; новая коронавирусная инфекция; осложнения

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (протокол № 2 от 18.11.2022).

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: 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. E-mail: yakovlevai92@yandex.ru. Яковлев А.И.

Для цитирования: Яковлев А.И., Вознюк И.А., Харитоновна Т.В., Савелло А.В., Прохорова М.В., Коломенцев С.В., Цурикова Н.А., Романова М.А. Ишемический инсульт и коронавирусная инфекция: анализ осложнений внутрисосудистой тромбэкстракции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):26–34.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1151>

Поступила 18.06.2024 / Принята в печать 29.07.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Ischemic Stroke and Coronavirus Infection: Complications of Endovascular Thrombectomy

Alexander I. Yakovlev¹, Igor A. Voznjouk^{2,3}, Tatiana V. Kharitonova⁴, Alexander V. Savello⁵,
Mariia V. Prokhorova², Sergey V. Kolomencev^{3,5}, Nadezhda A. Tsurikova⁶, Margarita A. Romanova¹

¹Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

³Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

⁴National Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, St. Petersburg, Russia;

⁵Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

⁶Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The objective of our study was to compare complications of endovascular thrombectomy (EVT), in ischemic stroke (IS) patients admitted with or without COVID-19 to hospitals converted to deliver COVID-19-specific care.

Materials and methods. A retrospective analysis of 817 clinical cases of IS patients aged 25–99 years treated in regional vascular centers of Saint Petersburg from 1 January to 31 December 2021, with confirmed thrombotic occlusion of cerebral vessels and subsequent EVT intervention.

Results. The EVT number per bed was significantly higher (1.6) in the non-converted hospitals compared to the COVID-19-converted hospitals (0.49; $p < 0.001$). At the same time, more intraoperative complications (12% vs. 7.1%; $p = 0.03$) were reported in non-converted hospitals compared to COVID-19 converted hospitals. The likelihood of a favorable functional outcome was higher in younger patients with less severe neurological deficits on admission and without concomitant COVID-19 or post-operative complications.

Conclusion. COVID-19 is a limiting factor for the effectiveness of an IS treatment in patients who underwent EVT, affecting thereby functional outcomes in this cohort of patients. The impact of the COVID-19 pandemic on intra-operative EVT complication rate was associated with disrupted triage of IS patients and an uneven distribution of the workload among surgical teams in the city hospitals.

Keywords: ischemic stroke; endovascular thrombectomy; cerebral artery thrombosis; novel coronavirus infection; complications

Ethics approval. The study was conducted with the voluntary informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (protocol No. 2, dated November 18, 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: 3 Budapeshtskaya str., St. Petersburg, 192242, Russia. Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: yakovlevai92@yandex.ru. Yakovlev A.I.

For citation: Yakovlev A.I., Voznjouk I.A., Kharitonova T.V., Savello A.V., Prokhorova M.V., Kolomencev S.V., Tsurikova N.A., Romanova M.A. Ischemic stroke and coronavirus infection: complications of endovascular thrombectomy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):26–34.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1151>

Received 18.06.2024 / Accepted 29.07.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Внедрение эндоваскулярных методов значительно расширило возможности и сроки патогенетического лечения больных с острым ишемическим инсультом (ИИ), обусловленным окклюзией крупных церебральных артерий [1–3]. В региональных сосудистых центрах Санкт-Петербурга с 2014 по 2020 г. ежегодно увеличивалось число внутрисосудистых тромбэкстракций (ВСТЭ) при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК). Так, если в 2014 г. в Санкт-Петербурге было выполнено всего 8 ВСТЭ (при общем числе поступивших в региональные сосудистые центры с диагнозом ОНМК 19 340 па-

циентов), то в 2020 г. – уже 624 (при общем числе поступивших в региональные сосудистые центры с диагнозом ОНМК 17 832 пациента) [4]. Со времени построения сети сосудистых центров в Санкт-Петербурге уровень больницы летальности с 26% неуклонно снижался и в 2019 г. достиг 15,8%, а смертность от инсульта за последние 12 лет сократилась в 1,5 раза, что, вероятно, отчасти обусловлено увеличением доступности высокотехнологичной помощи¹.

¹ Официальный сайт Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. В Петербурге смертность от инсульта за последние 12 лет сократилась в полтора раза.
URL: <http://zdrav.spb.ru/ru/news/1970> (дата обращения: 21.04.2024).

Пандемия COVID-19 привела к нарушению маршрутизации пациентов, что повлияло на практику выполнения медицинских процедур и манипуляций, особенно тех, при которых время имеет решающее значение [5]. В отношении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями этот фактор привёл к усложнению алгоритмов диагностики, лечения и маршрутизации, что увеличило шансы неблагоприятного исхода [6–8]. Кроме того, с начала пандемии регистрировалось всё большее число случаев ОНМК у пациентов на фоне COVID-19, при этом инсульт мог быть первым клиническим проявлением этой инфекции, что дополнительно усложнило маршрутизацию ввиду необходимости экстренного скрининга на SARS-CoV-2. Большое количество данных свидетельствует о том, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 является фактором, как отягощающим течение ИИ, так и ухудшающим логику, что приводит к неблагоприятным функциональным исходам в данной группе пациентов [9–12]. Ухудшение исходов могло быть вызвано и влиянием на обращаемость за медицинской помощью – так, в одной из публикаций по итогам ретроспективного анализа ОНМК, связанных с тромбозом крупного сосуда, описан случай позднего вызова скорой медицинской помощи ввиду страха перед заражением SARS-CoV-2 [13, 14].

Мировой опыт показывает, что, даже несмотря на сложности в маршрутизации пациентов, необходимость соблюдения дополнительных протоколов взаимодействия служб, доля выполненных процедур ВСТЭ при ИИ во время пандемии могла сохраняться на довольно высоком уровне. Так, в ретроспективном обзоре лечения 126 пациентов с инсультом и COVID-19 в сосудистых центрах США, Канады и Ирана ВСТЭ выполнялась в 12,1% случаев (15 пациентов) [15], в обзоре лечения 202 пациентов той же категории с декабря 2019 г. по октябрь 2020 г. сообщается о выполнении ВСТЭ в 9,4% случаев (19 пациентов), что кажется довольно скромным, однако сочетание тромболитической терапии и ВСТЭ имело место в 23,3% случаев (47 пациентов), что в сумме составляет значительную долю в 30% (66 пациентов) [16]. По данным датского регистра [18], из 23 688 пациентов с инсультом в Дании за период с 01.01.2019 по 28.02.2021 перенесли ВСТЭ 552 пациента. В исследовании было выявлено снижение общего числа пациентов с ИИ, поступающих в течение 1-й недели после внедрения карантинных мероприятий, однако среднее количество интервенционных внутрисосудистых вмешательств оставалось постоянным на протяжении всего исследования [9, 17].

Целью данной работы был сравнительный анализ осложнений и исходов ВСТЭ при ИИ у пациентов при сочетании с COVID-19 и без него, проходивших лечение в региональных сосудистых центрах Санкт-Петербурга, часть из которых была перепрофилирована под лечение COVID-19.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ 817 медицинских карт всех пациентов (365 мужчин и 452 женщины) в возрасте 25–99 лет, которым была выполнена ВСТЭ по поводу ИИ с 01.01.2021 по 31.12.2021 в 11 сосудистых центрах Санкт-Петербурга (Городская Покровская больница № 1,

Госпиталь для ветеранов войн, Городская Мариинская больница № 16, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Городская Александровская больница № 17, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Городская больница № 40, Городская многопрофильная больница № 2, СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Городская больница № 26, Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы).

Критериями для включения в базу исследования были:

- диагноз ИИ, подтверждённый данными нейровизуализации (компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии – КТ/МРТ);
- наличие доказанной тромботической окклюзии проксимальных отделов артерий головного мозга с последующим выполненным оперативным вмешательством в виде ВСТЭ;
- отсутствие в комплексном лечении тромболитической терапии.

Критерии невключения:

- отсутствие выполненного теста полимеразной цепной реакции на вирус SARS-CoV-2;
- отсутствие показаний для ВСТЭ;
- невыполнение контрольной КТ через 24 ч после операции.

При заполнении формы электронной таблицы регистрировались демографические и клинические данные, характер поражения, ангиографический результат реперфузии, частота осложнений ВСТЭ, частота внутречерепных кровоизлияний, исходы лечения. Оперативные вмешательства выполнялись по рутинным клиническим показаниям². Всем пациентам проводилось стандартное клинико-неврологическое обследование, а клинический диагноз ИИ устанавливали в соответствии с МКБ-10 и с учётом основных критериев TOAST. Степень выраженности неврологического дефицита оценивали с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS). Успешность хирургического вмешательства определяли после контрольной ангиографии, при этом удовлетворительным ангиографическим результатом считалось восстановление проходимости мозговой артерии до уровня 2b/3 по mTICI, неудовлетворительным – mTICI 0-2a. Оценку осложнений осуществляли по данным контрольных КТ согласно Гейдельбергской классификации геморрагических трансформаций [18]. Перечень изучаемых интраоперационных осложнений был сформирован на основе практики мультицентровых исследований [19].

Функциональный исход считался благоприятным при достижении по модифицированной шкале Рэнкина (mRs) 0–2 баллов, неблагоприятным – 3–5 баллов, летальному исходу соответствовали 6 баллов. Дополнительно оценивали летальность через 90 дней от дебюта ОНМК среди выписанных из стационара на основании

² Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: национальные клинические рекомендации, 2021.
URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (дата обращения 21.04.2024).

регистрации случаев смерти в региональной информационной системе здравоохранения Санкт-Петербурга. В случае внутригоспитального летального исхода изучали причины летального исхода на основе данных патолого-анатомических вскрытий.

Количественные данные были описаны с помощью медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей, категориальные (качественные) данные – в формате частот и процентных долей с вычислением 95% доверительного интервала для долей. Для всех числовых данных проводилось предварительное тестирование на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка, а также теста на асимметрию и эксцесс с расчётом значения p при тестировании нулевой гипотезы о нормальном распределении переменной. В случае нормального распределения для статистического анализа непрерывных переменных применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок; при значительном отклонении от нормального распределения были использованы непараметрические тесты Вилкоксона, Манна–Уитни. Для анализа ассоциации между категориальными переменными использовали точный тест Фишера, тест χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации благоприятного исхода с клинически значимыми факторами был проведён многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. Все приведённые значения p были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Все статистические вычисления были проведены в программном пакете R v. 4.3.1.

Результаты

Схема перепрофилирования стационаров Санкт-Петербурга на время пандемии COVID-19 представлена в табл. 1. Маршрутизация пациентов с ОНМК в этот период осуществлялась с учётом наличия у них COVID-19. Так, в Санкт-Петербурге из 11 региональных сосудистых центров в нашем сравнительном анализе только 3 (СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Городская больница № 26, Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы) не подверглись перепрофилированию, однако общее количество пациентов, которым была

выполнена ВСТЭ по поводу ИИ, в этих 3 стационарах оказалось бóльшим (479 против 338).

У пациентов обеих групп стационаров отсутствуют значимые различия по возрасту, полу, степени неврологического дефицита, 90-дневной летальности и функциональным исходам (табл. 2). В то же время между пациентами с наличием и отсутствием COVID-19 (вне зависимости от места лечения) по тем же параметрам выявлены статистически значимые различия (табл. 3). Так, NIHSS при поступлении и доля летальных исходов были выше в группе пациентов с COVID-19, в то время как функциональный исход у пациентов без COVID-19 был существенно более благоприятен (4 балла по mRS у пациентов с COVID-19 против 3 баллов у пациентов без COVID-19; $p < 0,001$).

Данные об осложнениях, связанных с проведением ВСТЭ, в группах пациентов перепрофилированных и неперепрофилированных стационаров представлены в табл. 4. Выявляется тенденция к увеличению частоты эмболий новой территории в бассейне проводимого интервенционного лечения в группе пациентов, проходивших лечение в неперепрофилированных стационарах. Однако следует отметить, что в целом доля этих осложнений была невысокой, а в процессе статистического анализа коррекция на множественные сравнения не проводилась, в связи с чем нельзя исключить, что данное различие является случайным.

Статистически значимых различий по результатам контрольных КТ через 24 ч после выполненной ВСТЭ не выявлено (табл. 2). Обращает на себя внимание некоторая тенденция в увеличенной частоте внутримозговых гематом I-го типа как в группе пациентов, проходивших лечение в перепрофилированных стационарах, так и в группе пациентов с COVID-19 (табл. 3), однако ни в одной, ни в другой паре рассматриваемых групп данное различие не достигло уровня статистически значимого.

Отмечается тенденция к увеличению частоты перфорации артерии в группе пациентов с сопутствующим COVID-19 (табл. 3), однако крайне низкая частота его встречаемости

Таблица 1. Распределение пациентов по региональным сосудистым центрам с учётом изменённой логистики

Table 1. Distribution of patients to regional vascular centers based on an adjusted triage procedure

Параметр Parameter	Перепрофилированные стационары COVID-19 converted hospitals	Неперепрофилированные стационары Non-converted hospitals	p
Количество коек Beds, n	693	300	
Количество процедур ВСТЭ EVT interventions, n	338	479	
Количество процедур ВСТЭ в расчёте на 1 койку EVTs/bed, n	0,49	1,6	
Доля ВСТЭ от общего количества ИИ, % EVT proportion in total number of IS cases, %	4,1	5,3	< 0,001
Число пролеченных ИИ Treated IS cases, n	8165	8973	
Число пролеченных ИИ в пересчёте на 1 койку Treated IS cases/bed, n	11,7	29,9	

Таблица 2. Сравнение основных клинических характеристик и исходов в группах пациентов с ИИ и выполненной ВСТЭ в перепрофилированных и неперепрофилированных стационарах

Table 2. Main clinical characteristics and outcomes in IS patients who underwent EVT in COVID-19-converted and non-converted hospitals

Параметр Parameter	Перепрофилированный стационар COVID-19-converted hospitals (n = 338)	Неперепрофилированный стационар Non-converted hospitals (n = 479)	p
Возраст Age	73 (63; 82)	74 (65; 83)	0,2
Мужской пол Males	155 (46% [40%; 51%])	210 (44% [39%; 48%])	0,6
COVID-19	80 (24% [19%; 29%])	139 (29% [25%; 33%])	0,089
NIHSS при поступлении NIHSS score at admission	15 (10; 18)	16 (12; 19)	0,011
Доля внутривидельничных летальных исходов In-hospital mortality	112 (33% [28%; 38%])	182 (38% [34%; 43%])	0,2
Доля летальных исходов на 90-й день от дебюта ИИ 90 days post-stroke mortality	108 (36% [30%; 41%])	167 (39% [35%; 44%])	0,3
Интраоперационные осложнения Intraoperative complications			
эмболия новой территории в том же бассейне new emboli in the same territory	16 (4,7% [2,8%; 7,7%])	44 (9,2% [6,8%; 12,0%])	0,016
диссекция артерии arterial dissection	7 (2,1% [0,91%; 4,4%])	9 (1,9% [0,92%; 3,7%])	0,8
перфорация артерии arterial perforation	1 (0,3% [0,02%; 1,9%])	3 (0,6% [0,16%; 2,0%])	0,6
вазоспазм, потребовавший лечения vasospasm requiring treatment	4 (1,2% [0,38%; 3,2%])	5 (1,0% [0,38%; 2,6%])	> 0,9
эмболия в другом сосудистом бассейне emboli in a new territory	1 (0,3% [0,02%; 1,9%])	1 (0,2% [0,01%; 1,3%])	> 0,9
Послеоперационные осложнения Post-operative complications			
геморрагический инфаркт 1-го типа hemorrhagic infarction type 1	6 (1,8% [0,72%; 4,0%])	14 (2,9% [0,72%; 4,0%])	0,3
геморрагический инфаркт 2-го типа hemorrhagic infarction type 2	28 (8,3% [5,7%; 12,0%])	34 (7,1% [5,0%; 9,9%])	0,5
паренхимальная гематома 1-го типа parenchymal hematoma type 1	23 (6,8% [4,5%; 10,0%])	19 (4,0% [2,5%; 6,2%])	0,072
паренхимальная гематома 2-го типа parenchymal hematoma type 2	26 (7,7% [5,2%; 11,0%])	25 (5,2% [3,5%; 7,7%])	0,2
внутрижелудочковое кровоизлияние intraventricular hemorrhage	1 (0,3% [0,02%; 1,90%])	2 (0,4% [0,07%; 1,7%])	> 0,9
субарахноидальное кровоизлияние subarachnoid hemorrhage	11 (3,3% [1,7%; 5,9%])	23 (4,8% [3,10%; 7,20%])	0,3
Общая доля осложнений Total complication rate			
интраоперационные осложнения intraoperative complications	24 (7,1% [4,7%; 11,0%])	56 (12,0% [9,0%; 15,0%])	0,030
послеоперационные осложнения post-operative complications	83 (25,0% [20,0%; 30,0%])	92 (19,0% [16,0%; 23,0%])	0,066
интра- и послеоперационные осложнения intra- and post-operative complications	5 (2,3% [0,84%; 5,5%])	18 (3,0% [1,8%; 4,8%])	0,6
Функциональный исход Functional outcome			
Параметр Parameter	Перепрофилированный стационар COVID-19 converted hospitals (n = 226)	Неперепрофилированный стационар Non-converted hospitals (n = 297)	p
Функциональный исход при выписке, mRS за вычетом внутригоспитальной летальности Functional outcome at discharge, mRS excluding in-hospital mortality	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,8

Таблица 3. Сравнение основных клинических характеристик и исходов в группах пациентов с ИИ и сопутствующим либо отсутствующим COVID-19

Table 3. Main clinical characteristics and outcomes in groups of IS patients with or without COVID-19

Параметр Parameter	Пациенты с COVID-19 COVID-19 patients (n = 219)	Пациенты без COVID-19 COVID-19-free patients (n = 598)	p
Возраст Age	75 (67; 84)	73 (63; 82)	0,023
Мужской пол Males	103 (47% [40%; 54%])	262 (44% [40%; 48%])	0,4
NIHSS при поступлении NIHSS score at admission	17 (13; 20)	15 (10; 18)	< 0,001
Доля внутрибольничных летальных исходов In-hospital mortality	114 (52% [45%; 59%])	180 (30%; [26%; 34%])	< 0,001
Доля летальных исходов на 90-й день от дебюта ИИ 90 days post-stroke mortality	98 (51% [44%; 59%])	177 (33% [29%; 37%])	< 0,001
Интраоперационные осложнения Intraoperative complications			
эмболия новой территории в том же бассейне new emboli in the same territory	16 (7,3% [4,4%; 12%])	44 (7,4% [5,5%; 9,8%])	> 0,9
диссекция артерии arterial dissection	3 (1,4% [0,35%; 4,3%])	13 (2,2% [1,2%; 3,8%])	0,6
перфорация артерии arterial perforation	3 (1,4% [0,35%; 4,3%])	1 (0,2% [0,01%; 1,1%])	0,061
вазоспазм, потребовавший лечения vasospasm requiring treatment	2 (0,9% [0,16%; 3,6%])	7 (1,2% [0,51%; 2,5%])	> 0,9
эмболия в другом сосудистом бассейне emboli in a new territory	0 (0,0% [0,00%; 2,1%])	2 (0,3% [0,06%; 1,3%])	> 0,9
Послеоперационные осложнения Post-operative complications			
геморрагический инфаркт 1-го типа hemorrhagic infarction type 1	4 (1,8% [0,59%; 4,9%])	16 (2,7% [1,6%; 4,4%])	0,5
геморрагический инфаркт 2-го типа hemorrhagic infarction type 2	19 (8,7% [5,4%; 13,0%])	43 (7,2% [5,3%; 9,7%])	0,5
паренхимальная гематома 1-го типа parenchymal hematoma type 1	16 (7,3% [4,4%; 12,0%])	26 (4,4% [2,9%; 6,4%])	0,091
паренхимальная гематома 2-го типа parenchymal hematoma type 2	14 (6,4% [3,7%; 11,0%])	37 (6,2% [4,5%; 8,5%])	> 0,9
внутрижелудочковое кровоизлияние intraventricular hemorrhage	0 (0,0% [0,00%; 2,1%])	3 (0,5% [0,13%; 1,6%])	0,6
субарахноидальное кровоизлияние subarachnoid hemorrhage	14 (6,4% [3,7%; 11,0%])	20 (3,4% [2,1%; 5,2%])	0,054
Общая доля осложнений Total complication rate			
интраоперационные осложнения intraoperative complications	22 (10% [6,5%; 15,0%])	58 (9,7% [7,5%; 12,0%])	0,9
послеоперационные осложнения post-operative complications	53 (24,0% [19,0%; 31,0%])	122 (20,0% [17,0%; 24,0%])	0,2
интра- и послеоперационные осложнения intra- and post-operative complications	10 (3,0% [1,5%; 5,5%])	13 (2,7% [1,5%; 4,7%])	0,8
Функциональный исход Functional outcome			
Параметр Parameter	Пациенты с COVID-19 COVID-19 patients (n = 105)	Пациенты без COVID-19 COVID-19-free patients (n = 418)	p
Функциональный исход при выписке, mRS за вычетом внутригоспитальной летальности Functional outcome at discharge, mRS excluding in-hospital mortality	4 (3; 5)	3 (2; 4)	< 0,001

Таблица 4. Коэффициенты уравнения многофакторной логистической регрессии для оценки ассоциации благоприятного функционального исхода (0–2 по mRS) и клинически значимых переменных в исследуемой группе

Table 4. Multiple correlation coefficients between the rates of favorable functional outcomes (mRS 0–2) and clinically significant variables in the study group

Параметр Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95% доверительный интервал 95% CI	<i>p</i>
Возраст Age	0,97	0,96–0,98	< 0,001
Место лечения — неперепрофилированный стационар Treated in non-converted hospital	1,22	0,84–1,78	0,300
Отсутствие COVID-19 COVID-19-free patients	7,39	4,13–14,3	< 0,001
Тяжесть неврологического дефицита (NIHSS) при поступлении NIHSS score at admission	0,89	0,86–0,92	< 0,001
Отсутствие интраоперационных осложнений Absence of intraoperative complications	1,08	0,58–2,07	0,800
Отсутствие послеоперационных осложнений Absence of postoperative complications	2,20	1,31–3,84	0,004

не позволила оценить статистическую значимость данного межгруппового различия. Доля субарахноидальных кровоизлияний в группе пациентов с сопутствующим COVID-19 также имеет тенденцию к увеличению, однако межгрупповое различие не достигло статистической значимости, как и в случае с перфорациями артерий.

Суммарно нами выявлено статистически значимое увеличение интраоперационных осложнений в группе пациентов, проходивших лечение в неперепрофилированных стационарах (табл. 2).

Анализ факторов, ассоциированных с благоприятным функциональным исходом, показал отсутствие значимого влияния таких параметров, как место лечения и наличие интраоперационных осложнений (табл. 4). Таким образом, к факторам, ассоциированным с благоприятным функциональным исходом, можно отнести более молодой возраст, отсутствие COVID-19, более лёгкий неврологический дефицит при поступлении и отсутствие послеоперационных осложнений.

Обсуждение

Нами исследована репрезентативная для периода развёрнутой пандемии COVID-19 популяция – сплошная выборка пациентов с ИИ, получавших ВСТЭ в сосудистых центрах мегаполиса в течение 2021 г. Выявлено, что наличие сопутствующего COVID-19 не оказало значимого влияния на вероятность интраоперационных либо послеоперационных осложнений ВСТЭ. Однако при сравнении групп пациентов, проходивших лечение в перепрофилированных и неперепрофилированных стационарах, наблюдалось статистически значимое увеличение общей доли интраоперационных осложнений у пациентов неперепрофилированных стационаров.

Одной из причин данного феномена может быть влияние организационных факторов, ограничивающих успех применения специализированной технологии, таких как

неоптимальная догоспитальная и внутригоспитальная логистика. В расчёте на 1 койку в неперепрофилированных стационарах было пролечено в 3 раза больше пациентов с ИИ и было выполнено во столько же раз большее количество ВСТЭ по сравнению с нагрузкой на койку перепрофилированных стационаров. Вероятно, увеличение потока поступающих пациентов при неизменном количестве специалистов в штатном расписании привело к существенному увеличению нагрузки на персонал, в особенности на хирургические бригады, что повлияло на частоту развития интраоперационных осложнений.

Неблагоприятное влияние организационных сложностей соответствует общемировой тенденции; так, о менее благоприятных исходах ОНМК у пациентов, проходивших лечение во время пандемии COVID-19, сообщается в большинстве когортных исследований [20, 21].

Отдельно стоит отметить, что данное исследование не несло цели изучения эффективности ВСТЭ по сравнению с иными методами лечения, поскольку в данном анализе отсутствуют данные о пациентах без выполненных оперативных вмешательств по поводу ИИ. Обращает на себя внимание факт отсутствия значимого различия доли пациентов с выявленным COVID-19 как в перепрофилированных, так и в неперепрофилированных стационарах. Таким образом, факт наличия COVID-19 и место лечения не могли прямо повлиять на решение об оперативной тактике лечения

У пациентов с ИИ и сопутствующим COVID-19 не получено данных о статистически значимом увеличении количества как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений, несмотря на назначение (согласно протоколам ведения COVID-19) специфической антикоагулянтной профилактической терапии.

Тем не менее, по данным многофакторного анализа, сопутствующий COVID-19 оказался предиктором неблагоприятного исхода, независимо от возраста пациента, тяжести инсульта и наличия осложнений, связанных

с хирургическим лечением. При этом профиль госпитализации (перепрофилированный либо неперепрофилированный стационар) не оказал влияния на исход заболевания. Это наблюдение подтверждает, что COVID-19 ухудшает исход ОНМК не только за счёт непрямого влияния на организацию медицинской помощи и логистику, но и непосредственно утяжеляя течение заболевания.

Ограничения исследования. Проведённое исследование основано на ретроспективном анализе медицинской документации, является наблюдательным и не учитывает результаты лечения пациентов, которым ВСТЭ не была выполнена вследствие крайней тяжести респираторного синдрома или полиорганной патологии, осложнявших течение COVID-19. Также известно, что COVID-19 может способствовать увеличению суммарного балла по шкале NIHSS [22], поэтому нельзя исключить, что у части пациентов с COVID-19 превышение максимально допустимого балла NIHSS привело к отмене ВСТЭ, в то время как пациенты с эквивалентным объёмом поражения головного мозга, но без COVID-19, были прооперированы и, таким образом, повреждение мозга у пациентов без COVID-19 было исходно обширнее. В анализе результа-

тов также не учитывались случаи снижения доступности ВСТЭ, обусловленные организационными проблемами, в том числе практическими трудностями и потерями времени при выполнении межстационарных переводов.

Заключение

У пациентов, которым проводилась ВСТЭ в региональных сосудистых центрах Санкт-Петербурга в 2021 г., наличие сопутствующего COVID-19 не повлияло на частоту осложнений при выполнении интервенционного лечения пациентам в остром периоде ИИ. Тем не менее пандемия COVID-19 оказала непрямым отрицательное воздействие на течение ОНМК после ВСТЭ за счёт нарушения логистики, неравномерного распределения пациентов по отношению к коечной мощности, затруднения маршрутизации и, как следствие, роста нагрузки на медицинский персонал (в особенности хирургических бригад). Данный фактор может способствовать увеличению доли интраоперационных осложнений в группе стационаров с большим числом поступивших пациентов на меньшее число коек (в нашем исследовании – на группу неперепрофилированных стационаров).

Список источников / References

1. Савелло А.В., Свистов Д.В., Сорокоумов В.А. Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;7(4):42–49.
2. Savello A.V., Svistov D.V., Sorokoumov D.A. Endovascular treatments for ischemic stroke: Present status and prospects. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2025;7(4):42–49. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-42-49
3. Jolugbo P, Ariens R.A.S. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52(3):1131–1142. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032810
4. Sarraj A, Savitz S, Pujara D. et al. Endovascular thrombectomy for acute ischemic strokes: current US access paradigms and optimization methodology. *Stroke*. 2020;51(4):1207–1217. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.028850
5. Савелло А.В., Вознюк И.А., Свистов Д.В. и др. Результаты лечения ишемического инсульта с применением внутрисосудистой тромбозмоблектомии в условиях региональных сосудистых центров в мегаполисе (Санкт-Петербург). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(12-2):54–63.
6. Savello A.V., Vozniuk I.A., Svistov D.V. et al. Outcomes of endovascular thrombectomy for acute stroke in regional vascular centers of a metropolis (St.-Petersburg). *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12-2):54–63. DOI: 10.17116/jnevro201811812254
7. Gao Y, Chen Y, Liu M. et al. Nervous system diseases are associated with the severity and mortality of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol. Infect.* 2021;149:e66. DOI: 10.1017/S0950268821000376
8. Zureigat H., Alhusban M., Cobia M. Mechanical thrombectomy outcomes in COVID-19 patients with acute ischemic stroke: a narrative review. *Neurologist*. 2021;26(6):261–267. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000360
9. Янишевский С.Н. Изменения процесса оказания помощи пациентам с инсультом в условиях эпидемии COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):263–269.
10. Yanishevskii S.N. Healthcare for stroke patients in COVID-19 pandemic. *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):263–269. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-263-269
11. Papanagiotou P, Parrilla G., Pettigrew L.C. Thrombectomy for treatment of acute stroke in the COVID-19 pandemic. *Cerebrovasc. Dis.* 2021;50(1):20–25. DOI: 10.1159/000511729
12. Morassi M., Bagatto D., Cobelli M. et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J. Neurol.* 2020;267(8):2185–2192. DOI: 10.1007/s00415-020-09885-2
13. Tang X., Zheng F. A review of ischemic stroke in COVID-19: currently known pathophysiological mechanisms. *Neurol. Sci.* 2022;43(1):67–79. DOI: 10.1007/s10072-021-05679-0
14. Luo W., Liu X., Bao K., Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* 2022;269(4):1731–1740. DOI: 10.1007/s00415-021-10837-7
15. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(20):e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
16. Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: insights from an international panel. *Am. J. Emerg. Med.* 2020;38(7):1548.e5–1548.e7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.018
17. Finsterer J., Scorza F.A., Scorza C.A., Fiorini A.C. Ischemic stroke in 455 COVID-19 patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100012. DOI: 10.1016/j.clinsp.2022.100012
18. Fridman S., Bres Bullrich M., Jimenez-Ruiz A. et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: systematic review and newly reported cases. *Neurology*. 2020;95(24):e3373–e3385. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010851
19. Castro-Varela A., Martinez-Magallanes D.M., Reyes-Chavez M.F. et al. Risk factors, clinical presentation, therapeutic trends, and outcomes in arterial thrombosis complicating unvaccinated COVID-19 patients: a systematic review. *Angiology*. 2024;75(7):625–634. DOI: 10.1177/00033197231167055
20. Drenck N., Grundtvig J., Christensen T. et al. Stroke admissions and revascularization treatments in Denmark during COVID-19. *Acta Neurol. Scand.* 2022;145(2):160–170. DOI: 10.1111/ane.13535
21. von Kummer R., Broderick J.P., Campbell B.C. et al. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*. 2015;46(10):2981–2986. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010049
22. Akins P.T., Amar A.P., Pakbaz R.S. et al. Complications of endovascular treatment for acute stroke in the SWIFT trial with solitaire and Merci devices. *Am. J. Neuroradiol.* 2014;35(3):524–528. DOI: 10.3174/ajnr.A3707
23. Tang X., Zheng F. A review of ischemic stroke in COVID-19: currently known pathophysiological mechanisms. *Neur. Sci.* 2022;43(1):67–79. DOI: 10.1007/s10072-021-05679-0
24. Siegler J.E., Abdalkader M., Michel P., Nguyen T.N. Therapeutic trends of cerebrovascular disease during the COVID-19 pandemic and future perspectives. *J. Stroke*. 2022;24(2):179–188. DOI: 10.5853/jos.2022.0084
25. Marti-Fàbregas J., Guisado-Alonso D., Delgado-Mederos R. et al. Impact of COVID-19 infection on the outcome of patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52(12):3908–3917. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034883

Информация об авторах

Яковлев Александр Игоревич – невролог Регионального сосудистого центра для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7648-4388>

Вознюк Игорь Алексеевич – д-р мед. наук, профессор каф. неврологии, зам. главного врача клиники по неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. психиатрии и нейронаук Балтийского центра нейротехнологий и искусственного интеллекта Балтийского федерального университета им. И. Канта, Калининград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Харитонова Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, секретарь правления ассоциации Национального общества нейросонологии и церебральной гемодинамики, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

Савелло Александр Викторович – д-р мед. наук, профессор, зам. начальника каф. нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1680-6119>

Прохорова Мария Викторовна – невролог отд. неврологии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>

Коломенцев Сергей Витальевич – канд. мед. наук, с. н. с., начальник неврологического отд. клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; с. н. с. Балтийского центра нейротехнологий и искусственного интеллекта Балтийского федерального университета им. И. Канта, Калининград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

Цурикова Надежда Анатольевна – канд. мед. наук, врач-педиатр неврологического отд. Областной детской клинической больницы, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3946-430X>

Романова Маргарита Александровна – невролог Регионального сосудистого центра для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-8850-1670>

Вклад авторов: *Яковлев А.И.* – сбор и первичный анализ полученных данных, написание статьи; *Вознюк И.А., Коломенцев С.В., Савелло А.В.* – общее руководство, редактирование текста; *Харитонова Т.В., Цурикова Н.А., Прохорова М.В., Романова М.А.* – анализ и статистическая обработка полученных данных. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Alexander I. Yakovlev – neurologist, Regional Vascular Center for Patients with Acute Cerebrovascular Accident, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7648-4388>

Igor A. Voznjouk – Dr. Sci. (Med.), Professor, Neurology department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; Professor, Department of psychiatry and neurosciences, Baltic center for neurotechnologies and artificial intelligence, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Tatiana V. Kharitonova – Cand. Sci. (Med.), secretary, Board of the Association, National Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

Alexander V. Savello – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Head, Department of neurosurgery, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1680-6119>

Mariia V. Prokhorova – neurologist, Department of neurology for patients with acute cerebrovascular accident, Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>

Sergey V. Kolomencev – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Neurological department, Clinic of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; senior research associate, Baltic Center for Neurotechnologies and Artificial Intelligence, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

Nadezhda A. Tsurikova – Cand. Sci. (Med.), Neurological department, Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3946-430X>

Margarita A. Romanova – neurologist, Regional Vascular Center for Patients with Acute Cerebrovascular Accident, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-8850-1670>

Author contribution: *Yakovlev A.I.* – collection and primary analysis of the received data, writing of the manuscript text; *Voznjouk I.A., Kolomencev S.V., Savello A.V.* – general guidance, editing of the manuscript text; *Kharitonova T.V., Tsurikova N.A., Prokhorova M.V., Romanova M.A.* – analysis and statistical processing of the received data. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



Височная эпилепсия с битемпоральными интериктальными разрядами: влияние сна и бодрствования

А.Г. Брутян, М.А. Глазова, М.Ю. Максимова, А.И. Белякова-Бодина

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. У пациентов с височной эпилепсией нередко выявляются независимые битемпоральные разряды в межприступном периоде. Вероятность регистрации эпилептиформной активности (ЭА) увеличивается во сне. Наличие битемпоральных интериктальных эпилептиформных разрядов с различным соотношением количества разрядов по сторонам учитывается для определения исхода хирургического лечения.

Цель: на основании расчёта индекса эпилептиформных разрядов для каждой стадии сна выявить доминирующую сторону у пациентов с битемпоральной эпилепсией.

Материалы и методы. В исследование были включены 45 записей видео-ЭЭГ-мониторинга длительностью 10–24 ч у пациентов с битемпоральной ЭА. Для каждой записи рассчитывали общий индекс ЭА и индекс ЭА для бодрствования и каждой стадии сна отдельно. Также определяли индекс доминирования разрядов (ИДР) в процентах как соотношение разрядов на доминирующей и контралатеральной сторонах для всей записи и отдельно для каждой стадии.

Результаты. Отмечено увеличение индекса ЭА по мере углубления сна, максимальные значения выявлены в стадиях сна N2 и N3. Минимальное значение индекса ЭА было в фазе REM-сна, тем не менее в большинстве случаев разряды в REM-фазе выявлялись на доминирующей стороне. ИДР был наиболее высоким и стабильным в стадиях N2 и N3.

Заключение. Результаты исследования пациентов с битемпоральной локализацией ЭА свидетельствуют о возрастании ИДР по мере увеличения глубины не-REM-сна. Несмотря на то что REM-сон обладает протективными свойствами, снижая вероятность появления ЭА, для пациентов с битемпоральными интериктальными эпилептиформными разрядами он может иметь латерализующее значение. Доминирующая сторона в значительной степени определяется высоким значением ИДР в стадиях N2 и N3.

Ключевые слова: височная эпилепсия с битемпоральными разрядами; сон; электроэнцефалография; стадии сна

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 11-6/22 от 21.12.2022).

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: ncpmaximova@mail.ru. Максимова М.Ю.

Для цитирования: Брутян А.Г., Глазова М.А., Максимова М.Ю., Белякова-Бодина А.И. Височная эпилепсия с битемпоральными интериктальными разрядами: влияние сна и бодрствования. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(3):35–41.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1150>

Поступила 18.06.2024 / Принята в печать 19.07.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Temporal Lobe Epilepsy with Bitemporal Interictal Epileptiform Discharges: Effects of Sleep and Wakefulness

Amayak G. Broutian, Mariya A. Glazova, Marina Yu. Maksimova, Alexandra I. Belyakova-Bodina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Independent bitemporal interictal discharges are often found in patients with temporal lobe epilepsy. The likelihood of registering epileptiform activity (EA) is higher during sleep. Assessment of bitemporal interictal epileptiform discharges (BIEDs) with various discharge predominance ratio is used for presurgical evaluation of epilepsy patients and prediction of surgical outcomes.

Our objective was to determine the predominant side (PS) in patients with bitemporal epilepsy using the incidence of epileptiform discharges for each sleep stage.

Materials and methods. We analyzed 45 recordings of 10–24 h long-term video-EEG monitoring (LTM) in patients with bitemporal EA. For each recording, the total incidence of EA (IEA) and EA incidence for wakefulness and for each sleep stage were calculated individually. We also assessed the discharge predominance index (DPI) as a ratio of IEA in the predominant and contralateral sides for the entire recording and for each sleep stage.

Results. We observed an IEA increase with sleep deepening, with maximum values observed during N2 and N3 sleep stages. The minimum IEA values were recorded during REM sleep; nevertheless, most of the REM sleep discharges were detected on the PS. DPI values were the highest and the most stable during N2 and N3 stages.

Conclusion. The findings of our study demonstrate an increase in DPI values with non-rapid eye movement (NREM) sleep deepening in patients with bitemporal localization of EA. Despite the protective effects of REM sleep (i.e., reducing the likelihood of EA), it may be pivotal in lateralization of EA in patients with BIEDs. The PS is generally determined by a higher DPI during N2 and N3 stages.

Keywords: temporal lobe epilepsy with bitemporal discharges; sleep; electroencephalography; sleep stages

Ethics approval. All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol No. 11-6/22, dated 21 December 2022).

Source of funding. The study was conducted by the Research Center of Neurology on state assignment.

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: ncnmaksimova@mail.ru. Maksimova M.Yu.

For citation: Broutian A.G., Glazova M.A., Maksimova M.Yu., Belyakova-Bodina A.I. Temporal lobe epilepsy with bitemporal interictal epileptiform discharges: effects of sleep and wakefulness. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):35–41.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1150>

Received 18.06.2024 / Accepted 19.07.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Наиболее распространённой формой среди структурных эпилепсий, а также одним из самых распространённых неврологических заболеваний является фокальная височная эпилепсия (ФВЭ), которая диагностируется у 1/3 пациентов с эпилепсией [1]. В 30% случаев наблюдается фармакорезистентное течение ФВЭ, и пациенты являются кандидатами на хирургическое лечение [2]. Длительное течение ФВЭ повышает вероятность возникновения в контралатеральном полушарии головного мозга дополнительного эпилептогенного очага. Среди пациентов с ФВЭ распространённость битемпоральных интериктальных эпилептиформных разрядов (БИЭР), по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ), может достигать 60% [3, 4].

При вовлечении обеих височных долей определение стороны доминирующего эпилептогенного очага представляет значительные трудности, а проведение резекционного двустороннего хирургического вмешательства ограничено из-за риска развития синдрома Клувера–Бюси. Особый интерес представляет поиск клинико-нейрофизиологических маркеров ведущей стороны при ФВЭ с битемпоральными разрядами для достижения благоприятного исхода хирургического лечения. Ранее показано, что эффективность хирургического лечения у пациентов с БИЭР зависит от индекса доминирования разрядов (ИДР) с одной стороны, и наиболее благоприятный исход наблюдается у пациентов, у которых разряды с одной стороны составляют более 80–90% [5, 6].

При ФВЭ вероятность регистрации эпилептиформной активности (ЭА) во многом обусловлена уровнем бодрствования и глубины сна [7, 8]. ЭА чаще отмечается во сне, особенно в медленноволновом. Таким образом, подсчёт только абсолютного количества разрядов является недостаточным без учёта длительности времени бодрствования и отдельных стадий сна. С этой целью может использоваться индекс эпилептиформной активности (ИЭА), который рассчитывается как количество разрядов за определённое время (например, 1 ч), в течение которого пациент бодрствовал или спал. Таким образом, подсчёт только абсолютного количества разрядов с обеих сторон без указания на состояние бодрствования или сна, в котором находился пациент во время записи ЭЭГ, может оказаться недостаточным.

Цель исследования: на основании расчёта ИЭА определить вариабельность ИДР в зависимости от уровня бодрствования и глубины сна у пациентов с ФВЭ и битемпоральными разрядами.

Материалы и методы

Из общего числа 2086 пациентов, прошедших обследование в лаборатории видео-ЭЭГ-мониторинга Научного центра неврологии в период с февраля 2018 г. по февраль 2024 г. [9], были отобраны 1063 записи видео-ЭЭГ-мониторинга длительностью 10–24 ч у пациентов с височной локализацией ЭА. БИЭР отмечались в 203 случаях. Для выявления структурных причин эпилепсии проведено сопоставление данных ЭЭГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга («Magnetom Prisma», «Siemens Healthineers»; 3 Тл).

Критерии включения [9]:

- 1) битемпоральная ЭА;
- 2) регистрация всех стадий сна и бодрствования;
- 3) подсчёт эпилептиформных разрядов вручную без использования алгоритма автоматической детекции разрядов;
- 4) общее количество БИЭР не менее 10;
- 5) выполнение МРТ головного мозга по международному эпилептологическому протоколу HARNESS-MRI на томографе мощностью 3 Тл.

Критерии невключения/исключения [9]:

- 1) записи с регистрацией ЭА за пределами височных областей;
- 2) записи с эпилептическими приступами в связи с их возможным влиянием на ИЭА;

- 3) записи с количеством разрядов более 2000 в связи со сложностями их ручной маркировки;
- 4) ИДР < 60%.

В исследование были включены 45 записей пациентов в возрасте 25–67 лет (медиана – 44,6 года), среди которых было 20 женщин и 25 мужчин. Длительность заболевания на момент исследования составила от 6 мес до 43 лет (медиана – 29,8 года), возраст дебюта эпилепсии – от 4 мес до 67 лет (медиана – 14,9 года). Запись ЭЭГ проводили скальповыми электродами по международной системе 10–20, с дополнительными электродами «скуловой дуги» (F9, F10, T9, T10, P9, P10) и электрокардиографическим каналом [9]. Записи производили на электроэнцефалографах «XLTEK» («Natus») и «BePlus LTM» («EBNeuro»). В начале исследования и после утреннего пробуждения проводили активирующие пробы с открыванием и закрыванием глаз, ритмичной фотостимуляцией и гипервентиляцией в течение 5 мин.

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации медицины сна (2017 г.) [10] построение гипнограмм проводили вручную, стадирование сна и бодрствования осуществляли на 30-секундных эпохах. Стадирование REM-сна было осуществлено на основании глазодвигательных артефактов в лобных отведениях (под электродами Fp1–F7, Fp2–F8), миографических артефактов в каналах ЭЭГ и характерных для REM-сна ЭЭГ-потенциалов. В исследовании использованы традиционные обозначения для стадий сна и бодрствования: Wake – бодрствование; N1 – первая стадия сна; N2 – вторая стадия сна; N3 – третья стадия сна (медленноволновой сон); REM – REM-сон [9]. Пример гипнограммы с отметками ЭА представлен на рис. 1.

Количество БИЭР за время записи составляло от 11 до 1920 разрядов (медиана – 299,6 разряда). Для каждой записи после построения гипнограммы с разметками БИЭР проводили расчёт общего ИЭА (отношение общего числа разрядов к длительности записи в часах) и ИЭА для бодрствования и каждой стадии сна (отношение числа БИЭР к продолжительности стадии в часах) [9]. Сторона с преобладанием разрядов за всё время записи определялась как доминирующая сторона (ДС), соответственно, противоположная сторона обозначалась как контралатеральная сторона (КС).

ИДР рассчитывали в процентах по формуле: (количество разрядов на ДС)/(количество разрядов с обеих сторон) × 100 для всей записи, а также отдельно для бодрствования и всех стадий сна. Амплитуду разрядов измеряли



Рис. 1. Гипнограмма с отметками ЭА в правой (верхний ряд) и левой (нижний ряд) височных областях.

Fig. 1. Hypnogram with EA labels in the right (top row) and left (bottom row) temporal regions.

Таблица 1. Распределение ЭА в височных областях в зависимости от стадий сна и бодрствования, n (%)

Table 1. Distribution of EA in temporal regions across sleep stages and wakefulness, n (%).

Стадия Sleep stage	Количество записей с ЭА Recordings with EA	Количество записей с битемпоральной ЭА Recordings with BIEDs	Количество записей с ЭА на ДС Recordings with EA on PS	Количество записей с ЭА на КС Recordings with EA on CS
Бодрствование Wakefulness	33 (73,3%)	17 (37,8%)	32 (71,1%)	18 (40,0%)
N1	25 (55,6%)	11 (24,4%)	22 (48,9%)	14 (30,4%)
N2	45 (100,0%)	42 (93,3%)	45 (100,0%)	42 (93,3%)
N3	44 (97,8%)	36 (80,0%)	44 (97,8%)	36 (80,0%)
REM	19 (42,2%)	7 (15,5%)	18 (40,0%)	8 (17,8%)

при усреднённом референтном монтаже. Учитывали наиболее высокую амплитуду разряда с каждой стороны вне зависимости от функционального состояния головного мозга (сна и бодрствования).

Для оценки трендов ИДР в зависимости от стадий сна и бодрствования проводили дополнительную нормализацию: рассчитывали относительный индекс каждой стадии для ДС (отношение индекса разрядов каждой стадии к общему индексу разрядов).

При сопоставлении данных ЭЭГ с результатами МРТ головного мозга по международному эпилептологическому протоколу HARNESS-MRI в 17 случаях были обнаружены потенциально эпилептогенные изменения: склероз гиппокампа – 9 случаев, опухоли из группы LEAT (Long-term epilepsy-associated tumors – доброкачественные опухоли, ассоциированные с длительно текущей эпилепсией) – 2; менингиомы – 3; энцефалоцеле височной доли – 2; гемиатрофия головного мозга – 1. В 23 случаях выявлены неспецифичные изменения (церебральная микроангиопатия, постинсультные изменения, венозные аномалии), не соответствующие по локализации ЭА, ещё в 5 случаях очаговые и диффузные изменения в мозге отсутствовали.

Результаты

Разряды в левой височной области преобладали у 21 пациента, в правой височной области – у 24. При оценке амплитуды БИЭР выявлено, что в 32 (71,1%) случаях максимальная амплитуда разрядов соответствовала ДС. В 27 записях ЭЭГ наблюдалось битемпоральное замедление, в 13 записях – одностороннее замедление (на ДС – в 11 из 13 записей), в 5 записях замедление отсутствовало.

Распределение ЭА в височных областях в зависимости от бодрствования и стадий сна представлено в табл. 1. Во время бодрствования эпилептиформные разряды зарегистрированы в 33 (73,3%) случаях. В 32 (71,1%) случаях ЭА выявлена на ДС и в 18 (40%) – на КС.

В табл. 2 представлены соотношения ИЭА в тех стадиях сна, когда эпилептиформные разряды были выявлены с обеих сторон, а также распределение ЭА в зависимости от бодрствования и стадии сна. В случаях отсутствия существенных различий ИЭА между сторонами пациенты выделены в отдельную группу. За сопоставимые значения

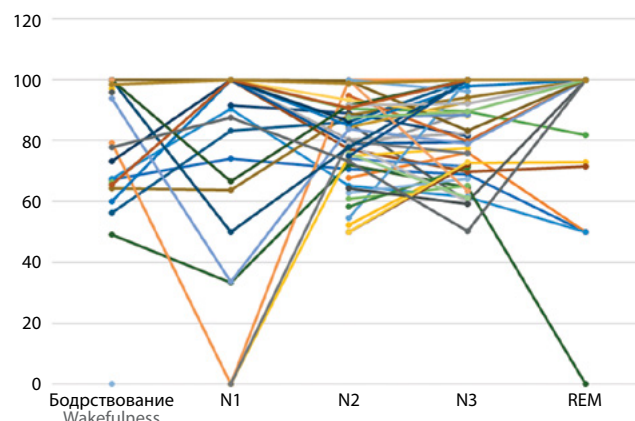


Рис. 2. Распределение значений ИДР (%).

По оси абсцисс – стадии сна и бодрствования, по оси ординат – нормализованные значения ИДР. Значения менее 50% указывают на преобладание разрядов на КС.

Fig. 2. Distribution of DPI values (%).

The X-axis presents sleep and wakefulness stages, the Y-axis – normalized DPI values. DPI values < 50% indicate the predominance of discharges on CS.

показателей было принято соотношение разрядов на ДС и КС > 40% и < 60%.

В 1 случае у МР-негативного пациента ЭА была зарегистрирована на КС (табл. 2). В стадии N1 ЭА выявлена в 25 (55,6%) записях: на ДС и КС – в 22 (48,9%) и 14 (30,4%) случаях соответственно (табл. 1), только на КС – в 3 случаях (табл. 2).

В стадии N2 ЭА отмечена в 45 (100%) записях: на ДС и КС – в 45 (100%) и 42 (93,3%) случаях соответственно. В стадии N3 эпилептиформные разряды были зарегистрированы в 44 (97,8%) записях на ДС и 36 (80%) случаях на КС. Лишь у 1 пациента ЭА не была зарегистрирована в N3, но выявлялась в стадии N2 (табл. 1).

В большинстве записей БИЭР регистрировалась с наиболее высоким ИЭА в стадии N3 (43 записи; 95,5%), в том числе в обеих височных областях – в 26 (57,8%) случаях. В 7 (15,5%) случаях ЭА характеризовалась максимальным ИЭА на КС, в 10 (22,2%) – на ДС. В REM-фазе сна ЭА зарегистрирована в 19 (42,2%) записях: на ДС – в 18 (40%) случаях, на контралатеральной стороне – в 8 (17,8%), при этом в 1 (2,2%) случае ЭА отмечалась изолированно только на КС (табл. 2)

Таблица 2. Распределение ЭА в зависимости от бодрствования и стадии сна, n (%)

Table 2. Distribution of EA across sleep stages and wakefulness, n (%)

Стадия Stage	ЭА только на ДС EA on PS only	ЭА только на КС EA on CS only	ИЭА выше на ДС* Higher IEA on PS*	ИЭА выше на КС Higher IEA on CS	ИЭА без значимых различий между сторонами IEA with no significant differences between sides
Бодрствование Wakefulness	15 (33,3%)	1 (2,2%)	13/17 (76,5%)	2 (4,4%)	3 (6,7%)
N1	11 (24,4%)	3 (6,7%)	7/11 (63,6%)	5 (11,1%)	2 (4,4%)
N2	3 (6,7%)	0	37/42 (88,1%)	0	5 (11,1%)
N3	8 (17,8%)	0	33/36 (91,7%)	0	3 (6,7%)
REM	11 (24,4%)	1 (2,2%)	3/7 (42,9%)	1 (2,2%)	4 (8,9%)

Примечание. * — % от записей, в которых ЭА регистрировалась на обеих сторонах в стадии сна или при бодрствовании.

Note. * — % of recordings with BIEDs during sleep or wakefulness.

Были проанализированы стадии бодрствования и сна с максимальными значениями ИЭА за исследование на ДС. Наиболее высокими показателями были в период медленноволнового сна (стадия N3) — 36 (80%) записей. В 3 (6,7%) случаях ведущей являлась стадия N2, в 5 (11,1%) — N1, в 1 (2,2%) случае максимальное значение ИЭА зарегистрировано в период бодрствования. Случаев с преобладанием ЭА в REM-сне не выявлено.

На рис. 2 представлен график распределения значений ИДР в бодрствовании и отдельных стадиях сна. Обращает на себя внимание максимальная «плотность» значений ИДР в стадиях N2 и N3, в которых ИДР всегда был выше 50%, то есть преобладал на ДС.

Обсуждение

По данным проведённого исследования установлено, что наиболее высокие значения ИЭА характерны для стадии медленноволнового сна в височной области на ДС. В случаях, когда ЭА не выявлялась в стадии дельта-сна, наиболее значимой являлась стадия N2 сна. При сравнении стадий сна установлено, что количество записей с максимальным количеством разрядов в стадии N3 для ДС составило 80,0%, для КС — 71,3%. Отмечено увеличение ИЭА по мере углубления сна (максимальные значения выявлены в стадиях N2 и N3 сна). Минимальное значение ИЭА определялось в стадии REM-сна.

Более ранние исследования также показали, что наиболее высокие значения ИЭА характерны для стадии дельта-сна [8, 9, 11–14]. Отличительной особенностью нашего исследования является анализ пациентов исключительно с битемпоральными разрядами, маркировка разрядов вручную на протяжении всей записи, подсчёт разрядов по отдельным стадиям сна. ДС определялась нами по общему количеству разрядов слева или справа, тогда как, например, Z. Clemens и соавт. определяли её по стороне, откуда исходили приступы [13]. В других работах подсчёт разрядов нередко проводился на фрагментах различной длительности (5–20 мин для каждой стадии сна и бодрствования). Высокие показатели ИЭА в стадиях N2 и N3 можно объяснить высокой степенью синхронной активности нейронов коры головного мозга [15–17].

Полагают, что ЭА в REM-сне имеет локализационное значение при ФВЭ [18]. Отчасти наши данные подтверждают эти утверждения. ЭА регистрировалась на ДС в 19 (42,2%) случаях, на КС — в 8 (17,8%). В 3 случаях из них ИЭА преобладал на ДС, в 4 случаях не отличался существенно между сторонами, в 1 случае ЭА регистрировалась только в контралатеральной височной области (табл. 2). На данный счёт существуют противоречивые мнения. S. Singh и соавт. при количественной оценке ЭА показали меньшее диагностическое значение REM-сна по сравнению с не-REM стадиями сна [14]. При этом сохраняется уверенность в том, что REM-сон, являясь частью структуры здорового сна, обладает протективными свойствами, снижая вероятность возникновения не только ЭА, но и эпилептических приступов [19, 20].

При обсуждении возможности хирургического лечения при ФВЭ с фармакорезистентным течением необходимо придерживаться следующих критериев: совпадение латерализующих и локализирующих симптомов приступов с данными иктальной и интериктальной ЭЭГ и нейровизуализации [21]. Однако у пациентов с битемпоральной ЭА, которая может возникать вследствие вторичного эпилептогенеза, зачастую при длительном течении эпилепсии, необходимо определить соотношение разрядов в височных областях с обеих сторон. Ранее была проведена оценка данного соотношения и исходов хирургического лечения [5, 6]. Наиболее благоприятных исходов удавалось достичь при соотношении, составляющем более 80% разрядов на ДС.

Частота битемпоральных разрядов, по данным различных исследований, варьирует в широком диапазоне — от 21% [22] до 61% [3]. Широкий разброс цифр объясняется в первую очередь длительностью исследований. Низкие значения обусловлены относительно короткой длительностью исследования. Например, в работе [22] длительность записи составляла не более 2 ч. И, напротив, в исследовании [3] по результатам рутинной ЭЭГ изначально были отобраны пациенты исключительно с унитемпоральными разрядами, которым в дальнейшем проводили суточный мониторинг ЭЭГ, и в 61% записей были выявлены разряды в височных отделах обоих полушарий.

Помимо того, что вероятность регистрации ЭА возрастает по мере достижения стадии глубокого сна, наши

результаты показывают, что в бодрствовании и в поверхностном сне имеется значительная вариабельность ИДР. Показатели доминирования разрядов с одной стороны в этих стадиях недостоверны и могут вводить в заблуждение, тогда как показатели доминирования разрядов с одной стороны наиболее стабильны в глубоком сне.

Данные, полученные в настоящем исследовании, обосновывают необходимость продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с оценкой дельта-сна у пациентов с подозрением на фокальную форму эпилепсии, так как стандартная ЭЭГ является коротким скрининговым методом диагностики, а дневной мониторинг ЭЭГ продолжительностью не более 4 ч не всегда позволяет достичь состояния глубокого сна. При структурных формах фокальной эпилепсии также необходимы подсчёт разрядов в височных областях и сопоставление полученных данных с результатами МРТ по эпилептологическому протоколу для обоснования

и прогнозирования благоприятного исхода хирургического лечения.

Заключение

Результаты исследования пациентов с битемпоральной локализацией ЭА свидетельствуют о возрастании ИДР по мере увеличения глубины не-REM-сна. Для определения доминирующей по разрядам стороны наиболее достоверными являются показатели соотношения разрядов в фазе глубокого сна. Несмотря на то что REM-сон обладает протективными свойствами, снижая вероятность появления ЭА, для пациентов с БИЭР он имеет значимое локализирующее значение. В исследованиях с короткой записью ЭЭГ необходимая глубина сна часто не достигается, что снижает их диагностическую ценность. Подсчёт эпилептиформных разрядов в правой и левой височных областях необходим для обоснования и прогнозирования благоприятного исхода хирургического лечения пациентов с ФВЭ.

Список источников / References

1. Hauser W.A., Kurland L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975;16(1):1–66. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1975.tb04721.x
2. Wiebe S., Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 2012;8(12):669–677. DOI: 10.1038/nrneuro.2012.181
3. Ergene E., Shih J.J., Blum D.E., So N.K. Frequency of bitemporal independent interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(2):213–218. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00142.x
4. Gollwitzer S., Scott C.A., Farrell F. et al. The long-term course of temporal lobe epilepsy: From unilateral to bilateral interictal epileptiform discharges in repeated video-EEG monitorings. *Epilepsy Behav.* 2017;68:17–21. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.12.027
5. Chung M.Y., Walczak T.S., Lewis D.V. et al. Temporal lobectomy and independent bitemporal interictal activity: what degree of lateralization is sufficient? *Epilepsia*. 1991;32(2):195–201. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb05244.x
6. Blume W.T., Borghesi J.L., Lemieux J.F. Interictal indices of temporal seizure origin. *Ann. Neurol.* 1993;34(5):703–709. DOI: 10.1002/ana.410340513
7. Malow B.A., Lin X., Kushwaha R., Aldrich M.S. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(12):1309–1316. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01329.x
8. Clemens Z., Janszky J., Szucs A. et al. Interictal epileptic spiking during sleep and wakefulness in mesial temporal lobe epilepsy: a comparative study of scalp and foramen ovale electrodes. *Epilepsia*. 2003;44(2):186–192. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.27302.x
9. Брутян А.Г., Белякова-Бодина А.И., Долгова С.М. и др. Интериктальная эпилептиформная активность во сне и в бодрствовании у пациентов с височной эпилепсией. *Вестник РГМУ*. 2019;(6):22–27.
10. Broutian A.G., Belyakova-Bodina A.I., Dolgova S.M. et al. Interictal epileptiform activity in sleep and wakefulness in patients with temporal lobe epilepsy. *Vestnik RGMU*. 2019;(6):22–27. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.073
11. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C. et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J. Clin. Sleep. Med.* 2017;13(5):665–666. DOI: 10.5664/jcsm.6576
12. Lieb J.P., Joseph J.P., Engel J. Jr. et al. Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1980;49(5-6):538–557. DOI: 10.1016/0013-4694(80)90396-x
13. Sammaritano M., Gigli G.L., Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1991;41(2(Pt 1)):290–297. DOI: 10.1212/wnl.41.2_part_1.290
14. Clemens Z., Janszky J., Clemens B. et al. Factors affecting spiking related to sleep and wake states in temporal lobe epilepsy (TLE). *Seizure*. 2005;14(1):52–57. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.09.003
15. Singh S., Shukla G., Goyal V. et al. Impact of sleep on the localizing value of video EEG in patients with refractory focal seizures – a prospective video-EEG with EOG and submental EMG study. *Clin. Neurophysiol.* 2014;125(12):2337–2243. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.03.021
16. Ferrillo F., Beelke M., Nobili L. Sleep EEG synchronization mechanisms and activation of interictal epileptic spikes. *Clin. Neurophysiol.* 2000;111 Suppl 2:S65–S73. DOI: 10.1016/s1388-2457(00)00404-1
17. Frauscher B., von Ellenrieder N., Ferrari-Marinho T. et al. Facilitation of epileptic activity during sleep is mediated by high amplitude slow waves. *Brain*. 2015;138(Pt 6):1629–1641. DOI: 10.1093/brain/awv073
18. Garg D., Charlesworth L., Shukla G. Sleep and temporal lobe epilepsy – associations, mechanisms and treatment implications. *Front. Hum. Neurosci.* 2022;16:849899. DOI: 10.3389/fnhum.2022.849899
19. Frauscher B., von Ellenrieder N., Dubeau F., Gotman J. EEG desynchronization during phasic REM sleep suppresses interictal epileptic activity in humans. *Epilepsia*. 2016;57(6):879–888. DOI: 10.1111/epi.13389
20. Ng M., Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. *Epilepsy Res. Treat.* 2013;2013:932790. DOI: 10.1155/2013/932790
21. Yuan X., Sun M. The value of rapid eye movement sleep in the localization of epileptogenic foci for patients with focal epilepsy. *Seizure*. 2020;81:192–197. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.06.009
22. Копачев Д.Н., Шишкина Л.В., Быченко В.Г. и др. Склероз гиппокампа: патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2016;80(4):109–116.
23. Kopachev D.N., Shishkina L.V., Bychenko V.G. 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
24. Asadi-Pooya A.A., Farazdaghi M., Shahpari M. Clinical significance of bilateral epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2021;143(6):608–613. DOI: 10.1111/ane.13402

Информация об авторах

Брутян Амаяк Грачевич – канд. мед. наук, зав. лаб. клинической нейрофизиологии Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>

Глазова Мария Александровна – аспирант 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-6576-1345>

Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, рук. 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Белякова-Бодина Александра Игоревна – м. н. с. лаб. клинической нейрофизиологии Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2339-8483>

Вклад авторов: *Брутян А.Г.* – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи, научное редактирование; *Глазова М.А.* – дизайн исследования, сбор материала, анализ данных, подготовка черновика рукописи; *Максимова М.Ю.* – анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи, научное редактирование; *Белякова-Бодина А.И.* – анализ и интерпретация данных.

Information about the authors

Amayak G. Broutian – Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of clinical neurophysiology, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>

Mariya A. Glazova – postgraduate student, 2nd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-6576-1345>

Marina Yu. Maksimova – D. Sci. (Med), Prof., Head, 2nd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Alexandra I. Belyakova-Bodina – junior researcher, Laboratory of clinical neurophysiology, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2339-8483>

Author contribution: *Broutian A.G.* – concept and design of the study, analysis and interpretation of the results, writing the text of the article, scientific editing; *Glazova M.A.* – design of the study, data collection, statistical processing of materials, manuscript drafting; *Maksimova M.Yu.* – analysis and interpretation of the results, writing the text of the article, scientific editing; *Belyakova-Bodina A.I.* – analysis and interpretation of the results.



Оценка глимфатической системы методом DTI-ALPS при возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваниях

А.А. Лясковик, Р.Н. Коновалов, Ю.А. Шпилюкова, К.В. Невзорова, А.Н. Москаленко, Е.Ю. Федотова, М.В. Кротенкова

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Дисфункция глимфатической системы мозга считается одним из патогенетических факторов некоторых возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА), деменция с тельцами Леви (ДТЛ), болезнь Паркинсона (БП) и нормотензивная гидроцефалия (НТГ). Инновационный метод расчёта индекса DTI-ALPS (диффузионно-тензорные изображения с оценкой периваскулярных пространств) позволяет неинвазивно оценивать состояние глимфатической системы посредством магнитно-резонансной томографии.

Цель исследования – сравнить результаты показателя DTI-ALPS у пациентов с БА, ДТЛ, БП и НТГ, а также оценить возможность его использования в качестве биомаркера состояния глимфатической системы при этих нозологиях.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 116 человек: 32 пациента с БА, 15 пациентов с ДТЛ, 31 пациент с БП, 11 пациентов с НТГ и 27 здоровых добровольцев. Пациентам основных групп проводили когнитивное тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций. Всем испытуемым была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме диффузионно-тензорной томографии с последующим вычислением индекса DTI-ALPS.

Результаты. Значения индекса DTI-ALPS значимо различались между группами ($p < 0,001$). Пациенты с БА, ДТЛ и НТГ имели значимо более низкий индекс DTI-ALPS с обеих сторон по сравнению с группой БП и здоровыми добровольцами ($p < 0,01$). Анализ всей выборки выявил прямую корреляцию между баллом по Монреальской шкале оценки когнитивных функций и значениями DTI-ALPS ($p < 0,05$).

Заключение. Сравнение значений индекса DTI-ALPS среди такого широкого спектра возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний было проведено впервые. Учитывая, что полученные значения DTI-ALPS сопоставимы с ранее опубликованными данными, мы полагаем, что предложенный метод может быть использован в качестве косвенного маркера состояния глимфатической системы.

Ключевые слова: глимфатическая система; диффузионно-тензорные изображения; магнитно-резонансная томография; нейродегенеративные заболевания; когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; деменция с тельцами Леви; болезнь Паркинсона; нормотензивная гидроцефалия

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 1-2/22 от 19.01.2022).

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, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: lyaskovik@neurology.ru. Лясковик А.А.

Для цитирования: Лясковик А.А., Коновалов Р.Н., Шпилюкова Ю.А., Невзорова К.В., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Кротенкова М.В. Оценка глимфатической системы методом DTI-ALPS при возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):42–49.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1127>

Поступила 26.04.2024 / Принята в печать 21.06.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Glymphatic System Assessment Using DTI-ALPS in Age-Dependent Neurodegenerative Diseases

Alina A. Lyaskovik, Rodion N. Kononov, Yulia A. Shpilyukova, Kseniya V. Nevzorova,
Anna N. Moskalenko, Ekaterina Yu. Fedotova, Marina V. Krotenkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Dysfunction of the glymphatic system of the brain is considered a pathogenetic factor in some age-dependent neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB), Parkinson's disease (PD), and normal pressure hydrocephalus (NPH). The innovative method for calculating DTI-ALPS (Diffusion Tensor Image Analysis ALong the Perivascular Space) allows non-invasive assessment of the glymphatic system status using magnetic resonance imaging (MRI).

The **aim** of the study is to compare DTI-ALPS in patients with AD, DLB, PD, and NPH and to evaluate its potential use as a biomarker of the glymphatic system status in these diseases.

Materials and methods. The study included 116 subjects: 32 patients with AD, 15 patients with DLB, 31 patients with PD, 11 patients with NPH, and 27 healthy volunteers. Cognitive testing was performed for patients in the main groups using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score. All subjects underwent diffusion tensor imaging (DTI) of the brain. DTI-ALPS was then calculated.

Results. DTI-ALPS index significantly differed across groups ($p < 0.001$). Patients with AD, DLB, and NPH had a significantly lower DTI-ALPS index on both sides compared to the PD group and healthy volunteers ($p < 0.01$). Analysis of the entire sample showed a direct correlation between MoCA score and DTI-ALPS index ($p < 0.05$).

Conclusion. This is the first comparison of DTI-ALPS across such a broad range of age-dependent neurodegenerative diseases. Since our DTI-ALPS results were comparable to previously reported data, we believe that this parameter can be used as an indirect marker of the glymphatic system status.

Key words: glymphatic system; diffusion tensor imaging; magnetic resonance imaging; neurodegenerative diseases; cognitive impairment; Alzheimer's disease; Lewy body dementia; Parkinson's disease; normal pressure hydrocephalus

Ethics approval. All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 1-2/22, dated January 19, 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: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.
E-mail: lyaskovik@neurology.ru. Liaskovik A.A.

For citation: Liaskovik A.A., Kononov R.N., Shpilyukova Yu.A., Nevzorova K.V., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Krotenkova M.V. Assessment of the glymphatic system using DTI-ALPS in age-dependent neurodegenerative diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):42–49.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1127>

Received 26.04.2024 / Accepted 21.06.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Учитывая увеличение продолжительности жизни, изучение механизмов развития возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний является крайне актуальной задачей [1, 2]. Один из таких механизмов и метод его неинвазивной интегральной оценки мы рассмотрим в данной работе.

В 2012 г. группой учёных из Рочестерского университета в ходе экспериментов была описана новая система элиминирования токсических агентов из вещества мозга, которая получила название «глимфатическая система» или система пери-/параваккулярного транспорта. Дан-

ная система представлена перфорирующими артериями, разделяющимися на более мелкие артериолы, которые с помощью артериальной пульсации обеспечивают движение ликвороподобной межклеточной жидкости между окружающими их клетками глии – астроцитами, попутно вымывая продукты метаболизма, которые затем абсорбируются в мелких венулах, образующих крупные вены мозга [3]. Своим названием глимфатическая система обязана лимфатической системе организма ввиду схожести паттерна их действия.

Механизмы глимфатической системы мозга ещё находятся в процессе изучения, однако уже выделено несколько важных функций, которые она выполняет: элиминация метаболитов и токсичных агентов, регуляция внутриче-

репного давления, поддержание баланса внутри- и внеклеточной жидкости, общего гомеостаза, обеспечение иммунного ответа [4]. Предполагается, что в патогенезе болезни Альцгеймера (БА), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), болезни Паркинсона (БП) и нормотензивной гидроцефалии (НТГ) дисфункция глимфатической системы играет не последнюю роль [5].

К нарушению функции глимфатической системы могут приводить изменения эндотелия, деполяризация каналов аквапорина-4, гиперлипидемия, нарушения сна, а также сами депозиты бета-амилоида и других патологических белков, накапливающихся при возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваниях, при этом патологические белковые депозиты могут быть как причиной, так и следствием дисфункции глимфатической системы [6–10]. Некоторые авторы указывают на то, что уменьшение пульсационной способности сосудов и снижение сердечной деятельности могут рассматриваться в качестве дополнительных факторов угнетения работы глимфатической системы [11, 12].

В 2017 г. группа японских учёных под руководством Т. Таока предложила инновационный способ оценки состояния глимфатической системы – диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) с оценкой периваскулярных пространств (diffusion tensor image analysis along the perivascular space – DTI-ALPS) [13]. Суть метода заключается в регистрации движения молекул воды в направлении периваскулярных пространств с помощью ДТИ: на уровне тел боковых желудочков медулярные вены расположены перпендикулярно по отношению к латеральной стенке боковых желудочков, периваскулярные пространства расположены в той же плоскости в направлении справа налево. В данной зоне проекционные волокна проходят в краниокаудальном направлении, а верхний продольный пучок, представляющий собой ассоциативные волокна, проходит в переднезаднем направлении. Следовательно, в этой области периваскулярные пространства расположены перпендикулярно проекционным волокнам и верхнему продольному пучку (рис. 1). Такая структура позволяет проводить практически независимый анализ коэффициента диффузии в направлении периваскулярных пространств, поскольку основные тракты не идут параллельно их направлению. В исследовании Т. Таока и соавт. выявлено значимое снижение значений DTI-ALPS в зоне интереса у пациентов с когнитивными нарушениями, а также установлена положительная корреляция между данным показателем и степенью выраженности когнитивных нарушений [13]. Индекс DTI-ALPS представляет собой соотношение между усреднённой суммой значений тензора в направлениях D_{xx} , D_{yy} и D_{zz} в области проекционных (proj) и ассоциативных (assoc) волокон и рассчитывается по формуле:

$$DTI-ALPS = \frac{\text{mean}(D_{xx}-\text{proj}, D_{xx}-\text{assoc})}{\text{mean}(D_{yy}-\text{proj}, D_{zz}-\text{assoc})}$$

Целью нашей работы было сравнить пациентов с БА, ДТЛ, БП и НТГ по косвенному показателю функционирования глимфатической системы – индексу DTI-ALPS, а также оценить возможность его использования в качестве биомаркера этих нозологий.

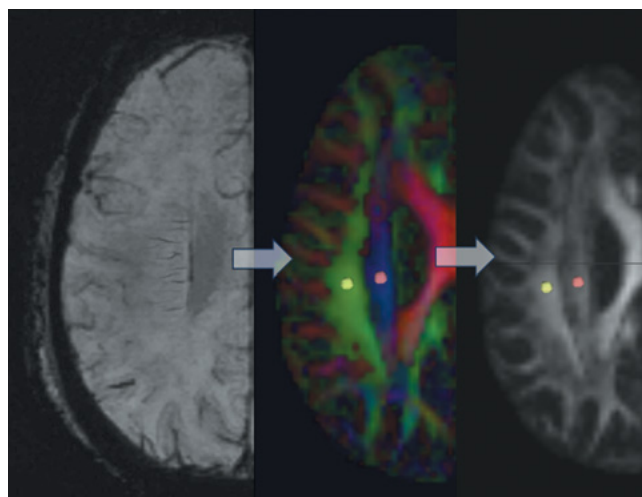


Рис. 1. Вычисление индекса DTI-ALPS.

Выделенная жёлтым цветом зона интереса (ROI – region of interest) соответствует ассоциативным волокнам, представленным верхним продольным пучком. Выделенная красным цветом зона интереса соответствует проекционным волокнам, представленным пирамидным трактом (адаптировано из работы Т. Таока и соавт. [13]).

Fig. 1. Calculation of DTI-ALPS.

The region of interest (ROI) highlighted in yellow corresponds to the association fibers represented by the superior longitudinal fasciculus. The ROI highlighted in red corresponds to the projection fibers represented by the pyramidal tract (adapted from T. Taoka et al. [13]).

Материалы и методы

Участники и клиническая оценка

В исследовании, проведённом на базе Научного центра неврологии, приняли участие 116 пациентов 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией (табл. 1). У 32 пациентов на основании критериев Национального института по проблемам старения и Ассоциации болезни Альцгеймера [14] был установлен диагноз БА на стадии умеренных когнитивных нарушений ($n = 21$) и деменции ($n = 11$); медиана возраста – 71,5 [63,5; 75,5] года, медиана по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA [15]) – 17,0 [10,3; 20,8] баллов. У 15 пациентов диагноз ДТЛ на стадии умеренных когнитивных нарушений ($n = 11$) и деменции ($n = 4$) установлен на основании критериев I.G. McKeith и соавт. [16]; медиана возраста – 71,0 [66,0; 78,0] лет, медиана по шкале MoCA – 19,0 [17,3; 23,3] баллов. В качестве группы

Таблица. 1 Демографические характеристики исследованных групп

Table 1. Demographic characteristics of the study groups

Показатель Parameter		Норма Normal (n = 27)	БА AD (n = 32)	ДТЛ DLB (n = 15)	БП PD (n = 31)	НТГ NPH (n = 11)
Пол Gender	мужской male, n (%)	5 (18,5%)	5 (15,6%)	9 (60,0%)	5 (16,1%)	8 (72,7%)
	женский female, n (%)	22 (81,5%)	27 (84,4%)	6 (40,0%)	26 (83,9%)	3 (27,3%)
Возраст Age	Me [Q ₁ ; Q ₃]	63,0 [57,0; 67,0]	71,5 [63,5; 75,5]	71,0 [66,0; 78,0]	65,0 [59,0; 70,0]	68,0 [64,0; 75,0]

сравнения обследован 31 пациент с установленным диагнозом БП, стадии 2 (n = 5) и 3 (n = 26) по шкале Hoehn–Yahr [17], без когнитивных нарушений, диагноз установлен по клиническим критериям Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений [18]; медиана возраста – 65,0 [59,0; 70,0] лет, медиана по шкале MoCA – 27,0 [26,0; 28,0] баллов. Кроме того, в исследование было включено 11 пациентов с установленным диагнозом НТГ согласно критериям N. Relkin и соавт. [19]; медиана возраста – 68,0 [64,0; 75,0] лет, медиана по шкале MoCA – 19,5 [17,8; 21,8] балла. В группу контроля вошли 27 человек без когнитивных нарушений (≥ 28 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental state examination) [20]; медиана возраста – 63,0 [57,0; 67,0] года.

МРТ-сканирование

МРТ-исследования были выполнены в отделе лучевой диагностики ФГБНУ НЦН на магнитно-резонансном томографе «Siemens MAGNETOM Prisma 3T» («Siemens Healthineers»). Кроме стандартных изображений в режимах T1, T2, T2 FLAIR, SWI, сканирование включало в себя 2D EPI (эхо-планарные изображения) диффузионно-тензорную последовательность со следующими параметрами: TR = 5600 мс, TE = 82 мс, значения b-фактора составляли 0, 1000 и 2500 с/мм², 64 диффузионных направления как по оси AP (спереди назад), так и по оси PA (сзади наперед). Толщина среза составила 2 мм.

Постобработка изображений

Постобработка ДТИ-изображений была проведена в программном обеспечении «DSI Studio» ("Chen" release)¹. Артефакты магнитной восприимчивости были элиминированы с учётом данных b = 0 с помощью TOPUP-коррекции². EDDY-коррекция была выполнена с использованием алгоритма «FSL EDDY». Соответствие данных ДТИ-изображений было скорректировано согласно атласу «Population-average atlas» [21].

Далее нами были выделены зоны интереса, соответствующие проекционным и ассоциативным волокнам на уровне задних отделов тел боковых желудочков с дальнейшим извлечением значений тензора в направлениях Dxx, Dyy и Dzz. Полученные значения были занесены в таблицу для расчёта индекса DTI-ALPS слева и справа и дальнейшей статистической обработки.

¹ DSI-studio.labsolver.org [Internet]. DSI Studio "Chen" release. URL: <http://dsi-studio.labsolver.org> (дата обращения: 15.03.2024).

² Github.com [Internet]. The Tiny FSL package.

URL: <http://github.com/frankyeh/TinyFSL> (дата обращения: 08.03.2024).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с применением программного пакета «SPSS Statistics v. 26.0» («IBM»). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев.

Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$. С учётом объёма выборки (n = 116) использовали параметрические и непараметрические методы сравнительной статистики.

Для оценки связи между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона. Тесноту значимых связей определяли с помощью шкалы Чеддока. При всех апостериорных попарных сравнениях для поправки на множественные сравнения применяли метод Бонферрони. Дополнительно с помощью общей линейной модели оценивали связь между группой диагноза и значениями индекса DTI-ALPS с поправкой на пол и возраст.

Результаты

Отмечались значимые различия между группами по значениям DTI-ALPS как справа, так и слева (рис. 2); после введения поправки на пол и возраст эти различия оставались значимыми ($p \text{ adj} < 0,001$).

Апостериорный анализ показал, что пациенты с БА, ДТЛ и НТГ имели значимо более низкий индекс DTI-ALPS с обеих сторон по сравнению со здоровыми добровольцами (табл. 2). Отличия БП от нормы оказались статистически не значимыми.

Пациенты с ДТЛ и НТГ имели значимо более низкий индекс DTI-ALPS с обеих сторон по сравнению с пациентами с БП. Пациенты с БА тоже имели значимо более низкие значения DTI-ALPS слева по сравнению с пациентами с БП; справа различия оказались статистически не значимыми. Кроме того, пациенты с БА имели значимо более высокий индекс DTI-ALPS справа по сравнению с пациентами с НТГ; слева различия оказались статистически не значимыми. Пациенты с ДТЛ и с НТГ статистически значимо не различались.

Анализ всей выборки выявил значимую прямую умеренную корреляцию между баллами по MoCA и значениями индекса DTI-ALPS слева ($r = 0,332$; $p = 0,002$) и значимую прямую слабую корреляцию справа ($r = 0,225$; $p = 0,035$), что отражено на рис. 3.

Таблица 2. Скорректированный уровень значимости для апостериорных попарных сравнений между исследованными группами

Table 2. Adjusted significance level for post hoc pairwise comparisons between study groups

Сравниваемая пара групп Pair of groups to compare	DTI-ALPS слева DTI-ALPS left	DTI-ALPS справа DTI-ALPS right
Контроль vs БА HC vs AD	$p_{adj} < 0,001$	$p_{adj} = 0,001$
Контроль vs ДТЛ HC vs DLB	$p_{adj} < 0,001$	$p_{adj} < 0,001$
Контроль vs БП HC vs PD	$p_{adj} = 1,000$	$p_{adj} = 0,102$
Контроль vs НТГ HC vs NPH	$p_{adj} < 0,001$	$p_{adj} < 0,001$
БА vs ДТЛ AD vs DLB	$p_{adj} = 1,000$	$p_{adj} = 0,064$
БА vs БП AD vs PD	$p_{adj} = 0,003$	$p_{adj} = 1,000$
БА vs НТГ AD vs NPH	$p_{adj} = 0,099$	$p_{adj} < 0,001$
ДТЛ vs БП DLB vs PD	$p_{adj} = 0,001$	$p_{adj} = 0,001$
ДТЛ vs НТГ DLB vs NPH	$p_{adj} = 1,000$	$p_{adj} = 0,758$
БП vs НТГ PD vs NPH	$p_{adj} < 0,001$	$p_{adj} < 0,001$

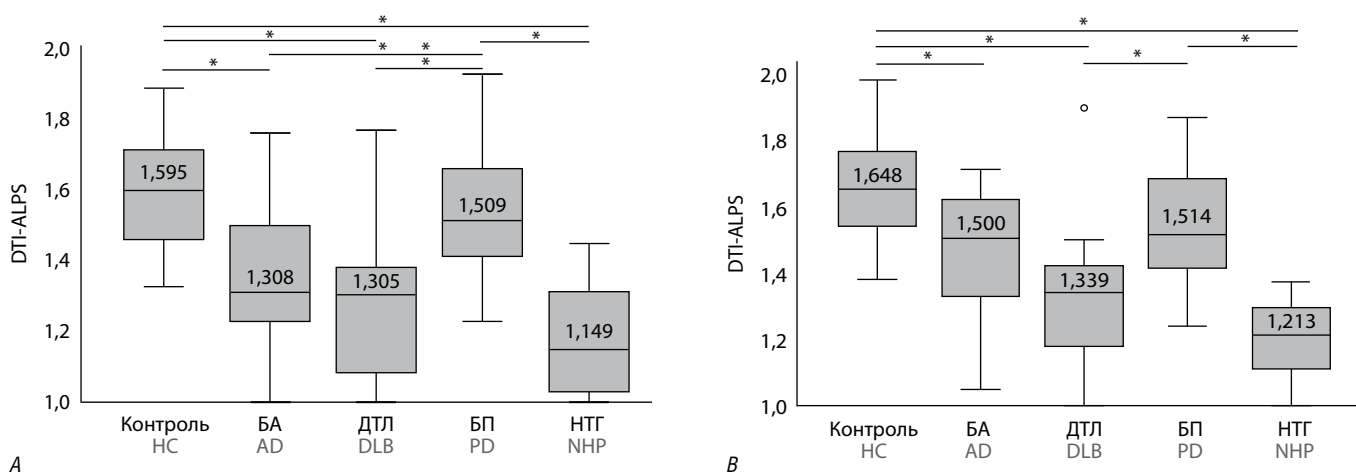


Рис. 2. Распределение значений индекса DTI-ALPS слева (A) и справа (B) среди групп. * $p_{adj} < 0,01$.
 Fig. 2. Distribution of DTI-ALPS index between groups on the left (A) and right (B) sides. * $p_{adj} < 0,01$.

Обсуждение

Учитывая, что оценка глимфатической системы посредством методики DTI-ALPS была разработана недавно, количество опубликованных по этой теме работ невелико. На российской популяции пациентов с нейродегенеративными заболеваниями оценка индекса DTI-ALPS проводится впервые.

В нашей работе получены более низкие показатели DTI-ALPS у пациентов с когнитивными нарушениями (в том числе с БА), а самые высокие – у группы контроля и пациентов с БП без когнитивных нарушений. Если оценивать снижение активности глимфатической системы как фактор, влияющий на когнитивный дефицит, можно обратиться к данным T. Liang и соавт. [22]. В данной работе исследовали значения индекса DTI-ALPS у пациентов с БА (18 – на стадии умеренных когнитивных расстройств, 38 – с деменцией), сосудистой деменцией ($n = 21$) и у здоровых добровольцев ($n = 28$). Как и в нашем исследовании, самыми высокими значения DTI-ALPS были

у здоровых участников. Результаты групп БА на стадиях умеренных когнитивных расстройств и сосудистой деменции были сопоставимы, однако оказались значимо ниже значений группы контроля.

Выявленная корреляция между значениями DTI-ALPS и тяжестью нарушения когнитивных функций, оценённой с помощью тестирования по шкале MoCA, согласуется с данными основополагающего исследования T. Taoka и соавт. [13] и описанного выше исследования T. Liang и соавт. [22]. В похожем исследовании X. Zhang и соавт. [26] также выявили значимую корреляцию между значениями индекса DTI-ALPS и баллами других когнитивных тестов: Бостонского теста называния [23]; Теста диапазона цифр [24]; Теста построения маршрута, часть A [25].

Полученные более явные различия индекса DTI-ALPS в левом полушарии большого мозга сопоставимы с результатами работы T. Shen и соавт., в которой исследовали значения данного индекса среди группы пациентов

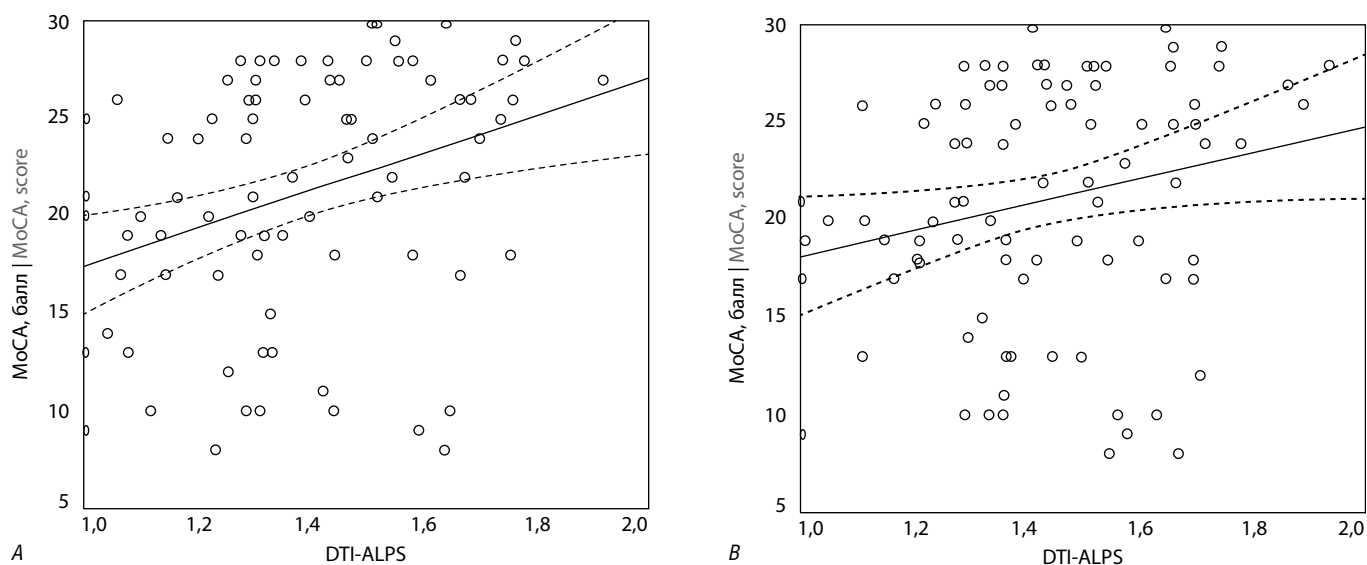


Рис. 3. Корреляция значений индекса DTI-ALPS слева (А) и справа (В) с баллами когнитивного тестирования по шкале MoCA.
Fig. 3. Correlation of the left (A) and right (B) DTI-ALPS index with MoCA score.

с БП на разных стадиях по шкале Hoehn–Yahr ($n = 76$) и группы контроля ($n = 48$) [27]. Авторы предполагают, что левое полушарие, являющееся доминантным у большего процента популяции, вовлекается в патологический процесс раньше, чем контралатеральное правое, поэтому на ранних стадиях БП (Hoehn–Yahr 2 и меньше) изменения индекса DTI-ALPS были выявлены только слева, а на более поздних стадиях (Hoehn–Yahr 3 и больше) – с обеих сторон. Возможно, данный механизм может быть применим не только в рамках БП, но и при других нейродегенеративных процессах. X. Zhang и соавт. [23] и Y.J. Baе и соавт. [28, 29] продемонстрировали более низкие результаты данного индекса в левом полушарии мозга, однако в исследовании Т. Таока и соавт. измерения проводили только слева [13], а Т. Liang и соавт. не сообщили, значения DTI-ALPS какого полушария были указаны [22].

Нами не выявлено статистически значимых различий по индексу DTI-ALPS между группой БП и контроля, что, вероятно, связано с тем, что в исследовании участвовали пациенты с БП на более ранних стадиях заболевания (Hoehn–Yahr 2–3) без когнитивного дефицита, или с малочисленностью выборки по сравнению с работой Т. Таока и соавт. [13]. Тем не менее в исследовании Y.J. Baе и соавт., в котором участниками также выступали 54 пациента с БП и 54 здоровых добровольца, авторы указывают на значимые различия индекса DTI-ALPS между данными группами ($p < 0,001$), а также на корреляцию моторных симптомов и результатов когнитивного тестирования со значениями DTI-ALPS [28]. Однако авторы не уточняют, был ли оценён индекс DTI-ALPS только в одном полушарии большого мозга или же было вычислено усреднённое значение, и также не упоминают, были ли у пациентов с БП когнитивные нарушения.

К сожалению, мы не обнаружили исследований, в которых индекс DTI-ALPS оценивался на выборке пациентов с ДТЛ, что делает невозможным проведение сравнительного анализа полученных данных.

Среди всех исследуемых групп наиболее низкие значения индекса DTI-ALPS были установлены в группе НТГ, что согласуется с данными других работ. Команда исследователей под руководством Y.J. Baе в другом своём исследовании оценивала значения индекса DTI-ALPS среди 16 пациентов с диагнозом НТГ с последующим их сравнением с результатами 16 человек из контрольной группы [29]. Значения DTI-ALPS в группе НТГ оказались крайне низкими, а различия со значениями группы контроля – выраженными ($p < 0,0001$). Изменения значений индекса DTI-ALPS при НТГ также исследовали С. Georgiopoulos и соавт. на 13 пациентах с НТГ и 27 здоровых добровольцах [30]. Учитывая значимость различий данного показателя, авторы предлагают DTI-ALPS в качестве маркера выраженности как радиологических, так и клинических проявлений данного патологического состояния.

Стоит отметить, что индекс DTI-ALPS является косвенной оценкой работы глимфатической системы. Для более точной и прямой оценки используются инвазивные методы с введением контрастного средства. В связи с этим в литературе рассматриваются ограничения трактовки результатов этого метода [31]. Ещё одним ограничением этой работы является небольшое количество пациентов в выборках с ДТЛ и с НТГ по сравнению с группами БА и БП, что, вероятно, связано с меньшей распространённостью этих нозологий. Кроме того, отсутствие значимых различий между группами БА, ДТЛ и НТГ, а также между группами БП и контроля не позволяет использовать данный показатель в качестве маркера дифференциальной диагностики этих нозологий.

Заключение

Нами проведена оценка изменений индекса DTI-ALPS при различных возраст-зависимых нейродегенеративных процессах, выявлена корреляция с клиническими проявлениями (результатами тестирования по шкале MoCA), оценены различия значений данного индекса среди исследуемых

групп. В отличие от других работ, в нашем исследовании сравнивались изменения довольно широкого спектра дегенеративных заболеваний нервной системы: сопоставление данных при БА, ДТЛ, БП и НТГ было проведено впервые. Учитывая, что полученные значения DTI-ALPS сопостави-

мы с ранее опубликованными, мы склонны полагать, что данный метод может быть использован в качестве косвенного маркера состояния глимфатической системы, однако его применение в дифференциальной диагностике отдельных нозологий пока остаётся спорным.

Список источников / References

- Erkkinen M.G., Kim M.O., Geschwind M.D. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018;10(4):a033118. DOI: 10.1101/cshperspect.a033118
- WHO. Global Status Report on the Public Health Response to Dementia. Geneva; 2021. 137 p.
- Iliff J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl. Med.* 2012;4(147):147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748
- Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I. et al. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem. Res.* 2015;40(12):2583–2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6
- Buccellato F.R., D'Anca M., Serpente M. et al. The role of glymphatic system in Alzheimer's and Parkinson's disease pathogenesis. *Biomedicine.* 2022;10(9):2261. DOI: 10.3390/biomedicine10092261
- Peng S., Liu J., Liang C. et al. Aquaporin-4 in glymphatic system, and its implication for central nervous system disorders. *Neurobiol. Dis.* 2023;179:106035. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106035
- Reeves B.C., Karimy J.K., Kundishora A.J. et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Trends. Mol. Med.* 2020;26(3):285–295. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.11.008
- Harrison I.F., Ismail O., Machhada A. et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. *Brain.* 2020;143(8):2576–2593. DOI: 10.1093/brain/awaa179
- Zhang Y., Zhang C., He X.Z. et al. Interaction between the glymphatic system and α -synuclein in Parkinson's disease. *Mol. Neurobiol.* 2023;60(4):2209–2222. DOI: 10.1007/s12035-023-03212-2
- Buonigiorno M., Marzal C., Fernandez M. et al. Altered sleep and neurovascular dysfunction in alpha-synucleinopathies: the perfect storm for glymphatic failure. *Front. Aging Neurosci.* 2023;15:1251755. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1251755
- Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016–1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
- Takizawa K., Matsumae M., Hayashi N. et al. The choroid plexus of the lateral ventricle as the origin of CSF pulsation is questionable. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2018;58(1):23–31. DOI: 10.2176/nmc.0a.2017-0117
- Taoka T., Masutani Y., Kawai H. et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. *Jpn. J. Radiol.* 2017;35(4):172–178. DOI: 10.1007/s11604-017-0617-z
- McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- McKeith I.G., Boeve B.F., Dickson D.W. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89(1):88–100. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004058
- Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427–442. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427
- Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424
- Relkin N., Marmarou A., Klinge P. et al. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005;57(3 Suppl):S4–S16. DOI: 10.1227/01.neu.0000168185.29659.c5
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12(3):189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Yeh F.C., Panesar S., Fernandes D. et al. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *Neuroimage.* 2018;178:57–68. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.027
- Liang T., Chang F., Huang Z. et al. Evaluation of glymphatic system activity by diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in dementia patients. *Br. J. Radiol.* 2023;96(1146):20220315. DOI: 10.1259/bjr.20220315
- Williams B.W., Mack W., Henderson V.W. Boston naming test in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* 1989;27(8):1073–1079. DOI: 10.1016/0028-3932(89)90186-3
- Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. San Antonio; 1997.
- Tombaugh T.N. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2004;19(2):203–214. DOI: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8
- Zhang X., Wang Y., Jiao B. et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease: associations with perivascular space volume and cognitive function. *Eur. Radiol.* 2024;24(2):1314–1323. DOI: 10.1007/s00330-023-10122-3
- Shen T., Yue Y., Ba F. et al. Diffusion along perivascular spaces as marker for impairment of glymphatic system in Parkinson's disease. *NPI Parkinsons Dis.* 2022;8(1):174. DOI: 10.1038/s41531-022-00437-1
- Bae Y.J., Kim J.M., Choi B.S. et al. Glymphatic function assessment in Parkinson's disease using diffusion tensor image analysis along the perivascular space. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2023;114:105767. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2023.105767
- Bae Y.J., Choi B.S., Kim J.M. et al. Altered glymphatic system in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021;82:56–60. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.11.009
- Georgiopoulos C., Tisell A., Holmgren R.T. et al. Noninvasive assessment of glymphatic dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus with diffusion tensor imaging. *J. Neurosurg.* 2023;140(3):612–620. DOI: 10.3171/2023.6.JNS23260
- Ringstad G. Glymphatic imaging: a critical look at the DTI-ALPS index. *Neuroradiology.* 2024;66(2):157–160. DOI: 10.1007/s00234-023-03270-2

Информация об авторах

Лясковик Алина Анатольевна – аспирант отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8062-0784>

Коновалов Родион Николаевич – канд. мед. наук, с. н. с. отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

Шпилюкова Юлия Александровна – канд. мед. наук, врач-невролог, н. с. 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

Невзорова Ксения Васильевна – аспирант 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-9148-0203>

Москаленко Анна Николаевна – аспирант 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>

Федотова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, в. н. с., зав. 5-м неврологическим отделением Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Кротенкова Марина Викторовна – д-р мед. наук, зав. отделом лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Вклад авторов: *Лясковик А.А.* – проведение исследования, описание и регистрация результатов; *Коновалов Р.Н.* – проверка и актуализация исследования; *Шпилюкова Ю.А.* – проверка и актуализация исследования, консультация по клиническим аспектам; *Невзорова К.В., Москаленко А.Н.* – проведение исследования, сбор клинических данных; *Федотова Е.Ю., Кротенкова М.В.* – концептуализация и проверка исследования.

Information about the authors

Alina A. Liaskovik – postgraduate student, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8062-0784>

Rodion N. Kononov – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

Yulia A. Shpilyukova – Cand. Sci. (Med.), researcher, 5th Neurological department with DNA laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

Kseniya V. Nevzorova – postgraduate student, 5th Neurological department with DNA laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-9148-0203>

Anna N. Moskalenko – postgraduate student, 5th Neurological department with DNA laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>

Ekaterina Yu. Fedotova – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head, 5th Neurological department with DNA laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Marina V. Krotchenkova – Dr. Sci. (Med), Head, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Author contribution: *Liaskovik A.A.* – conducting research, describing and recording results; *Kononov R.N.* – verification and actualization of the research; *Shpilyukova Yu.A.* – verification and actualization of the research, consultations on clinical issues; *Nevzorova K.V., Moskalenko A.N.* – conducting research, collection of clinical data; *Fedotova E.Yu., Krotchenkova M.V.* – conceptualization and verification of the research.



© Емельянов А.К., Усенко Т.С., Копытова А.Э., Милюхина И.В., Тимофеева А.А., Безрукова А.И., Кулабухова Д.Г., Байдакова Г.В., Николаев М.А., Лавринова А.О., Кудреватых А.В., Журавлев А.С., Захарова Е.Ю., Пчелина С.Н., 2024

Активность глюкоцереброзидазы и уровень α -синуклеина в крови у пациентов с GBA1-ассоциированной болезнью Паркинсона и бессимптомных носителей мутаций в гене GBA1

А.К. Емельянов^{1,2}, Т.С. Усенко^{1,2}, А.Э. Копытова^{1,2,3}, И.В. Милюхина^{2,4}, А.А. Тимофеева², А.И. Безрукова^{1,2}, Д.Г. Кулабухова^{1,2}, Г.В. Байдакова⁵, М.А. Николаев^{1,2}, А.О. Лавринова¹, А.В. Кудреватых⁴, А.С. Журавлев^{1,2,3}, Е.Ю. Захарова⁵, С.Н. Пчелина^{1,2,6}

¹Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина, Россия;

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

³Сургутский государственный университет, Сургут, Россия;

⁴Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия;

⁶Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Мутации в гене GBA1, кодирующем лизосомный фермент глюкоцереброзидазу (GCase), являются наиболее распространённым генетическим фактором риска развития болезни Паркинсона (БП), в основе патогенеза которой лежит гибель дофаминергических нейронов чёрной субстанции головного мозга, ассоциированная с агрегацией белка α -синуклеина. Однако не у всех носителей мутаций в гене GBA1 развивается БП в течение жизни.

Целью настоящего исследования являлась оценка активности GCase и уровня α -синуклеина в CD45⁺-клетках в крови пациентов с БП, ассоциированной с мутациями в гене GBA1 (GBA-БП), бессимптомных носителей мутаций в гене GBA1 (GBA-носители) и пациентов со спорадической формой БП (сБП), а также корреляции между изучаемыми параметрами в исследуемых группах.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с GBA-БП (n = 25) и сБП (n = 147), GBA-носители (n = 16). Контрольную группу составили здоровые лица (n = 154). Уровень α -синуклеина в CD45⁺-клетках определяли путём иммуноферментного анализа, активность GCase в сухом пятне крови – высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандем-масс-спектрометрией.

Результаты. Выявлен повышенный уровень белка α -синуклеина в CD45⁺-клетках крови в группе пациентов с GBA-БП, сБП, а также GBA-носителей по сравнению с контролем (p = 0,0043; p = 0,0002; p = 0,032 соответственно). Активность GCase была снижена у пациентов с GBA-БП и GBA-носителей по сравнению с пациентами с сБП (p = 0,0003; p = 0,003 соответственно) и контролем (p < 0,0001; p < 0,0001 соответственно). Однако обратная корреляция уровня α -синуклеина и активности GCase наблюдалась только у пациентов с GBA-БП, но не у GBA-носителей.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможной функциональной взаимосвязи между активностью GCase и метаболизмом белка α -синуклеина при БП, ассоциированной с мутациями в гене GBA1.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; ген GBA1; α -синуклеин; глюкоцереброзидаза; активность глюкоцереброзидазы; кровь

Этическое утверждение. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствуют этическим стандартам Национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации или сопоставимым нормам этики. От каждого участника исследования было получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (протокол № 1 от 26.11.2020).

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2023-123-05, Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 1023031500037-7-1.6.8; 1.6.1; 1.6.2; 1.6.3).

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

Адрес для корреспонденции: 188300, Россия, Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1. НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ. E-mail: sopchelina@hotmail.com. Пчелина С.Н.

Для цитирования: Емельянов А.К., Усенко Т.С., Копытова А.Э., Милухина И.В., Тимофеева А.А., Безрукова А.И., Кулабухова Д.Г., Байдакова Г.В., Николаев М.А., Лавринова А.О., Кудреватых А.В., Журавлев А.С., Захарова Е.Ю., Пчелина С.Н. Активность глюкоцереброзидазы и уровень альфа-синуклеина в крови у пациентов с GBA1-ассоциированной болезнью Паркинсона и бессимптомных носителей мутаций в гене GBA1. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):50–57.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1106>

Поступила 20.03.2024 / Принята в печать 27.04.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Blood Glucocerebrosidase Activity and α -Synuclein Levels in Patients with GBA1-Associated Parkinson's Disease and Asymptomatic GBA1 Mutation Carriers

Anton K. Emelyanov^{1,2}, Tatiana S. Usenko^{1,2}, Alena E. Kopytova^{1,2,3}, Irina V. Miliukhina^{2,4}, Alla A. Timofeeva², Anastasia I. Bezrukova^{1,2}, Darya G. Kulabukhova^{1,2}, Galina V. Baydakova⁵, Mikhail A. Nikolaev^{1,2}, Anna O. Lavrinova¹, Anastasia V. Kudrevatykh⁴, Alexandr S. Zhuravlev^{1,2,3}, Ekaterina Yu. Zakharova⁵, Sofya N. Pchelina^{1,2,6}

¹Petersburg Nuclear Physics Institute named after B.P. Konstantinov, National Research Centre "Kurchatov Institute", Gatchina, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

³Surgut State University, Surgut, Russia;

⁴N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, St. Petersburg, Russia;

⁵Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

⁶Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Mutations in a GBA1 gene, which encodes a lysosomal enzyme called glucocerebrosidase (GCase), are the most common genetic risk factor for Parkinson's disease (PD). The pathogenesis of PD results from the death of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the brain, which is associated with the aggregation of α -synuclein protein. However, not all GBA1 mutation carriers develop PD during their lifetime.

The **aim** of this study was to evaluate GCase activity and α -synuclein levels in CD45⁺ blood cells of patients with PD associated with GBA1 mutations (GBA1-PD), asymptomatic carriers of GBA1 mutations (GBA1-carriers), and patients with sporadic PD (sPD), as well as correlation between the study parameters in the study groups.

Materials and methods. The study included patients with GBA1-PD ($n = 25$) and sPD ($n = 147$), and GBA1-carriers ($n = 16$). A control group included healthy volunteers ($n = 154$). The level of α -synuclein in CD45⁺ cells was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and GCase activity in dried blood spots was detected by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

Results. Increased level of α -synuclein protein was detected in CD45⁺ blood cells of patients with GBA1-PD, sPD, and GBA1-carriers compared to controls ($p = 0.0043$; $p = 0.0002$; $p = 0.032$, respectively). Decreased GCase activity was reported in GBA1-PD patients and GBA1-carriers compared to sPD patients ($p = 0.0003$; $p = 0.003$, respectively) and controls ($p < 0.0001$; $p < 0.0001$, respectively). However, negative correlation between α -synuclein levels and GCase activity was observed only in GBA1-PD patients, but not in GBA1-carriers.

Conclusion. Our data suggest a possible functional relationship between the activity of GCase and the metabolism of α -synuclein in PD associated with GBA1 mutations.

Keywords: Parkinson's disease; GBA1 gene; α -synuclein; glucocerebrosidase; glucocerebrosidase activity; blood

Ethics approval. All procedures performed in human studies comply with the ethical standards of the National Committee on Research Ethics and the Helsinki Declaration or comparable standards of ethics. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (LEK Protocol No. 1, dated November 26, 2020). Informed voluntary consent was obtained from each of the participants included in the study.

Source of funding. The reported study was funded by Foundation for Scientific and Technological Development of Yugra according to the research project No. 2023-123-05 and Higher Education of the Russian Federation (1023031500037-7-1.6.8; 1.6.1; 1.6.2; 1.6.3).

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

For correspondence: 1 mkr. Orlova roshcha, Gatchina, 188300, Russia. E-mail: sopchelina@hotmail.com. Pchelina S.N.

For citation: Emelyanov A.K., Usenko T.S., Kopytova A.E., Miliukhina I.V., Timofeeva A.A., Bezrukova A.I., Kulabukhova D.G., Baydakova G.V., Nikolaev M.A., Lavrinova A.O., Kudrevatykh A.V., Zhuravlev A.S., Zakharova E.Yu., Pchelina S.N. Blood glucocerebrosidase activity and α -synuclein levels in patients with *GBA1*-associated Parkinson's disease and asymptomatic *GBA1* mutation carriers. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2024;18(3):50–57.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1106>

Received 20.03.2024 / Accepted 27.04.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – это распространённое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью дофаминергических нейронов головного мозга и ассоциированное с агрегацией в них белка α -синуклеина. В основном БП является спорадическим заболеванием, однако в 10% случаев наблюдаетсяотягощённый семейный анамнез. Описан ряд генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных форм БП [1, 2]. Мутации в гене *GBA1* являются фактором высокого риска БП и приводят к развитию *GBA*-ассоциированной БП (*GBA*-БП) с распространённостью до 10% среди пациентов с БП в зависимости от популяции [3–5].

Ген *GBA1* кодирует лизосомный фермент глюкоцереброзидазу (GCase), который участвует в расщеплении лизосфинголипида глюкозилцерамида на глюкозу и церамид. Биаллельные мутации в гене *GBA1* приводят к развитию редкого аутосомно-рецессивного заболевания – болезни Гоше, сопровождающейся снижением активности GCase до 5–30% в зависимости от типа мутаций, а также накоплением её субстрата [3, 6, 7]. При гетерозиготном носительстве мутаций в гене *GBA1* как у *GBA*-БП, так и у бессимптомных носителей мутаций в данном гене (*GBA*-носители) также наблюдается снижение ферментативной активности GCase и повышение концентрации лизосфинголипида глюкозилцерамида, но данные нарушения выражены в меньшей степени по сравнению с пациентами с болезнью Гоше [8–10]. Следует отметить, что не у всех носителей мутаций в гене *GBA1* происходит манифестация БП в течение жизни, и механизм патогенеза заболевания остаётся неясным.

В настоящее время предполагается двунаправленное влияние дисфункции GCase на уровень α -синуклеина по механизму прямой–обратной связи [11, 12]. В экспериментах *in vitro* выявлено, что α -синуклеин способен напрямую взаимодействовать с GCase, приводя к снижению её активности [13].

В ряде других исследований показано, что дисфункция GCase может приводить к накоплению α -синуклеина в нейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [11]. У модельных животных с дисфункцией GCase [14], а также в дофаминергических нейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, и мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с *GBA*-БП [15, 16] и болезнью Гоше [15, 17] был выявлен повышенный уровень α -синуклеина.

Цель работы – оценить уровень α -синуклеина в CD45⁺-клетках и активность GCase в крови пациентов с *GBA*-БП, *GBA*-носителей, сБП и группы контроля, а также корреляцию между данными показателями в исследуемых группах.

Материалы и методы

Группы, включённые в исследование

В исследование были включены пациенты с *GBA*-БП (гетерозиготные носители мутаций в гене *GBA1*; $n = 25$) и сБП ($n = 147$), *GBA*-носители ($n = 16$) и группа контроля ($n = 154$). Постановка диагноза производилась на основании критериев Британского банка мозга [18] и Международного сообщества по двигательным расстройствам [19]. Пациенты с БП проходили обследование в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН и Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. В исследование были включены пациенты с сБП, ранее не принимавшие препараты L-ДОФА. Пациенты с *GBA*-БП получали терапию L-ДОФА.

Группа *GBA*-носителей ($n = 16$, неврологически здоровые лица с гетерозиготными мутациями в гене *GBA1*) была составлена из родственников пациентов с болезнью Гоше. Наличие мутаций было подтверждено прямым секвенированием ДНК по Сэнгеру. Все участники исследования проходили клинико-неврологическое обследование для исключения нейродегенеративных заболеваний. Лица контрольной группы ($n = 154$) проходили обследование в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. У всех пациентов с сБП и лиц контрольной группы отсутствие распространённых мутаций *GBA1* (L444P, N370S, E326K) было подтверждено с помощью полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа [5]. Контрольная и экспериментальные группы не различались по возрасту и полу.

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствуют этическим стандартам Национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации или сопоставимым нормам этики. От каждого участника исследования было получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (протокол № 1 от 26.11.2020).

Определение уровня α -синуклеина в CD45⁺-клетках

CD45⁺-клетки выделяли из 8 мл периферической крови центрифугированием в градиенте плотности фиколла («Ficoll-Paque PLUS», «GE Healthcare») с последующей магнитной сортировкой с использованием микрочастиц, конъюгированных с антителами к CD45⁺-рецепторам, и колонок miniMACS типа MS («Miltenyi Biotec»). Клеточную суспензию аликвотировали и замораживали при -70°C .

Клетки лизировали с помощью набора для экстракции общего белка «Chemicon» («Millipore»). Концентрацию общего белка измеряли с помощью набора «Pierce BCA» («Thermo Scientific»). Уровень α -синуклеина в CD45⁺-клетках определяли с помощью иммуоферментного анализа с использованием набора для детекции α -синуклеина человека («Thermo Fisher Scientific»). Все образцы были выровнены по количеству общего белка (6 мкг) и оценены в 3 повторах. Оптическую плотность измеряли с помощью микропланшетного спектрофотометра «XMark» («Bio-Rad»).

Измерение активности GCase в крови

Активность GCase определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной

масс-спектрометрией в сухих пятнах крови [10]. Ферментативную активность оценивали путём измерения концентрации продукта, полученного в результате реакции фермента с субстратом: фермент (Ф) + субстрат (С) + (ФС комплекс) Ф + продукт.

Масс-спектрометрический анализ проводили на tandemном масс-спектрометре «API 3200 QTrap» («ABSciex») в режиме мониторинга множественных реакций. Активность рассчитывали исходя из предположения, что количество полученного продукта прямо пропорционально активности ферментов лизосом в сухом пятне крови.

В качестве контроля использованы образцы с известным уровнем активности ферментов, полученных из Центра по контролю и профилактике заболеваний США, которые были добавлены в каждый планшет.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения R (версия 3.6.2). Соответствие полученных данных нормальному распределению было проверено с помощью критерия Шапиро–Уилка. Парное сравнение вариационных рядов осуществляли с использованием U-критерия Манна–Уитни. Значения

Клинические характеристики и изучаемые параметры индивидуумов исследуемых групп

Clinical characteristics and study parameters of participants in study groups

Параметр Parameter	Контроль Control	сБП sPD	GBA-носители GBA carriers	GBA-БП, мутации GBA-PD, mutations N370S, L444P, E326K N370S, L444P	
N	154 ^a 68 ^g	147 ^a 40 ^g	16 ^a 15 ^g	25	15
Пол (м/ж) Gender (M/F)	75/79 ^a 32/36 ^g	61/86 ^a 16/24 ^g	5/11 ^a 5/10 ^g	15/10	9/6
Возраст, лет Age, years (M ± SD)	62,02 ± 9,06 ^a 59,68 ± 8,76 ^g	63,36 ± 9,26 ^a 61,57 ± 8,56 ^g	53,93 ± 8,19 ^a 53,26 ± 8,31 ^g	61,74 ± 9,91	62,71 ± 11,19
Возраст начала, лет Age of onset, years (M ± SD)	N/A	59,32 ± 10,00 ^a 57,17 ± 8,91 ^g	N/A	57,32 ± 9,91	57,00 ± 11,20
Мутации в гене GBA1 GBA1 mutations	N/A	N/A	5 L444P/N ^{a, g} , 4 N370S/N ^{a, g} , 1 L326P/N ^{a, g} , 1 N227S/N ^{a, g} , 1 R159W/N ^{a, g} , 4 E326K/N ^{a, g} /3 E326K/N ^g	8 L444P/N, 7 N370S/N, 10 E326K/N	8 L444P/N, 7 N370S/N
Уровень α -синуклеина, нг/мл Levels of α -synuclein, ng/mL	6,56 (0,46–45,70)	9,28 (0,63–65,60), $p^* = 0,0002$	12,80 (1,22–41,30) $p^* = 0,032$	10,80 (0,68–51,40), $p^* = 0,0043$	12,90 (2,92–37,50), $p^* = 0,0014$
Активность GCase, мМ/л/ч GCase activity, mM/L/h	8,14 (1,55–32,10)	7,60 (3,33–14,70)	4,67 (2,33–10,40) $p^* = 3,9e-05$ $p^{**} = 0,003$	4,28 (1,51–13,20) $p^* = 5,1e-06$ $p^{**} = 0,00027$	4,40 (1,51–6,13) $p^* = 1,5e-06$ $p^{**} = 9,9e-05$

Примечание. ^aИсследование по оценке уровня α -синуклеина; ^gисследование по оценке активности GCase. N/A — не определяли. * p — по сравнению с контролем; ** p — по сравнению с сБП.

Note. ^aAssay of α -synuclein levels; ^gAssay of GCase activity. N/A, not assessed. * p compared to the control group; ** p compared to sPD patients.

$p < 0,05$ считали статистически значимыми. Корреляцию между исследуемыми группами оценивали с использованием коэффициента Спирмена. Клинические и экспериментальные данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) и медиана (минимум–максимум) соответственно.

Результаты

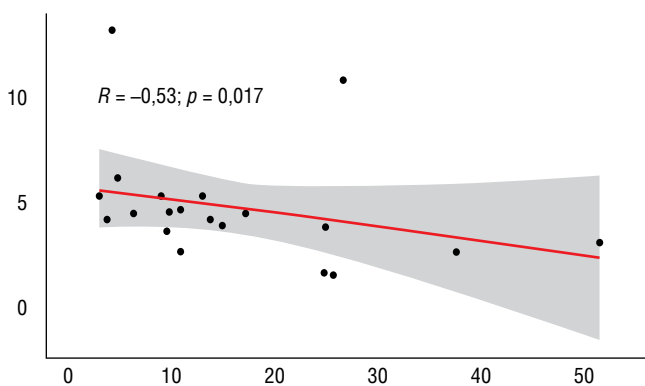
Клинические характеристики пациентов и лиц контрольной группы, участвовавших в исследовании, представлены в таблице. Поскольку риск БП у носителей мутаций *N370S*, *L444P* гена *GBA1* повышен в 6–7 раз, а в случае мутации *E326K* – в 2 раза, уровень α -синуклеина и активность GCase были проанализированы как в группе пациентов с мутациями *N370S*, *L444P* (GBA-БП – *N370S*, *L444P*), так и в общей группе, включающей пациентов с БП с мутациями *N370S*, *L444P* и *E326K* (все_GBA-БП).

В результате проведённого исследования показано, что уровень α -синуклеина в CD45⁺-клетках пациентов групп все_GBA-БП и GBA-БП, а также у GBA-носителей был повышен по сравнению с индивидуумами контрольной группы ($p = 0,0043$; $p = 0,0014$; $p = 0,032$ соответственно;

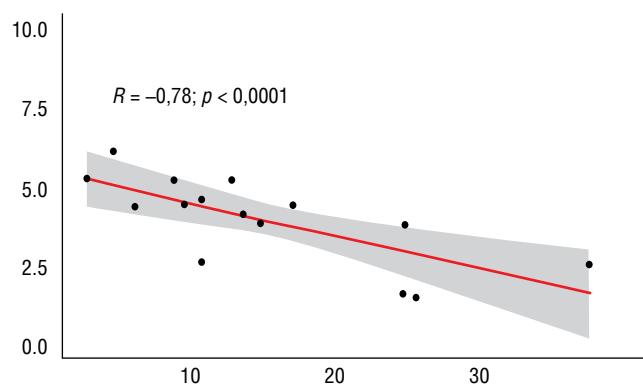
таблица). Уровень α -синуклеина также был повышен у пациентов с сБП по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0002$). У пациентов с GBA-БП, а также у GBA-носителей наблюдалось снижение активности GCase по сравнению с пациентами с сБП ($p = 0,0003$; $p = 0,003$) и контрольной группой ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; таблица), что согласуется с полученными ранее результатами [2].

Выявлена обратная корреляция между активностью GCase и уровнем α -синуклеина в CD45⁺-клетках в крови у пациентов групп все_GBA-БП ($R = -0,53$; $p = 0,017$), GBA-БП ($R = -0,78$; $p < 0,0001$), но не в группе GBA-носителей ($R = -0,39$; $p = 0,15$; рисунок). В группе пациентов с сБП на грани статистической значимости была выявлена обратная корреляция между активностью GCase и уровнем α -синуклеина в CD45⁺-клетках ($R = -0,3$; $p = 0,057$; рисунок). В то же время в контрольной группе корреляции между исследуемыми параметрами не выявлено.

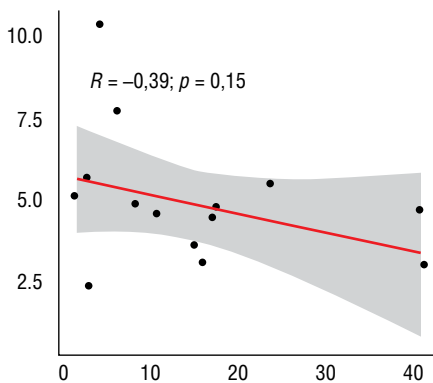
Корреляция между уровнем α -синуклеина в CD45⁺-клетках и активностью GCase в крови пациентов групп все_GBA-БП (A; $n = 25$), GBA-БП (B; $n = 15$), GBA-носителей (C; $n = 15$), сБП (D; $n = 40$) и группы контроля (E; $n = 68$).



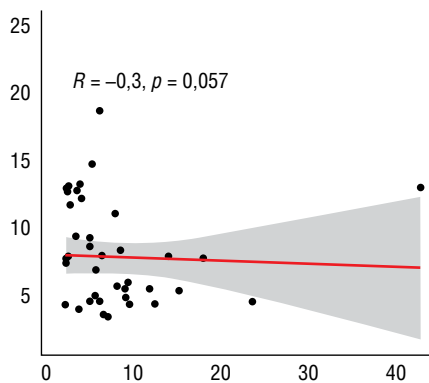
A



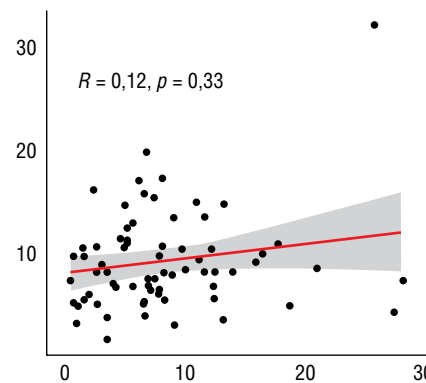
B



C



D



E

Корреляция между уровнем α -синуклеина в CD45⁺-клетках и активностью GCase в крови пациентов групп все_GBA-БП (A; $n = 25$), GBA-БП (B; $n = 15$), GBA-носителей (C; $n = 15$), сБП (D; $n = 40$) и группы контроля (E; $n = 68$). По осям абсцисс – уровень α -синуклеина, нг/мл, по осям ординат – активность GCase, мМ/л/ч.

Correlation between the level of α -synuclein in CD45⁺ blood cells and GCase activity in the all-GBA-PD group (A; $n = 25$), the GBA-PD group (B; $n = 15$), GBA carriers (C; $n = 15$), sPD patients (D; $n = 40$) and controls (E; $n = 68$). Abscissa: level of α -synuclein, ng/mL; ordinata: GCase activity, mM/L/h.

Обсуждение

Молекулярный механизм развития GBA-БП остаётся неизвестным, однако предполагается, что дисфункция GCase и олигомеризация α -синуклеина в клетках могут быть взаимосвязаны. В то же время мало изучен вопрос: снижение активности GCase и накопление лизосфинголипидов, а также изменение уровня α -синуклеина в периферической крови предшествует развитию заболевания у носителей мутаций в гене *GBA1* или является следствием развития заболевания. В то же время изучение БП с известной этиологией, а также факторов, предшествующих и/или влияющих на развитие заболевания у носителей мутаций в гене *GBA1*, является крайне важным, поскольку позволит выделить биомаркеры заболевания и сформировать группы риска развития БП среди носителей *GBA1*-мутаций для включения данной когорты пациентов в клинические исследования с использованием таргетных препаратов, направленных на повышение активности GCase [3].

Нами впервые показано, что на фоне увеличения уровня α -синуклеина и снижения активности GCase в клетках крови пациентов как с GBA-БП, так и GBA-носителей обратная корреляция уровня α -синуклеина и активности GCase была характерна только для пациентов с GBA-БП, но не для GBA-носителей.

Следует отметить, что повышение уровня α -синуклеина, а также снижение активности GCase в периферической крови ранее было выявлено в исследованиях пациентов с БП с мутациями в гене *GBA1* [8, 10, 15]. Так, M. Avenali и соавт. обнаружили повышение уровня α -синуклеина в лимфоцитах периферической крови в группе GBA-БП по сравнению с пациентами с сБП и контролем [15]. Ранее нами показано повышение уровня олигомерного α -синуклеина в плазме крови как у пациентов с болезнью Гоше, так и у пациентов с БП с мутациями гена *GBA1* и полиморфными вариантами гена *GBA1* по сравнению с контролем [9].

В настоящее время обсуждается наличие взаимосвязи между дисфункцией GCase и накоплением белка α -синуклеина [11]. В исследованиях *in vitro* доказано прямое влияние лизосфинголипидов на агрегацию α -синуклеина [12, 20]. Так, с использованием α -синуклеина, выделенного из дофаминергических нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, было показано, что субстрат GCase глюкозилцерамид индуцировал агрегацию α -синуклеина, способствуя превращению его олигомерных форм в токсичные агрегаты определённой конформации [21]. Интересно отметить, что для оценки таких конформеров α -синуклеина в биологических жидкостях организма человека при синуклеинопатиях в последние годы всё чаще применяется метод циклической амплификации белков с нарушенной конформацией [22]. В частности, применение этого подхода позволило M. Shah Nawaz и соавт. обнаружить специфические конформеры α -синуклеина в образцах ликвора пациентов с синуклеинопатиями при отсутствии их в контроле [23]. В связи с этим можно предположить, что наблюдаемая нами обратная

корреляция активности GCase и уровня α -синуклеина в CD45⁺-клетках крови пациентов с GBA-БП, а также отсутствие её в группе GBA-носителей могут быть обусловлены наличием в биологических образцах пациентов с БП патологических форм α -синуклеина, чувствительных к снижению активности GCase. Обнаруженная нами обратная корреляция между активностью GCase и уровнем α -синуклеина в крови на грани статистической значимости у пациентов с сБП, но не в контрольной группе, также может подтверждать данное предположение.

Данные по активности GCase в крови при сБП носят противоречивый характер [8, 24]. Нами было выявлено отсутствие различий в активности GCase у пациентов с сБП по сравнению с лицами контрольной группы.

В то же время обнаружено увеличение уровня α -синуклеина в CD45⁺-клетках пациентов с сБП по сравнению с контролем, что согласуется с полученными ранее результатами [16]. В последние десятилетия обсуждается, что уровень α -синуклеина периферических тканей может быть использован в качестве потенциального биомаркера БП [25], однако результаты многочисленных исследований противоречивы, что может объясняться различиями в применяемых методах, используемых антителах, а также других сопутствующих проведению эксперимента факторов. Несмотря на показанное в нашем исследовании повышение уровня α -синуклеина в CD45⁺-клетках пациентов с сБП, использование данного маркера для дифференциальной диагностики БП не представляется возможным, поскольку полученные значения перекрываются между исследуемыми группами, а в группе здоровых носителей мутаций в гене *GBA1* выявлен даже более высокий уровень α -синуклеина в CD45⁺-клетках, чем у пациентов с сБП. В ранее опубликованных исследованиях по оценке уровня α -синуклеина в мононуклеарных клетках периферической крови не обнаружено различий в группе пациентов с сБП по сравнению с контрольной группой [15, 26, 27]. В связи с этим для оценки влияния уровня α -синуклеина в мононуклеарных клетках периферической крови на развитие и прогрессирование БП необходимо проведение дальнейших исследований.

Следует отметить, что наше исследование обладает рядом как преимуществ, так и недостатков. Основным преимуществом является включение в него бессимптомных носителей мутаций в гене *GBA1*, что позволило провести сравнительную характеристику исследуемых параметров в группе GBA-носителей с наличием БП и при его отсутствии. Использование гомогенной фракции CD45⁺-клеток периферической крови индивидуумов исследуемых групп для оценки уровня α -синуклеина позволило нивелировать эффект влияния на него гемолиза эритроцитов. Ранее было показано, что при получении мононуклеарных клеток периферической крови с помощью центрифугирования в градиенте плотности фикола в них может обнаруживаться примесь эритроцитов, содержащих более 99% общего α -синуклеина из всех клеток крови [28]. Кроме того, в наше исследование были включены па-

циенты с БП, не принимающие пре-параты L-ДОФА, что позволило исключить потенциальное влияние данных лекарственных средств на экспрессию гена α -синуклеина [29]. Следует отметить, что в большинстве проведённых ранее исследований по оценке уровня α -синуклеина в мононуклеарных клетках крови при БП влияние α -синуклеина эритроцитов, а также приёма пациентами с БП L-ДОФА-содержащих препаратов не учитывалось.

Основным ограничением нашей работы является небольшой размер групп GBA-БП и GBA-носителей. Несмотря на то что средний возраст в группах GBA-БП и GBA-носителей

не различается, мы не можем исключить возможность того, что у кого-то из GBA-носителей проявятся клинические симптомы БП в течение жизни.

Заключение

Полученные данные о наличии обратной корреляции уровня α -синуклеина и активности GCase в крови носителей мутаций гена *GBA1* с БП, но не бессимптомных GBA-носителей позволяют предположить, что изменение уровня α -синуклеина и активности GCase в крови носителей мутаций в гене *GBA1* может наблюдаться при появлении клинических проявлений БП.

Список источников / References

- Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(1):27–42. DOI: 10.1111/ene.14108
- Lill C.M. Genetics of Parkinson's disease. *Mol. Cell. Probes.* 2016;30(6):386–396. DOI: 10.1016/j.mcp.2016.11.001
- Do J., McKinney C., Sharma P., Sidransky E. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Mol. Neurodegener.* 2019;14(1):36. DOI: 10.1186/s13024-019-0336-2
- Sidransky E., Nalls M.A., Aasly J.O. et al. Multi-center analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(17):1651–1661. DOI: 10.1056/NEJMOA0901281
- Emelyanov A.K., Usenko T.S., Tesson C. et al. Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set. *Neurobiol. Aging.* 2018;71:267e7–267e10. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.027
- Horowitz M., Pasmannik-Chor M., Ron I., Kolodny E.H. The enigma of the E326K mutation in acid β -glucocerebrosidase. *Mol. Genet. Metab.* 2011;104(1-2):35–38. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.07.002
- Montfort M., Chabás A., Vilageliu L., Grinberg D. Functional analysis of 13 GBA mutant alleles identified in Gaucher disease patients: pathogenic changes and “modifier” polymorphisms. *Hum. Mutat.* 2004;23(6):567–575. DOI: 10.1002/HUMU.20043
- Alcalay R.N., Levy O.A., Waters C.C. et al. Glucocerebrosidase activity in Parkinson's disease with and without GBA mutations. *Brain.* 2015;138(Pt 9):2648–2658. DOI: 10.1093/BRAIN/AWV179
- Pchelina S., Emelyanov A., Baydakova G. et al. Oligomeric α -synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2017;636:70–76. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.10.039
- Kopytova A.E., Usenko T.S., Baydakova G.V. et al. Could blood hexosyl-sphingosine be a marker for Parkinson's disease linked with GBA1 mutations? *Mov. Disord.* 2022;37(8):1779–1781. DOI: 10.1002/MDS.29132
- Mazzulli J.R., Xu Y.H., Sun Y. et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell.* 2011;146(1):37–52. DOI: 10.1016/j.cell.2011.06.001
- Fredriksen K., Aivazidis S., Sharma K. et al. Pathological α -syn aggregation is mediated by glycosphingolipid chain length and the physiological state of α -syn in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021;118(50):e2108489118. DOI: 10.1073/PNAS.2108489118/-/DCSUPPLEMENTAL
- Yap T.L., Velayati A., Sidransky E., Lee J.C. Membrane-bound α -synuclein interacts with glucocerebrosidase and inhibits enzyme activity. *Mol. Genet. Metab.* 2013;108(1):56–64. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.11.010
- Mus L., Siani F., Giuliano C. et al. Development and biochemical characterization of a mouse model of Parkinson's disease bearing defective glucocerebrosidase activity. *Neurobiol. Dis.* 2019;124:289–296. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.12.001
- Avenali M., Cerri S., Ongari G. et al. Profiling the biochemical signature of GBA-related Parkinson's disease in peripheral blood mononuclear cells. *Mov. Disord.* 2021;36(5):1267–1272. DOI: 10.1002/mds.28496
- Emelyanov A., Usenko T., Nikolaev M. et al. Increased α -synuclein level in CD45⁺ blood cells in asymptomatic carriers of GBA mutations. *Mov. Disord.* 2021;36(8):1997–1998. DOI: 10.1002/MDS.28688
- Fernandes H.J.R., Hartfield E.M., Christian H.C. et al. ER stress and autophagic perturbations lead to elevated extracellular α -synuclein in GBA-N370S Parkinson's iPSC-derived dopamine neurons. *Stem. Cell Reports.* 2016;6(3):342–356. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.01.013
- Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1992;55(3):181–184. DOI: 10.1136/JNPNP.55.3.181
- Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/MDS.26424
- Abdelkarim H., Marshall M.S., Scesa G. et al. α -Synuclein interacts directly but reversibly with psychosine: implications for α -synucleinopathies. *Sci. Rep.* 2018;8(1):12462. DOI: 10.1038/s41598-018-30808-9
- Zunke F., Moise A.C., Belur N.R. et al. Reversible conformational conversion of α -synuclein into toxic assemblies by glucosylceramide. *Neuron.* 2018;97(1):92–107.e10. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.12.012
- Bellomo G., De Luca C.M.G., Paoletti F.P. et al. α -Synuclein seed amplification assays for diagnosing synucleinopathies: the way forward. *Neurology.* 2022;99(5):195–205. DOI: 10.1212/WNL.000000000000200878
- Shahnaawaz M., Mukherjee A., Pritzkow S. et al. Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature.* 2020;578(7794):273–277. DOI: 10.1038/s41586-020-1984-7
- Alcalay R.N., Wolf P., Chiang M.S.R. et al. Longitudinal measurements of glucocerebrosidase activity in Parkinson's patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020;7(10):1816–1830. DOI: 10.1002/ACN3.51164
- Abd Elhadi S., Grigoletto J., Poli M. et al. α -Synuclein in blood cells differentiates Parkinson's disease from healthy controls. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019;6(12):2426–2436. DOI: 10.1002/acn3.50944
- Fuchs J., Tichopad A., Golub Y. et al. Genetic variability in the SNCA gene influences alpha-synuclein levels in the blood and brain. *FASEB J.* 2008;22(5):1327–1334. DOI: 10.1096/fj.07-9348com
- Miki Y., Shimoyama S., Kon T. et al. Alteration of autophagy-related proteins in peripheral blood mononuclear cells of patients with Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.* 2018;63:33–43. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.006
- Barbour R., Kling K., Anderson J.P. et al. Red blood cells are the major source of alpha-synuclein in blood. *Neurodegener. Dis.* 2008;5(2):55–59. DOI: 10.1159/000112832
- Schmitt I., Kaut O., Khazneh H. et al. (2015) L-DOPA increases α -synuclein DNA methylation in Parkinson's disease patients in vivo and in vitro. *Mov. Disord.* 30(13):1794–1801. DOI: 10.1002/mds.26319

Информация об авторах

Емельянов Антон Константинович – канд. биол. наук, с. н. с. лаб. молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, Гатчина, Россия; с. н. с. лаб. медицинской генетики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3249-7889>
Усенко Татьяна Сергеевна – канд. биол. наук, с. н. с. лаб. молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, Гатчина, Россия; с. н. с. лаб. нанотехнологий ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5132-2283>

Копытова Алена Эдуардовна – канд. биол. наук, м. н. с. лаб. молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, Гатчина, Россия; м. н. с. лаб. молекулярной биологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; м. н. с. Медицинского института Сургутского государственного университета, Сургут, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6557-0253>

Милиухина Ирина Валентиновна – канд. мед. наук, руководитель Центра нейродегенеративных заболеваний Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия; с. н. с. лаб. медицинской генетики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6433-542X>

Тимофеева Алла Аркадьевна – канд. мед. наук, доцент, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1661-7753>

Безрукова Анастасия Игоревна – лаборант-исследователь лаб. молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, Гатчина, Россия; м.н.с. лаб. медицинской генетики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3939-0758>
Кулабухова Дарья Геннадьевна – канд. биол. наук, стажер-исследователь лаб. молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, Гатчина, Россия; м. н. с. медицинской генетики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9700-0095>

Байдакова Галина Викторовна – канд. биол. наук, в. н. с. лаб. наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>

Николаев Михаил Андреевич – м. н. с. лаб. молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, Гатчина, Россия; м. н. с. лаб. медицинской генетики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1952-4678>

Лавринова Анна Олеговна – м. н. с. лаб. молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, Гатчина, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-2824-5762>

Кудреватых Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, врач-невролог Центра нейродегенеративных заболеваний Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1706-1718>

Журавлев Александр Сергеевич – лаборант-исследователь лаб. молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, Гатчина, Россия; м.н.с. лаб. медицинской генетики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; лаборант-исследователь Медицинского института Сургутского государственного университета, Сургут, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8495-5581>

Захарова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, зав. лаб. наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7938-7196>

Пчелина Софья Николаевна – д-р биол. наук, зав. лаб. молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, Гатчина, Россия; зав. отделом молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; в. н. с. отдела биохимии Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия <https://orcid.org/0000-0001-7431-6014>

Вклад авторов: *Емельянов А.К., Захарова Е.Ю., Пчелина С.Н.* – концепция и руководство работой; *Копытова А.Э., Кулабухова Д.Г., Безрукова А.И., Байдакова Г.В., Николаев М.А., Лавринова А.О., Тимофеева А.А., Кудреватых А.В., Журавлев А.С., Милиухина И.В.* – проведение экспериментов и обсуждение результатов; *Емельянов А.К., Усенко Т.С.* – обработка данных, формальный анализ; *Емельянов А.К., Усенко Т.С., Копытова А.Э., Пчелина С.Н.* – написание текста, редактирование текста статьи.

Information about the authors

Anton K. Emelyanov – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of human molecular genetics, NRC “Kurchatov Institute” – PNPI, Gatchina, Russia; senior researcher, Laboratory of medical genetics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3249-7889>

Tatiana S. Usenko – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of human molecular genetics, NRC “Kurchatov Institute” – PNPI, Gatchina, Russia; senior researcher, Laboratory of nanotechnology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5132-2283>

Alena E. Kopytova – Cand. Sci. (Biol.), junior researcher, Laboratory of human molecular genetics, NRC “Kurchatov Institute” – PNPI, Gatchina, Russia; junior researcher, Laboratory of molecular biology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; junior researcher, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6557-0253>

Irina V. Miliukhina – Cand. Sci. (Med.), Head, Center for neurodegenerative diseases, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, Saint-Petersburg, Russia; senior researcher, Laboratory of medical genetics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6433-542X>

Alla A. Timofeeva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Center for extrapyramidal diseases, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1661-7753>

Anastasia I. Bezrukova – research assistant, Laboratory of human molecular genetics, NRC “Kurchatov Institute” – PNPI, Gatchina, Russia; junior researcher, Laboratory of medical genetics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3939-0758>

Darya G. Kulabukhova – Cand. Sci. (Biol.), research intern, Laboratory of human molecular genetics, NRC “Kurchatov Institute” – PNPI, Gatchina, Russia; junior researcher, Laboratory of medical genetics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9700-0095>

Galina V. Baidakova – Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of hereditary metabolic diseases, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>

Mikhail A. Nikolaev – junior researcher, Laboratory of human molecular genetics, NRC “Kurchatov Institute” – PNPI, Gatchina, Russia; junior researcher, Laboratory of medical genetics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1952-4678>

Anna O. Lavrinova – junior researcher, Laboratory of human molecular genetics, NRC “Kurchatov Institute” – PNPI, Gatchina, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-2824-5762>

Anastasia V. Kudrevatykh – Cand. Sci. (Med.), neurologist, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1706-1718>

Alexandr S. Zhuravlev – research assistant, Laboratory of human molecular genetics, NRC “Kurchatov Institute” – PNPI, Gatchina, Russia; junior researcher, Laboratory of medical genetics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; laboratory assistant, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8495-5581>

Ekaterina Yu. Zakharova – D. Sci. (Med), Head, Laboratory of hereditary metabolic diseases, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7938-7196>

Sofya N. Pchelina – D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of human molecular genetics, NRC “Kurchatov Institute” – PNPI, Gatchina, Russia; Head, Department of molecular genetics and nanobiological technologies, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; leading researcher, Biochemistry department, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7431-6014>

Author contribution: *Emelyanov A.K., Zakharova E.Y., Pchelina S.N.* – project administration, supervision, conceptualization; *Kopytova A.E., Kulabukhova D.G., Bezrukova A.I., Baydakova G.V., Nikolaev M.A., Lavrinova A.O., Timofeeva A.A., Kudrevatykh A.V., Zhuravlev A.S., Miliukhina I.V.* – investigation; *Emelyanov A.K., Usenko T.S.* – formal analysis, data curation; *Emelyanov A.K., Usenko T.S., Kopytova A.E., Pchelina S.N.* – writing, review, editing.



Роль окситоцина и вазопрессина в эмоциональной памяти и «чтении мыслей по лицу»: нейробиологический подход и клинические аспекты

Я.В. Горина^{1, 2}, О.Л. Лопатина^{1, 2}, Л.В. Марарица³

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

²Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия;

³Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Способность правильно воспринять и распознать эмоции является ключевым и универсальным инструментом в межличностном общении, который позволяет понять чувства, намерения и эмоциональные реакции – свои и другого человека. На протяжении всей жизни людям приходится делать выводы о психическом состоянии путём интерпретации тонких социальных сигналов, таких как выражение лица, чтобы осознать или предсказать поведение другого человека, что, несомненно, имеет решающее значение в выстраивании конструктивных социальных взаимодействий. В этой связи эмоциональная память, сопряжённая со способностью идентифицировать эмоции, базируясь на приобретённом жизненном опыте, является краеугольным камнем социального познания и межличностных отношений. Окситоцин и вазопрессин – два нейрогипофизарных пептида, которые привлекают внимание учёных за счёт их роли в реализации эмоциональных и социальных аспектов поведения. Установленные разнообразные и контрастирующие эффекты окситоцина и вазопрессина могут быть связаны с местом их активности в головном мозге.

Цель обзора – рассмотреть нейронные механизмы, лежащие в основе окситоцин- и вазопрессин-опосредованной модуляции эмоциональных воспоминаний, как церебральная окситоцин- и вазопрессин-сигнальная трансдукция опосредует эмоциональное и социальное поведение; обсудить роль двух нейропептидов в невербальном межличностном общении, а также представить их церебральные эффекты в отношении способности «чтения мысли по лицу» в контексте развития психоэмоциональных расстройств.

Ключевые слова: окситоцин; вазопрессин; эмоции; память

Источник финансирования. Статья подготовлена в результате проведения исследования по проекту «Воспринимаемое качество общения в реальных и компьютерно-опосредованных встречах и его объективные измерения на примере окситоцина и мимических маркеров» «Зеркальные лаборатории» НИУ ВШЭ в рамках стратегических проектов Программы 2030 НИУ ВШЭ.

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

Адрес для корреспонденции: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1 «3». Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: yana_20@bk.ru. Горина Я.В.

Для цитирования: Горина Я.В., Лопатина О.Л., Марарица Л.В. Роль окситоцина и вазопрессина в эмоциональной памяти и «чтении мыслей по лицу»: нейробиологический подход и клинические аспекты. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):58–71.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1047>

Поступила 04.10.2023 / Принята в печать 27.10.2023 / Опубликовано 30.09.2024

Oxytocin and Vasopressin in Emotional Memory and “Face Reading”: a Neurobiological Approach and Clinical Aspects

Yana V. Gorina^{1, 2}, Olga L. Lopatina^{1, 2}, Larisa V. Mararitsa³

¹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia;

³National Research University “Higher School of Economics”, St. Petersburg, Russia

Abstract

The ability to adequately perceive and recognize emotions is a key and universal tool in interpersonal communication, which allows people to understand feelings, intentions, and emotional reactions of themselves and others. Throughout their life, people have to make inferences about mental state of others by interpreting subtle social signals, such as facial expressions, to understand or predict others' behavior, which is crucial in constructive social interactions. Therefore, emotional memory associated with the ability to identify emotions based on one's life experience is the cornerstone of social cognition and interpersonal relationships. Oxytocin and vasopressin are neurohypophysial peptides that have attracted scientific attention due to their role in the emotional and social aspects of behavior. Variable and contrasting effects of oxytocin and vasopressin may be related to the sites of the brain where they exert their activity.

Aim. This review aimed to evaluate neural mechanisms underlying oxytocin-mediated and vasopressin-mediated modulation of emotional memory; to assess how cerebral oxytocin-signal and vasopressin-signal transduction mediates emotional and social behavior; to discuss the role of the two neuropeptides in non-verbal interpersonal communication; and to present their cerebral effects in relation to an ability for “face reading” in patients with mental disorders.

Keywords: oxytocin; vasopressin; emotions; memory

Source of funding. The article was prepared based on the study “Perceived quality of communication in real-world and computer-mediated meetings and its objective measurements using oxytocin and facial markers” conducted as part of Program 2030 Strategic Projects by Mirror Laboratories of National Research University Higher School of Economics.

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

For correspondence: 1 «Z» Partizan Zheleznyak str., 660022, Krasnoyarsk, Russia. Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: yana_20@bk.ru. Gorina Ya.V.

For citation: Gorina Ya.V., Lopatina O.L., Mararitsa L.V. The role of oxytocin and vasopressin in emotional memory and “face reading”: a neurobiological approach and clinical aspects. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):58–71.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1047>

Received 04.10.2023 / Accepted 27.10.2024 / Published 30.09.2024

Вплоть до XX в. эмоциональная сфера человека была предметом пристального внимания философов. Однако за последние несколько десятилетий появление новых высокоинформативных методов исследования структуры и функций мозга, в частности внедрение мощных инструментов нейровизуализации, позволяющих изучать локальные функции головного мозга во время чётко поставленных задач, привело к значительному улучшению понимания нейронных субстратов обработки эмоций [1, 2]. С точки зрения нейробиологии эмоции представляют собой программу сложных действий, запускаемую при наличии определённых внешних или внутренних по отношению к телу стимулов, которые активируют нервную систему [3]. Эмоция как базовая биологическая программа подразумевает наличие врождённо запрограммированного механизма, который связывает обработку сенсорного стимула,

сигнализирующего о чём-либо, с выработкой скоординированного паттерна поведенческих реакций [4]. Указанные эмоциональные процессы опосредуются и передаются определёнными гормонами, и одними из ведущих, несомненно, являются окситоцин (ОТ) и вазопрессин (ВП) [5, 6].

ОТ и ВП являются эволюционно высококонсервативными нейропептидами, которые привлекают значительное внимание учёных в результате открытия удивительных поведенческих функций, которые они регулируют, особенно в контексте социальных взаимодействий. Так, нейропептид ОТ модулирует широкий спектр форм поведения, включая материнскую заботу [7] и агрессию [8], создание парных связей [9], сексуальное поведение [10], социальную память [11] и поддержку [12], а также тревожное поведение и преодоление стресса [13, 14].

В противовес этому ВП оказывает сильное влияние на сложное социальное поведение и эмоциональные состояния, в большей степени типичные для мужчин, включая агрессию, страх и тревогу [15], а также повышенную бдительность и возбуждение [16].

При этом стоит отметить, что ОТ, изначально позиционируемый как «просоциальный» нейропептид, который усиливает социальную близость, привязанность и аффилиативное поведение, в более поздних исследованиях показал себя как эффективный регулятор в таких аспектах социального и эмоционального поведения, как социальный страх, гнев и зависть [17, 18]. Интересно, что лишь небольшая часть исследований посвящена влиянию ОТ и ВП на формирование эмоциональной памяти, в частности, памяти страха [19–22]. Тогда как память является фундаментальной когнитивной функцией, которая позволяет людям постоянно получать доступ к соответствующей информации и должным образом корректировать своё поведение после кодирования опыта.

Как известно, эмоции передают внутреннее эмоциональное состояние человека, а эмоциональная реакция позволяет связать текущие события с индивидуальным, конкретным, предшествующим опытом. В этом контексте эмоциональная память, сопряжённая со способностью идентифицировать эмоции, играет важную роль в межличностных отношениях [23, 24]. Чтение мыслей по лицу, то есть способность делать выводы о психических состояниях других, также называемая когнитивной эмпатией, является краеугольным камнем всех социальных взаимодействий. Способность отслеживать эмоциональное состояние человека с течением времени, делать выводы о его внутренних состояниях, исходя из внешних сигналов, таких как выражение лица, позволяет прогнозировать соответствующие поведенческие реакции [25].

Стоит отметить, что влияние ОТ и ВП на социальное познание стало предметом пристального внимания за последние два десятилетия. В частности, по результатам нескольких исследований введение ОТ улучшает способность идентифицировать широкий спектр эмоций [26–28], тогда как эффекты ВП отличались избирательностью в отношении эмоционального восприятия с выраженным преобладанием в распознавании отрицательных эмоций над положительными [29].

Эти важные открытия параллельно подняли вопрос о том, каким образом локальное высвобождение ОТ и ВП и последующие эффекты, опосредованные их рецепторами в областях-мишенях головного мозга, находят свое отражение в эмоциональных и социальных аспектах работы головного мозга с акцентом на распознавание эмоций, восприятие и запоминание эмоционально значимых сигналов.

Цель обзора – рассмотреть нейронные механизмы, лежащие в основе ОТ- и ВП-опосредованной модуляции эмоциональных воспоминаний, и то, как передача сигналов ОТ и ВП в специфических нейронных

цепях определённых областей головного мозга опосредует эмоциональное и социальное поведение. Также мы представляем роль ОТ и ВП в невербальном межличностном общении и рассматриваем недавние новаторские исследования по изучению их локальных эффектов в различных областях мозга в отношении способности «чтения мысли по лицу» при развитии психоэмоциональных расстройств.

Нейронные механизмы, лежащие в основе окситоцинергической модуляции эмоциональной памяти

Способность ОТ модулировать высшие функции головного мозга, такие как просоциальное поведение, социальное признание, вознаграждение, обучение и память, определяется особенностями нейронной сети в ядрах гипоталамуса, являющейся важной структурной основой согласованной активности нейронов ОТ в ответ на внешние стимулы. Более того, внегипоталамические области переднего мозга – миндалевидное тело, ядро ложа конечной полоски и прилежащее ядро прозрачной перегородки – также содержат ОТ-экспрессирующие нейроны, что определяет реализацию локального ОТ-ергического регуляторного эффекта [30]. Рецепторы ОТ присутствуют в областях мозга, имеющих решающее значение для обработки и кодирования информации и формирования памяти, включая гиппокамп, стриатум, миндалевидное тело, гипоталамус, прилежащее ядро и средний мозг [31].

В клиническом исследовании А. J. Guastella и соавт. показано, что ОТ усиливает кодирование преимущественно позитивных социальных стимулов (счастливые лица), делая информацию наиболее значимой и, соответственно, запоминающейся, при этом ослабляя консолидацию памяти в отношении сердитого или нейтрального выражения лица [32]. Последующее исследование показало, что уровень ОТ в слюне коррелирует с формированием памяти о конкретных социальных событиях с другими людьми. В частности, у матерей с зафиксированным высоким уровнем ОТ в слюне наблюдалась значимо большая детализация припоминания положительно окрашенных социальных событий, связанных с их детьми, что способствует формированию доверительных и тёплых детско-родительских отношений, а также в большей степени проявлению привязанности [33].

Согласно комплексному исследованию G. Plasencia и соавт. [34], у женщин уровень ОТ в плазме выше, чем у мужчин, а у пожилых людей уровень ВП в плазме выше, чем у молодых людей. Функционально более высокий уровень ВП был связан с проявлением выраженной тревожности, тогда как повышенный уровень ОТ и низкий уровень ВП коррелировали с более высокой скоростью обработки сенсомоторной информации и формированием вербальной памяти, причём эти эффекты особенно выражены у молодых мужчин. Выявленное различие в уровнях эндогенных нейропептидов в плазме у людей в зависимости от пола и возраста доказывает их существенное влияние в контексте противоположных эффектов на проявление привязанности и формирование социального познания (рис. 1).

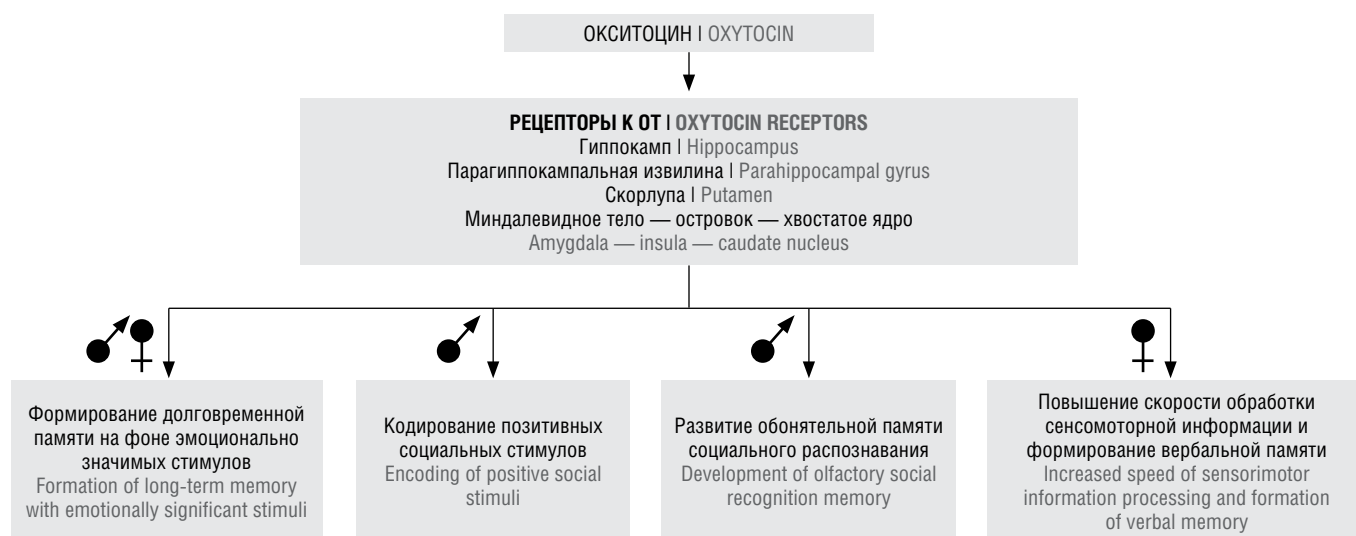


Рис. 1. ОТ-опосредованная модуляция эмоциональной памяти.

Fig. 1. Oxytocin-mediated modulation of emotional memory.

Весьма интересными являются экспериментальные данные на самках крыс [35], у которых стимуляция вагиноцервикального канала способствовала развитию обонятельной памяти социального распознавания за счёт высвобождения ОТ в обонятельной луковице и модуляции активности норадреналина.

Исследования на животных показали, что экзогенный ОТ может оказывать как промнестическое, так и амнестическое действие в зависимости от пола, дозы и контекста [36]. В частности, амнестические свойства интраназально введенного ОТ проявлялись в отношении способности запоминать семантические словесные стимулы с репродуктивным, а не нейтральным значением, что подразумевает избирательные эффекты ОТ на формирование памяти в зависимости от психобиологической значимости стимулов [37]. Примечательно, что воздействие интраназального ОТ на человеческую память весьма неоднозначное и зависит от времени и дозы введения нейропептида, а также характера используемых стимулов (эмоциональные или неэмоциональные). Так, данные о долговременной памяти неэмоциональных стимулов не выявили значимого влияния или даже ухудшения памяти, в то время как исследования с использованием эмоциональных факторов показали улучшение показателей долговременной памяти на фоне экзогенного ОТ [38].

Интересно, что столь избирательное ОТ-индуцированное улучшение обучения и памяти на фоне эмоционально значимых стимулов, вероятно, связано с усилением активации и образованием функциональных связей в тех областях мозга, которые ответственны за формирование эмоциональной памяти: миндалевидном теле, гиппокампе, парагиппокамповой извилине и скорлупе, а также между миндалевидным телом, островком и хвостатым ядром [39].

Более того, у мышей ОТ реверсировал индуцированное β -амилоидом нарушение синаптической пластичности

в гиппокампе за счёт фосфорилирования внеклеточной регулируемой протеинкиназы-1 и -2 (pERK1/2) и Ca^{2+} -проницаемых рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты [40], что свидетельствует о способности ОТ нивелировать β -амилоид-опосредованные токсические эффекты в отношении функционирования синапсов. Н.М. Latt и соавт. сообщили, что ОТ ингибирует апоптоз нейронов гиппокампа, вызванный кортикостероидом, посредством воздействия на рецепторы ОТ, что оказывает позитивный эффект в отношении синаптической пластичности и памяти на фоне стресса [41].

Вазопрессин-опосредованная модуляция памяти

Гиппокамп является критически важным центром формирования памяти и одной из основных структурных мишеней для ВП, что определяется высокой плотностью его рецепторов [42, 43]. Так, активация V1a-рецепторов ВП повышает функциональную активность как пирамидных нейронов в субикулюме — основании гиппокампа с разветвлённой нейронной сетью, которая обрабатывает сенсорные и двигательные сигналы для формирования когнитивной карты, кодирующей пространственную, контекстуальную и эмоциональную информацию [44], так и интернейронов в CA1-области гиппокампа [45]. Однако самая высокая плотность рецепторов ВП, особенно V1a-типа, обнаружена в зубчатой извилине гиппокампа, которая служит своеобразным фильтром, блокирующим или пропускающим информацию в гиппокамп [46]. На клеточном уровне продемонстрировано, что наномолярные концентрации ВП вызывали длительное увеличение амплитуды полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов в нейронах зубчатой извилины гиппокампа, опосредованное V1a-рецептором [47]. В дополнение к этому интрацеребровентрикулярная инъекция ВП увеличивает долговременную потенциацию в зубчатой извилине у интактных анестезированных крыс [48], что подразумевает способность ВП увеличивать

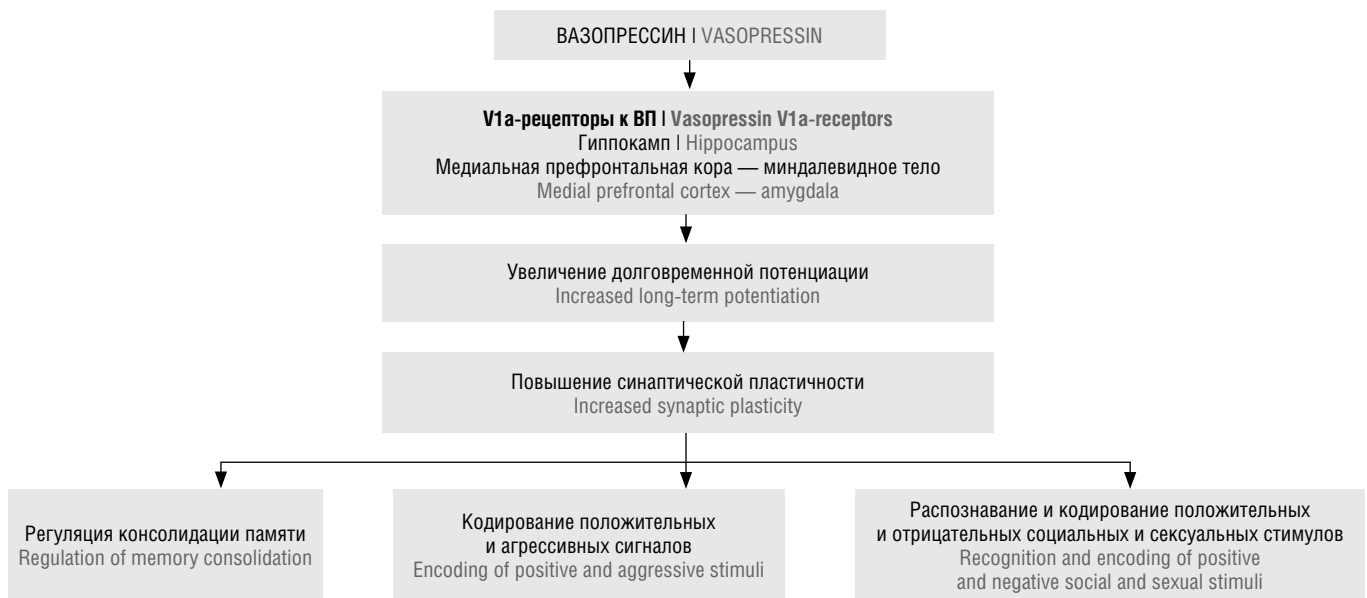


Рис. 2. Вазопрессинергическая модуляция памяти.

Fig. 2. Vasopressinergic memory modulation.

возбудимость нейронов. Это подтверждает и недавно проведенное исследование X. Zhang и соавт., по результатам которого интраназальное введение ВП оказывает позитивный эффект на синаптическую пластичность и связанную с ней кратковременную и долговременную память у мышей на фоне развития нейродегенерации альцгеймеровского типа (линия APP/PS1-AD) [49]. Весьма интересным является и установленное в ходе доклинических и клинических исследований непосредственное участие ВП в регуляции консолидации памяти во время сна, опосредованное активацией V1a-рецепторов, локализованных в гиппокампе [50].

Помимо указанных эффектов ВП на нейроны гиппокампа в контексте ремоделирования синаптической пластичности и формирования долговременной памяти, сообщалось о наличии возможной взаимосвязи между восприятием эмоциональной информации, памятью и активацией ВП (рис. 2).

В частности, A.J. Guastella и соавт. показали, что ВП значительно улучшает кодирование счастливых и сердитых лиц мужчин по сравнению с нейтральными, тем самым обозначая эмоционально выраженные стимулы как наиболее значимые и приоритетные для запоминания [51]. Такое специфическое влияние нейропептида на социальное познание, проявляющееся в усилении кодирования как положительных, так и агрессивных сигналов, может представлять собой один из механизмов, с помощью которого ВП может повысить изменчивость и пластичность поведенческих реакций в межличностных отношениях [52]. В смежном исследовании авторы обнаружили, что экзогенный ВП заметно улучшал распознавание и кодирование положительных и отрицательных социальных и сексуальных стимулов при сопоставлении с несоциальными, что демонстрирует возможное участие ВП в когнитивных механизмах, направленных на улучшение восприятия и реализацию сложного социального поведения [53].

Как предполагает ряд исследователей, указанные социальные и эмоциональные эффекты ВП опосредованы V1a-рецепторами, локализованными в целевых структурах мозга: латеральной перегородке, гипоталамусе, ядре ложа терминальной полоски, гиппокампе, миндалевидном теле и стволе мозга [54–57]. Среди них именно миндалевидное тело считается ключевой структурой, ответственной за обработку широкого спектра эмоций, в особенности реакции страха [58]. Так, установлено, что сенсорная информация от внешних раздражителей, которые являются предикторами реакции страха, достигает миндалевидного тела посредством таламических и корковых проводящих путей, которые проецируются в базолатеральные ядра миндалевидного тела – области локализации нейронных сетей, где за счёт долговременной модификации синапсов происходит формирование памяти страха [59]. Существующие данные показывают, что базолатеральная область миндалевидного тела контролирует вегетативные реакции на страх благодаря наличию тесной связи с периакведуктальным серым веществом среднего мозга, ретикулярной формацией и гипоталамусом, тем самым запуская присущие на предполагаемую угрозу реакции: защитное поведение, активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, гипоалгезию и высвобождение гормонов стресса [60, 61].

Регистрируя спонтанную пиковую активность в центральном ядре миндалевидного тела в острых срезах, D. Huber и соавт. обнаружили две различные популяции нейронов: одна возбуждалась активацией рецептора OT, а другая – напротив, ингибировалась, но при этом возбуждалась стимуляцией рецепторов ВП [62]. При этом нейрональные клетки, возбуждаемые ВП, локализовались как в центральном ядре миндалевидного тела, так и за его пределами.

Весьма интересны результаты исследования K. Motoki и соавт., согласно которым более высокий уровень ВП

в плазме положительно коррелирует с активацией миндалевидного тела у мужчин, тогда как у женщин данный эффект не наблюдается [6]. Столь выраженная поляриность может объясняться тем, что ВП-позитивные нейрональные клетки локализованы в миндалевидном теле, где более высокий уровень рецепторов ВП отмечается именно у самцов, а не у самок [63]. Также весьма неожиданными были сообщения авторов о том, что интенсивное высвобождение ВП в миндалевидном теле и префронтальной коре у самцов крыс наблюдалось в ответ на стресс низкой интенсивности [64]. При этом меньшая степень тревожной реакции зафиксирована у крыс после стресса высокой интенсивности и без видимых изменений показателя на фоне стресса низкой интенсивности. В то же время O.J. Bosch и соавт. обнаружили активное высвобождение ВП в центральном ядре миндалевидного тела у лактирующих крыс-самок на фоне высокой степени тревожности, что положительно коррелировало с проявлением агрессивного поведения [8].

Стоит отметить, что указанные гендерные различия в отношении уровня ВП и его взаимосвязи с эмоционально окрашенными событиями остаются до конца нерешёнными по причине имеющихся противоречивых данных и неясного молекулярно-клеточного механизма.

Необходимо также подчеркнуть, что ВП непосредственно оказывает влияние на активацию стрессового состояния как наиболее существенного фактора, способствующего консолидации памяти о страхе, а также ассоциативному обучению [65, 66]. При этом замечено, что уровень ВП заметно увеличивается в центральном ядре миндалевидного тела [67].

Более того, ВП не только модулирует ассоциативное обучение и выраженность страха во время стресса, но также влияет на восстановление выученного страха [22].

Примечательно и то, что, помимо указанных выше событий, миндалевидное тело участвует в реконсолидации воспоминаний о страхе и их угасании [68] — двух противоположных функций памяти в отношении контекстуального страха: реконсолидация поддерживает или усиливает память о страхе, тогда как угасание памяти представляет собой обучение, которое генерирует тормозные биохимические цепи реакций, подавляющие реакции страха [69]. Наиболее вероятным нейронным путём, опосредующим реакцию угасания страха, является путь от медиальной префронтальной коры до миндалевидного тела [59]. Как сообщают C.F. Zink и соавт., ВП модулирует активность пути «медиальная префронтальная кора — миндалевидное тело» и паттерны связи, что находит своё отражение в степени выраженности социального поведения, связанного со страхом и тревогой (рис. 2) [70]. Причём существующие данные указывают на то, что ОТ способствует угасанию выученного страха, а ВП препятствует этому [71]. Важно понимать, что пролонгированный страх может стать предиктором развития тревожных расстройств.

Учитывая достаточно глубоко изученную причинно-следственную связь между хроническим стрессом и аффектив-

ными расстройствами, были предприняты значительные усилия по поиску различных фармакологических подходов к лечению тревоги и депрессии. Так, R.A. Hodgson и соавт. предложили высокоселективный антагонист V1b-рецептора ВП — V1B-30N с хорошей биодоступностью при пероральном приёме, который, ингибируя активность V1b-рецептора, снижал уровень гормона стресса в плазме и обладал анксиолитическим эффектом [72]. Это дополнительно подтверждает существенную роль ВП в формировании эмоционально заряженных поведенческих реакций в контексте стресс-индуцированных событий, которые кодируются нейронной сетью «гиппокамп — миндалевидное тело — медиальная префронтальная кора» с последующей трансформацией в долговременную память эмоционально окрашенных событий.

Окситоцин как нейропептид-модулятор невербального межличностного общения

Зрительное восприятие лица в контексте межличностных отношений, как правило, носит неосознанный характер и позволяет извлекать социально значимую информацию, такую как пол, возраст и эмоциональное состояние, тем самым регулируя социальные взаимодействия с точки зрения приближения и/или избегания [73]. Достаточно внушительный объём исследований поддерживает гипотезу о влиянии ОТ на восприятие социальной информации, что отражается в регуляции социального поведения, индуцируя обработку положительных стимулов и ослабляя отрицательных, а также увеличивая значимость как социальных, так и эмоциональных стимулов [74–76] (рис. 3).

Так, у приматов экзогенный ОТ усиливает перцептивную значимость глаз и повышает склонность к взаимодействию с социальным партнёром в ответ на натуралистические социальные стимулы [77]. Причём такие эффекты ОТ проявляются при его однократном введении. В то же время L.A. Parr и соавт. отмечают, что при повторном введении ОТ обезьяны существенно больше проводили времени за просмотром видео, на котором отображалась динамическая мимика лица (облизывание губ и угрозы), при этом выборочно снижалось внимание к глазам на нейтральных лицах в зависимости от дозы ОТ [78]. Авторы предполагают, что возможным механизмом такого столь неожиданного непросоциального эффекта ОТ является подавление экспрессии рецепторов ОТ в областях мозга, ответственных за регуляцию социального внимания, в результате повторного введения нейропептида. Это ставит под сомнение эффективность длительного применения экзогенного ОТ в качестве фармакотерапии для лечения нарушений социального поведения.

Стоит отметить, что любое изображение лица несёт в себе одновременно признаки идентичности и выражения: кем является человек и какие чувства он испытывает. Это очевидно отличает визуальные стимулы от других, когда в любой момент времени лицо будет передавать несколько независимых сигналов, которые, как считается, обрабатываются нейронной сетью, распределённой во взаимосвязанных областях головного мозга, селективных к восприятию лица [79, 80].

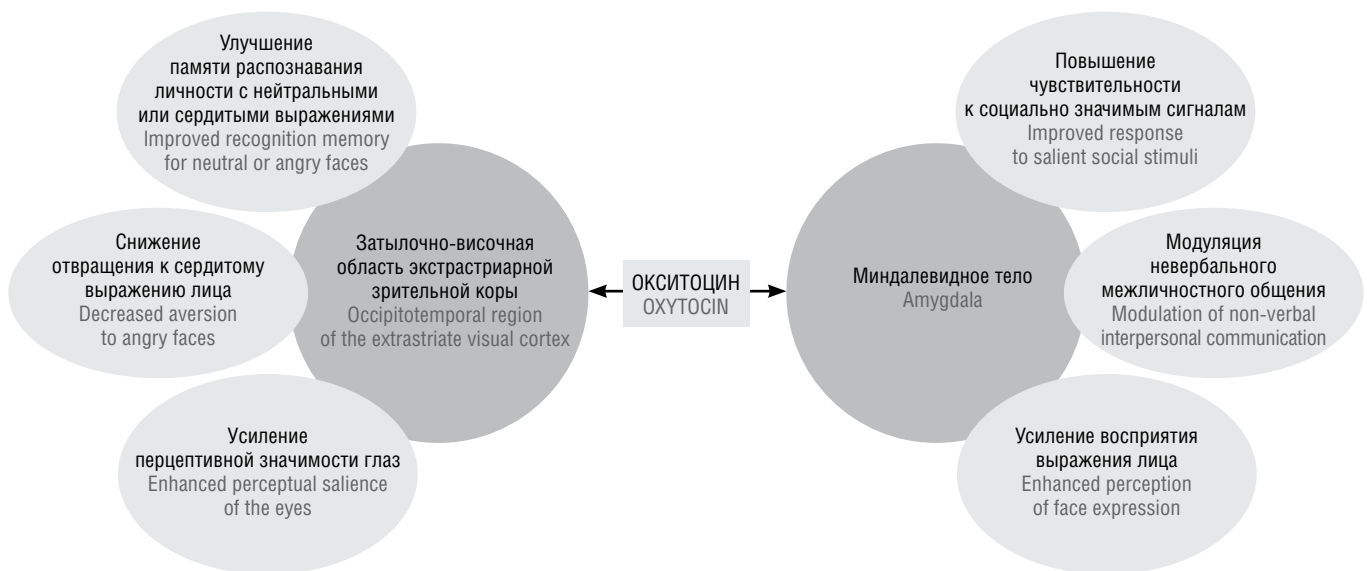


Рис. 3. Окситоцинергическая регуляция социального взаимодействия.

Fig. 3. Oxytocinergic regulation of social interaction.

Так, в эксперименте с участием людей интраназальное введение ОТ оказывало позитивный эффект в отношении памяти распознавания личности с нейтральным или сердитым, но не со счастливым выражением, независимо от пола. Однако ОТ совершенно не оказывал влияния на формирование памяти выражения лица. Такое селективное влияние ОТ в отношении памяти идентичности и выражения лица может способствовать модулированию социального поведения [81].

Примечательно, что ОТ способен модулировать осознание социально значимой эмоциональной информации в окружающей среде даже при краткосрочном (18, 35 или 53 мс) предъявлении стимула, что проявляется в улучшении степени зрительного восприятия лицевых стимулов с более выраженным эффектом относительно идентификации счастливых лиц [82].

Более того, ОТ специфически снижает отвращение к сердитому выражению лица, не влияя при этом на восприятие грустных лиц, которые также имеют отрицательную эмоциональную валентность. При этом финансовая обратная связь (вознаграждение) — как положительная (выигрыш), так и отрицательная (проигрыш) — не оказывала значимого воздействия на социальные предпочтения [83].

Вероятнее всего, указанные эффекты ОТ опосредованы активацией нейронной сети в затылочно-височных областях экстрастриарной зрительной коры, которые обеспечивают визуальный анализ лиц, а также веретенообразной извилины и верхней височной борозды, отвечающих за представление инвариантных и изменчивых аспектов выражения лица соответственно [84–86].

Другая точка зрения относительно влияния ОТ на социальное поведение связана с социальной значимостью. Было высказано предположение, что ОТ повышает чувствительность к значимым социальным сигналам [87, 88].

Иными словами, это трактуется как «гипотеза социальной значимости», которая согласуется с утверждениями ряда авторов об ОТ-индуцированном улучшении чтения мыслей глазами и увеличении зрительного контакта [75, 89, 90], тем самым способствуя модуляции невербального межличностного общения.

Несмотря на то что детальное понимание нейронных механизмов, лежащих в основе влияния ОТ на внимание к глазам, ещё не до конца сформировано, данные нейровизуализации свидетельствуют об участии миндалевидного тела во внимании к чертам лица в целом [91–94] и роли верхних холмиков в модуляции внимания к чертам лица с помощью ОТ [95].

Согласно сообщению J. Taubert и соавт. интраназальное введение ОТ в большей степени улучшает восприятие выражения лица, нежели его идентичность у макаков резусов [96]. Последующий детальный анализ показал, что это главным образом определяется наличием стимула, выражающего страх или агрессию, т. е. отрицательно окрашенные эмоции. Интересно, что точность в восприятии выражения лиц, причмокивающих губами, как признаке умиротворения и подчинения, имеющего положительную социальную ценность, у макаков резусов была заметно ниже. Столь избирательное влияние экзогенного ОТ на поведенческие реакции в отношении отрицательно окрашенных выражений лица подтверждает теорию о том, что эффекты ОТ настроены на социально-эмоциональную ценность визуального стимула, сигнализирующего о страхе или агрессии как признаке потенциальной опасности или враждебности. Причём данные эффекты опосредованы активацией сигнального пути ОТ, что способствует проявлению социального познания [96].

Имеющиеся на сегодняшний день данные, касающиеся влияния ОТ на визуальное сканирование эмоциональных лиц, весьма противоречивы. Так, по утверждению

А. Lischke и соавт., положительный эффект ОТ на распознавание эмоций может проявляться независимо от модуляции зрительного внимания к конкретной области лица в случае предъявления динамических выражений лица [28]. По предположениям авторов, ОТ-индуцированное улучшение распознавания эмоций обусловлено его непосредственным участием в формировании памяти на лица и выражения [97], что позволяет выявить соответствие представленного выражения лица с ранее запомненным. Отсутствие вовлечённости ОТ в визуальное внимание к области глаз, вероятно, связано с его способностью приоритизации – первоначально распределять ресурсы внимания на социальные сигналы. Это же подтверждают результаты, полученные несколько позже, согласно которым ОТ заметно сокращал время восприятия лица, не влияя на паттерны взгляда при просмотре статических эмоциональных лиц [98].

В то же время Sosnowski M.J. и соавт., рассматривая влияние эндо- и экзогенного ОТ на визуальное внимание к чертам лица, не обнаружили существенной разницы относительно акцентирования внимания обезьянами-капуцинами на область глаз или рта в тесте категоризации (направлен на причисление лиц мужского пола, изображённых на фотографии, к категории «доминирующие» или «подчинённые»), причём вне зависимости от способа поступления ОТ [99]. Вместе с тем последнее влияло на частоту и продолжительность взгляда на всё лицо: эндогенный ОТ, в отличие от экзогенного, увеличивал изучаемые параметры взгляда, что предполагает их различное влияние на характер взгляда.

Как видно, эффекты ОТ сильно зависят от индивидуальных черт личности и контекста [100, 101]. Учитывая тот факт, что ОТ не способствует исключительно позитивному социальному поведению у каждого и во всех ситуациях [18], нейропептид может повышать зрительное внимание к области глаз лица только при определённых условиях. В этом ключе вопрос о том, какие глубокие механизмы лежат в основе реализации эффектов ОТ в зависимости от особенности личности и ситуации, остаётся открытым. При этом «гипотеза социальной значимости» также не может в полной мере объяснить неоднозначность ОТ-индуцированных эффектов.

Модулирующее действие вазопрессина на восприятие и социальное поведение

Мгновенное, эффективное и точное восприятие выражений лица представляет собой фундаментальную и уникальную способность людей участвовать в межличностном общении. Растущее количество экспериментальных данных по нейровизуализации головного мозга в контексте эмпатии и распознавания эмоций демонстрирует, что ответственные за это нейронные цепи локализованы в основном в лимбической системе, префронтальной коре и лобно-теменной области [101–103]. В этой связи ВП является важным нейромодулятором активации именно тех областей мозга, которые непосредственно участвуют в регуляции эмоций, в частности, лимбической системы (поясная извилина, миндалевидное тело) [70]. Согласно сообщению R.R. Thompson и соавт., ВП про-

являет двойственные эффекты в отношении социальной коммуникации у мужчин и женщин [104]. Так, у мужчин экзогенный ВП стимулирует агонистические паттерны лицевой моторики и уменьшает доброжелательное восприятие в ответ на незнакомое лицо того же пола. Совершенно иначе обстоит у женщин – активируются affiliативные мимические двигательные паттерны и усиливается дружелюбное восприятие в ответ на лица незнакомых женщин. По утверждению авторов, эффекты ВП на вегетативные, двигательные и психологические реакции являлись результатом его обособленного воздействия в разных областях мозга. При этом столь контрастные эффекты ВП на паттерны социальной коммуникации у мужчин и женщин, вероятнее всего, являются следствием гендерного различия в распределении рецепторов ВП в мозге, когда ВП-индуцированная активация нейросети у мужчин побуждает к борьбе или бегству, а у женщин – к сотрудничеству и дружбе.

Примечательно, что в эксперименте F. Uzefovsky и соавт. экзогенный ВП вызывал заметное снижение способности мужчин распознавать эмоции других мужчин, ограничивая свои эффекты восприятием только отрицательных эмоций, что, безусловно, может ещё в большей степени стимулировать агрессию вследствие отсутствия эмпатии [29]. В дополнение к этому, R. Polk и соавт. по оценке степени участия ВП в социальном познании при старении выявили, что высокий уровень ВП в плазме не коррелирует с точностью динамической идентификации эмоций [105].

С другой стороны, некоторые авторы свидетельствуют о том, что ВП принимает непосредственное участие в формировании социальных связей, в частности, интраназальное введение ВП повышает готовность к взаимовыгодному сотрудничеству между незнакомцами [106, 107], а также избирательно улучшает человеческое восприятие сексуальных стимулов, независимо от положительной или отрицательной смысловой нагрузки [53]. Возможным нейронным механизмом, лежащим в основе повышения склонности к коллаборации, является ВП-индуцированное торможение активности левой дорсолатеральной префронтальной коры – области, ответственной за принятие решений в условиях риска, и усиление функциональной связи левой дорсолатеральной префронтальной коры с вентромедиальной частью полосатого тела [108]. В последнем как структурном компоненте базальных ганглиев, где сосредоточены с достаточной высокой плотностью как V1a-рецепторы ВП, так и рецепторы дофамина, происходит формирование системы вознаграждения как результата социального взаимодействия. Исходя из этого, взаимодействие дофаминергической и вазопрессинергической систем в вентромедиальной части полосатого тела кодирует выгодный компонент социальных взаимодействий, облегчая социальное узнавание и создание парных связей [109, 110].

X. Wu и соавт. выявили гендерно-специфические эффекты ВП в ответ на мимику лиц того же и другого пола, в частности, нейропептид у мужчин в значительной мере подавлял дружелюбное восприятие нейтральных и позитивных выражений мужских лиц, тогда как у женщин

способствовал усилению доброжелательного настроя в отношении негативных женских лиц [111]. Судя по всему, ВП в большей степени модулирует восприятие эмоциональных, нежели нейтральных сигналов. Причём столь отличительные эффекты ВП в отношении социально-эмоциональных стимулов непосредственно зависят от гендера и контекста.

Вместе это демонстрирует, что ВП оказывает гендерно-дифференцированное воздействие на социальное поведение и связанные с ним эмоционально окрашенные реакции.

Влияние окситоцина на способность «чтения мысли по лицу» при расстройствах психики

Учитывая критически важную роль ОТ в социальном познании (восприятие социальных сигналов, идентификация эмоциональных жестов тела, распознавание эмоций по лицу, решение эмоционально окрашенных ситуаций, поведение «приближение–избегание») и межличностном взаимодействии, ОТ-ергическая система является перспективной мишенью для лечения психоэмоциональных расстройств.

Крайне важно учитывать, что так называемое чтение мыслей по лицу требует быстрого и точного восприятия первичных социальных сигналов как основных коммуникативных инструментов для передачи необходимой социальной и контекстуальной информации, эмоциональной обратной связи, а также понимания социальных норм и способности вспоминать и приписывать различные эмоции каждому человеку. Указанные аспекты социального познания коренным образом нарушены у лиц с психическими расстройствами.

Так, согласно данным A. Vehlen и соавт., у пациентов с хроническим депрессивным расстройством в значительной степени сохраняется способность распознавать основные эмоции на лице, однако заметно снижено внимание к области вокруг глаз, причём последнее эффективно корректировалось интраназальным введением ОТ [112].

Оценивая взаимосвязь уровня эндогенного ОТ с точностью распознавания эмоций по лицу и поведением взгляда у пациентов с шизофренией, M.J. Spilka и соавт. пришли к выводу о том, что значительное снижение точности идентификации ярко выраженных испуганных и едва уловимых грустных выражений лица связано с низким уровнем ОТ в плазме [113]. При этом последнее совершенно не отражалось на зрительном внимании к характерным чертам лица.

По утверждениям В.В. Averbek и соавт., лишь однократное интраназальное введение ОТ в низкой дозировке (24 МЕ) пациентам с шизофренией улучшало способность идентифицировать большинство эмоций, независимо от предъявления фотографий лиц с нейтральным выражением и с включением эмоционального контекста (счастье, удивление, страх, печаль, отвращение, гнев) [114]. Однако это противоречит недавно опубликованным результатам рандомизированного двойного слепого исследования [115], согласно которым столь низкая

острая доза ОТ оказывает весьма ограниченное и незначительное воздействие на социально-эмоциональную обработку лица и абсолютно не влияет на продолжительность взгляда или время удержания взгляда на лицах. Это вполне согласуется с данными J.K. Wynn и соавт., которые с использованием электроэнцефалографии и пупиллометрии продемонстрировали, что средняя доза ОТ (36–48 МЕ) является оптимальной и эффективной для усиления распознавания эмоций пациентами с шизофренией [116].

В этом контексте длительная (4-месячная) терапия ОТ пациентов с шизофренией оказала благотворное воздействие на способность распознавать и понимать эмоциональные состояния других, что, несомненно, имеет решающее значение в межличностной коммуникации и социальном поведении [117].

В основе механизма ОТ-индуцированного улучшения социального познания у пациентов с шизофренией, по мнению R. Wigton и соавт., лежит ослабление нейронной активности в тех областях головного мозга, которые ответственны за ментализацию, обработку лицевых эмоций, значимость, отвращение, неуверенность и двусмысленность в восприятии социальных стимулов – в миндалевидном теле, височно-теменном соединении, задней поясной извилине коры, предклинье и островке [118].

В то же время, как было замечено L.R. Horta de Macedo и соавт., экзогенный ОТ у пациентов на фоне развития шизофрении не проявил выраженного эффекта в отношении способности сопоставления эмоций на лице [119]. По предположениям авторов, столь неожиданные результаты могут быть следствием использования более высокой дозировки ОТ (48 МЕ), а также специфики самого задания по сопоставлению, а не идентификации эмоций, как это было в предыдущих исследованиях.

Довольно неожиданными являются недавно опубликованные данные A. Schmidt и соавт., где продемонстрировано, что у лиц с клинически высоким риском психоза введение ОТ не оказывало существенного эффекта в отношении способности делать выводы о мыслях или убеждениях других [120]. Более того, наблюдалось снижение нейрональной активности в области двусторонней нижней лобной извилины при определении эмоций или чувств других. Ингибирование активности данной области головного мозга наблюдалось у лиц с клинически высоким риском психоза с исходно низкими социально-эмоциональными способностями. Это доказывает избирательное влияние ОТ на эмоциональную сферу в патофизиологических условиях и напрямую зависит от склонности к эмоциональному сопереживанию.

Нижняя лобная извилина является важной частью системы зеркальных нейронов, которая участвует в значимых аспектах социального взаимодействия – от имитации до эмоциональной эмпатии [121]. В этой связи нижняя лобная извилина представляет собой одну из тех структур, которая непосредственным образом задействована в задаче распознавания эмоций, таких как идентификация эмоциональной интонации [122] и оценка выражений

лица [123], являясь одной из основных мишеней нейрофизиологических эффектов ОТ.

Нарушения в восприятии эмоций и способности делать выводы о мыслях и убеждениях других как предикторы развития психоэмоциональных расстройств модулируются ОТ посредством избирательного воздействия на определённые регионы головного мозга, что, несомненно, является предпосылкой для разработки новых стратегий таргетной терапии социально-эмоциональных нарушений с целью их эффективной коррекции.

Роль вазопрессина в избирательной активации мозговой активности при восприятии эмоций на фоне развития психоэмоциональных расстройств

В. Bloch и соавт. продемонстрировали, что эффекты экзогенного ВП в отношении распознавания эмоций у лиц с шизофренией имеют разнонаправленный характер и непосредственно зависят от гендера [124]. Так, у мужчин введение ВП вызывало выраженное снижение способности распознавать сердитые лица, тогда как у женщин данный паттерн имел место в отношении грустных лиц. При этом именно у женщин выявлено ВП-индуцированное улучшение восприятия испуганного выражения лица.

Примечательно, что уровень эндогенного ВП у пациентов с шизофренией в значительной мере снижен, что коррелировало с тяжестью симптоматики и нарушением восприятия эмоций других [125].

Опираясь на данные нейровизуализационных исследований, L.H. Rubin и соавт. показали, что базальные уровни ВП у мужчин и женщин с шизофренией связаны с активностью в средней, медиальной и верхней лобных извилинах, а также поясной коре [126]. Причём характер модуляции ВП нейросетей в областях головного мозга, ответственных за социальное познание и идентификацию эмоций, у женщин и мужчин с шизофренией различен. В частности, у пациенток женского пола обнаружено торможение нейрональной активности, опосредованное ВП, в лобной коре (верхние лобные извилины), тогда как среди пациентов мужского пола, наоборот, наблюдалась активация нейросети в средней лобной извилине/поясной извилине. Установленная L.H. Rubin и соавт. взаимосвязь между избирательной модулирующей активностью ВП, областью головного мозга и полом определяет гендерную двойственную роль этого нейропептида в восприятии эмоций при развитии шизофрении.

Весьма неожиданное заключение было сделано D.S. Carson и соавт., согласно которому концентрация ВП в крови значимо и положительно коррелирует с его концентрацией в спинно-мозговой жидкости у людей с расстройством аутистического спектра в возрасте 4–64 лет, а также позволяет прогнозировать тяжесть симптоматики в контексте развития теории разума как способности адекватного восприятия и понимания эмоций, мыслей,

убеждений и желаний других людей [127]. Это ясно демонстрирует, что измерение уровня ВП в образцах крови может служить не только надёжным инструментом для закономерной оценки его активности в головном мозге, но и биомаркером нарушений социального познания у детей с расстройствами аутистического спектра.

В результате нейровизуализационного исследования X.J. Shou и соавт. показали, что развитие и прогрессирование расстройств аутистического спектра связаны с патологическими изменениями морфологии и функциональной активности тех областей головного мозга, в которых в наибольшей степени локализируются вазопрессинергические нейроны [128]. Так, у детей с расстройствами аутистического спектра отмечались уменьшение объёма серого вещества гипоталамуса и увеличение объёма левого миндалевидного тела и левого гиппокампа. По предположениям авторов, уменьшение объёма гипоталамуса может свидетельствовать о дисплазии нейронов и/или нейропилия, приводя к снижению уровня ВП, что находит отражение в яркой проявленности специфической симптоматики. Более того, степень аномального расширения миндалевидного тела положительно коррелирует с тяжестью социальных и коммуникативных нарушений.

В этой связи ВП можно рассматривать в качестве одного из перспективных нейропептидов, влияющих на социальные и эмоциональные функции головного мозга в контексте межличностных отношений, что может быть полезно для понимания этиологии и нейробиологической основы расстройств психики.

Заключение

Исследования многогранных эффектов ОТ и ВП остаются захватывающим направлением для более глубокого понимания устройства и функционирования так называемого эмоционального и социального мозга. Накопленные за последние несколько десятилетий исследования значительно обогатили наши знания об ОТ- и ВП-ергической регуляции столь жизненно важных для социализации, эффективной и гибкой межличностной коммуникации процессов, как социальное познание, социальное поведение, распознавание эмоций, а также внимание и память к эмоционально значимым сигналам. Однако, учитывая порой противоречивые данные о влиянии ОТ и ВП на эмоциональную сферу и память, необходимы дальнейшие исследования по определению того, как контекстно-зависимые внутриклеточные сигнальные каскады вызывают конкретную поведенческую реакцию. Решение данной научной проблемы позволит получить уникальные знания об ОТ- и ВП-индуцированных клеточных ответах и сигнальных механизмах в нейросетях именно тех структур головного мозга, которые ответственны за реализацию поведения. Это, несомненно, станет определяющим в разработке более эффективных терапевтических стратегий с использованием ОТ и ВП и их аналогов для лечения психоэмоциональных расстройств.

Список источников / References

1. Ghodousi M., Pousson J.E., Bernhofs V., Griškova-Bulanova I. Assessment of different feature extraction methods for discriminating expressed emotions during music performance towards BCM1 application. *Sensors (Basel)*. 2023;23(4):2252. DOI: 10.3390/s23042252
2. Dolcos F., Denkova E. Current emotion research in cognitive neuroscience: linking enhancing and impairing effects of emotion on cognition. *Emot. Rev.* 2014;6(4):362–375. DOI: 10.1177/1754073914536449
3. Harrison N.A., Gray M.A., Gianaros P.J., Critchley H.D. The embodiment of emotional feelings in the brain. *J. Neurosci.* 2010;30(38):12878–12884. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1725-10.2010
4. Ekman P. Are there basic emotions? *Psychol. Rev.* 1992;99(3):550–553. DOI: 10.1037/0033-295X.99.3.550
5. Le J., Kou J., Zhao W. et al. Oxytocin facilitation of emotional empathy is associated with increased eye gaze toward the faces of individuals in emotional contexts. *Front. Neurosci.* 2020;14:803. DOI: 10.3389/fnins.2020.00803
6. Motoki K., Sugiura M., Takeuchi H. et al. Are plasma oxytocin and vasopressin levels reflective of amygdala activation during the processing of negative emotions? A preliminary study. *Front. Psychol.* 2016;7:480. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00480
7. Carcea I., Caraballo N.L., Marlin B.J. et al. Oxytocin neurons enable social transmission of maternal behavior. *Nature*. 2021;596(7873):553–557. DOI: 10.1038/s41586-021-03814-7
8. Bosch O.J., Neumann I.D. Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: from central release to sites of action. *Horm. Behav.* 2012;61(3):293–303. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2011.11.002
9. Wang Z., Aragona B.J. Neurochemical regulation of pair bonding in male prairie voles. *Physiol. Behav.* 2004;83(2):319–328. DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.08.024
10. Behnia B., Heinrichs M., Bergmann W. et al. Differential effects of intranasal oxytocin on sexual experiences and partner interactions in couples. *Horm. Behav.* 2014;65(3):308–318. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2014.01.009
11. Bertoni A., Schaller F., Tyzio R. et al. Oxytocin administration in neonates shapes hippocampal circuitry and restores social behavior in a mouse model of autism. *Mol. Psychiatry*. 2021;26(12):7582–7595. DOI: 10.1038/s41380-021-01227-6
12. Baumgartner T., Heinrichs M., Vonlanthen A. et al. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*. 2008;58(4):639–650. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.04.009
13. Li X.H., Matsuura T., Xue M. et al. Oxytocin in the anterior cingulate cortex attenuates neuropathic pain and emotional anxiety by inhibiting corticospinal long-term potentiation. *Cell Rep.* 2021;36(3):109411. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109411
14. La Fratta I., Franceschelli S., Speranza L. et al. Salivary oxytocin, cognitive anxiety and self-confidence in pre-competition athletes. *Sci. Rep.* 2021;11(1):16877. DOI: 10.1038/s41598-021-96392-7
15. Taylor J.H., Walton J.C., McCann K.E. et al. CRISPR-Cas9 editing of the arginine-vasopressin V1a receptor produces paradoxical changes in social behavior in Syrian hamsters. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2022;119(19):e2121037119. DOI: 10.1073/pnas.2121037119
16. Freeman A.R., Hare J.F., Anderson W.G., Caldwell H.K. Effects of arginine vasopressin on Richardson's ground squirrel social and vocal behavior. *Behav. Neurosci.* 2018;132(1):34–50. DOI: 10.1037/bne0000225
17. Domes G., Normann C., Heinrichs M. The effect of oxytocin on attention to angry and happy faces in chronic depression. *BMC Psychiatry*. 2016;16:92. DOI: 10.1186/s12888-016-0794-9
18. Shamay-Tsoory S.G., Fischer M., Dvash J. et al. Intranasal administration of oxytocin increases envy and Schadenfreude (gloating). *Biol. Psychiatry*. 2009;66(9):864–870. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.06.009
19. Hasan M.T., Althammer F., Silva da Gouveia M. A fear memory engraving and its plasticity in the hypothalamic oxytocin system. *Neuron*. 2019;103(1):133–146.e8. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.04.029
20. Campbell-Smith E.J., Holmes N.M., Lingawi N.W. et al. Oxytocin signaling in basolateral and central amygdala nuclei differentially regulates the acquisition, expression, and extinction of context-conditioned fear in rats. *Learn Mem.* 2015;22(5):247–257. DOI: 10.1101/lm.036962.114
21. Knobloch H.S., Charlet A., Hoffmann L.C. et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron*. 2012;73(3):553–566. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.11.030
22. Viviani D., Stoop R. Opposite effects of oxytocin and vasopressin on the emotional expression of the fear response. *Prog. Brain Res.* 2008;170:207–218. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00418-4
23. Steidl S., Razik F., Anderson A.K. Emotion enhanced retention of cognitive skill learning. *Emotion*. 2011;11(1):12–19. DOI: 10.1037/a0020288
24. Steidl S., Mohi-uddin S., Anderson A.K. Effects of emotional arousal on multiple memory systems: evidence from declarative and procedural learning. *Learn Mem.* 2006;13(5):650–658. DOI: 10.1101/lm.324406
25. Maliske L.Z., Schurz M., Kanske P. Interactions within the social brain: co-activation and connectivity among networks enabling empathy and theory of mind. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023;147:105080. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105080
26. Matsunaga M., Kikusui T., Mogi K. et al. Breastfeeding dynamically changes endogenous oxytocin levels and emotion recognition in mothers. *Biol. Lett.* 2020;16(6):20200139. DOI: 10.1098/rsbl.2020.0139
27. Ferretti V., Maltese F., Contarini G. et al. Oxytocin signaling in the central amygdala modulates emotion discrimination in mice. *Curr. Biol.* 2019;29(12):1938–1953.e6. DOI: 10.1016/j.cub.2019.04.070
28. Lischke A., Berger C., Prehn K. et al. Intranasal oxytocin enhances emotion recognition from dynamic facial expressions and leaves eye-gaze unaffected. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(4):475–481. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.015
29. Uzefovsky F., Shalev I., Israel S. et al. Vasopressin selectively impairs emotion recognition in men. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(4):576–580. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.018
30. Knobloch H.S., Grinevich V. Evolution of oxytocin pathways in the brain of vertebrates. *Front. Behav. Neurosci.* 2014;8:31. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00031
31. Gimpl G., Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol. Rev.* 2001;81(2):629–683. DOI: 10.1152/physrev.2001.81.2.629
32. Guastella A.J., Mitchell P.B., Mathews F. Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol. Psychiatry*. 2008;64(3):256–258. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.02.008
33. Tse W.S., Siu A.F.Y., Zhang Q., Chan H.Y.E. Maternal oxytocin responsiveness improves specificity of positive social memory recall. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:148–152. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.08.026
34. Plasencia G., Luedicke J.M., Nazarloo H.P. et al. Plasma oxytocin and vasopressin levels in young and older men and women: functional relationships with attachment and cognition. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;110:104419. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104419
35. Larrazolo-López A., Kendrick K.M., Aburto-Arciniega M. et al. Vagino-cervical stimulation enhances social recognition memory in rats via oxytocin release in the olfactory bulb. *Neuroscience*. 2008;152(3):585–593. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.01.024
36. Chini B., Leonzino M., Braidà D., Sala M. Learning about oxytocin: pharmacologic and behavioral issues. *Biol. Psychiatry*. 2014;76(5):360–366. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.08.029
37. Heinrichs M., Meinlschmidt G., Wippich W. et al. Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. *Physiol. Behav.* 2004;83(1):31–38. DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.07.020
38. Brambilla M., Manenti R., de Girolamo G. et al. Effects of intranasal oxytocin on long-term memory in healthy humans: a systematic review. *Drug Dev. Res.* 2016;77(8):479–488. DOI: 10.1002/ddr.21343
39. Hu J., Qi S., Becker B. et al. Oxytocin selectively facilitates learning with social feedback and increases activity and functional connectivity in emotional memory and reward processing regions. *Hum. Brain Mapp.* 2015;36(6):2132–2146. DOI: 10.1002/hbm.22760
40. Takahashi J., Yamada D., Ueta Y. et al. Oxytocin reverses Aβ-induced impairment of hippocampal synaptic plasticity in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;528(1):174–178. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.046
41. Latt H.M., Matsushita H., Morino M. et al. Oxytocin inhibits corticosterone-induced apoptosis in primary hippocampal neurons. *Neuroscience*. 2018;379:383–389. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.03.025
42. Leroy F., Park J., Asok A. et al. A circuit from hippocampal CA2 to lateral septum disinhibits social aggression. *Nature*. 2018;564(7735):213–218. DOI: 10.1038/s41586-018-0772-0
43. Finton C.J., Ophir A.G. Developmental exposure to intranasal vasopressin impacts adult prairie vole spatial memory. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;141:105750. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105750
44. Lei S., Hu B., Rezagholizadeh N. Activation of V1a vasopressin receptors excite subicular pyramidal neurons by activating TRPV1 and depressing GIRK channels. *Neuropharmacology*. 2021;190:108565. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108565

45. Ramanathan G., Cilz N.I., Kurada L. et al. Vasopressin facilitates GABAergic transmission in rat hippocampus via activation of V(1A) receptors. *Neuropharmacology*. 2012;63(7):1218–1226. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.043
46. Hsu D. The dentate gyrus as a filter or gate: a look back and a look ahead. *Prog. Brain Res.* 2007;163:601–613. DOI: 10.1016/S0079-6123(07)63032-5
47. Chen C., Diaz Brinton R.D., Shors T.J., Thompson R.F. Vasopressin induction of long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate gyrus. *Hippocampus*. 1993;3(2):193–203. DOI: 10.1002/hipo.450030211
48. Dubrovsky B., Tatarinov A., Gijssbers K. et al. Effects of arginine-vasopressin (AVP) on long-term potentiation in intact anesthetized rats. *Brain Res. Bull.* 2003;59(6):467–472. DOI: 10.1016/S0361-9230(02)00961-9
49. Zhang X., Zhao F., Wang C. et al. AVP(4-8) improves cognitive behaviors and hippocampal synaptic plasticity in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci. Bull.* 2020;36(3):254–262. DOI: 10.1007/s12264-019-00434-0
50. Török B., Varga J., Zelena D. Vasopressin as a possible link between sleep-disturbances and memory problems. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(24):15467. DOI: 10.3390/ijms232415467
51. Guastella A.J., Kenyon A.R., Alvares G.A. et al. Intranasal arginine vasopressin enhances the encoding of happy and angry faces in humans. *Biol. Psychiatry*. 2010;67(12):1220–1222. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.03.014
52. Chatav Y., Whisman M.A. Partner schemas and relationship functioning: a states of mind analysis. *Behav. Ther.* 2009;40(1):50–56. DOI: 10.1016/j.beth.2007.12.005
53. Guastella A.J., Kenyon A.R., Unkelbach C. et al. Arginine vasopressin selectively enhances recognition of sexual cues in male humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(2):294–297. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.07.023
54. Duque-Wilckens N., Steinman M.Q., Laredo S.A. et al. Inhibition of vasopressin V1a receptors in the medioventral bed nucleus of the stria terminalis has sex- and context-specific anxiogenic effects. *Neuropharmacology*. 2016;110(Pt A):59–68. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.018
55. Bielsky I.F., Hu S.B., Ren X. et al. The V1a vasopressin receptor is necessary and sufficient for normal social recognition: a gene replacement study. *Neuron*. 2005;47(4):503–513. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.06.031
56. Bredewold R., Smith C.J.W., Dumais K.M., Veenema A.H. Sex-specific modulation of juvenile social play behavior by vasopressin and oxytocin depends on social context. *Front. Behav. Neurosci.* 2014;8:216. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00216
57. Gobrogge K.L., Liu Y., Young L.J., Wang Z. Anterior hypothalamic vasopressin regulates pair-bonding and drug-induced aggression in a monogamous rodent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(45):19144–19149. DOI: 10.1073/pnas.0908620106
58. Sun Y., Gooch H., Sah P. Fear conditioning and the basolateral amygdala. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-53. DOI: 10.12688/f1000research.21201.1
59. Song C., Ehlers V.L., Moyer J.R.Jr. Trace fear conditioning differentially modulates intrinsic excitability of medial prefrontal cortex-basolateral complex of amygdala projection neurons in infralimbic and prelimbic cortices. *J. Neurosci.* 2015;35(39):13511–13524. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2329-15.2015
60. Martinez R.C.R., de Oliveira A.R., Brandão M.L. Conditioned and unconditioned fear organized in the periaqueductal gray are differentially sensitive to injections of muscimol into amygdaloid nuclei. *Neurobiol. Learn Mem.* 2006;85(1):58–65. DOI: 10.1016/j.nlm.2005.08.007
61. Gu Y., Piper W.T., Branigan L.A. et al. A brainstem-central amygdala circuit underlies defensive responses to learned threats. *Mol. Psychiatry*. 2020;25(3):640–654. DOI: 10.1038/s41380-019-0599-6
62. Hubber D., Veinante P., Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*. 2005;308(5719):245–248. DOI: 10.1126/science.1105636
63. Rood B.D., Stott R.T., You S. et al. Site of origin of and sex differences in the vasopressin innervation of the mouse (*Mus musculus*) brain. *J. Comp. Neurol.* 2013;521(10):2321–2358. DOI: 10.1002/cne.23288
64. Karakilic A., Kizildag S., Kandis S. et al. The effects of acute foot shock stress on empathy levels in rats. *Behav. Brain Res.* 2018;349:31–36. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.04.043
65. Merali Z., Hayley S., Kent P. et al. Impact of repeated stressor exposure on the release of corticotropin-releasing hormone, arginine-vasopressin and bombesin-like peptides at the anterior pituitary. *Behav. Brain Res.* 2009;198(1):105–112. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.10.025
66. Croiset G., Nijssen M.J., Kamphuis P.J. Role of corticotropin-releasing factor, vasopressin and the autonomic nervous system in learning and memory. *Eur. J. Pharmacol.* 2000;405(1-3):225–234. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00556-2
67. Tong W.H., Abdulai-Saiku S., Vyas A. Arginine vasopressin in the medial amygdala causes greater post-stress recruitment of hypothalamic vasopressin neurons. *Mol. Brain*. 2021;14(1):141. DOI: 10.1186/s13041-021-00850-2
68. Ehrlich I., Humeau Y., Grenier F. et al. Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. *Neuron*. 2009;62(6):757–771. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.05.026
69. Kida S. Interaction between reconsolidation and extinction of fear memory. *Brain Res. Bull.* 2023;195:141–144. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2023.02.009
70. Zink C.F., Stein J.L., Kempf L. et al. Vasopressin modulates medial prefrontal cortex-amygdala circuitry during emotion processing in humans. *J. Neurosci.* 2010;30(20):7017–7022. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4899-09.2010
71. Zoicas I., Slattery D.A., Neumann I.D. Brain oxytocin in social fear conditioning and its extinction: involvement of the lateral septum. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(13):3027–3035. DOI: 10.1038/npp.2014.156
72. Hodgson R.A., Mullins D., Lu S.X. et al. Characterization of a novel vasopressin V1b receptor antagonist, V1B-30N, in animal models of anxiety-like and depression-like behavior. *Eur. J. Pharmacol.* 2014;730:157–163. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.02.027
73. Brooks J.A., Freeman J.B. Neuroimaging of person perception: a social-visual interface. *Neurosci. Lett.* 2019;693:40–43. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.12.046
74. Wang T., Tang Q., Wu X., Chen X. Attachment anxiety moderates the effect of oxytocin on negative emotion recognition: Evidence from eye-movement data. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2020;198:173015. DOI: 10.1016/j.pbb.2020.173015
75. Guastella A.J., Mitchell P.B., Dadds M.R. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol. Psychiatry*. 2008;63(1):3–5. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.06.026
76. Leppanen J., Ng K.W., Tchanturia K., Treasure J. Meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin on interpretation and expression of emotions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;78:125–144. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.010
77. Putnam P.T., Roman J.M., Zimmerman P.E., Gothard K.M. Oxytocin enhances gaze-following responses to videos of natural social behavior in adult male rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;72:47–53. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.05.016
78. Parr L.A., Brooks J.M., Jonesteller T. et al. Effects of chronic oxytocin on attention to dynamic facial expressions in infant macaques. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:149–157. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.08.028
79. Grill-Spector K., Weiner K.S., Kay K., Gomez J. The functional neuroanatomy of human face perception. *Annu. Rev. Vis. Sci.* 2017;3:167–196. DOI: 10.1146/annurev-vision-102016-061214
80. Freiwald W., Duchaine B., Yovel G. Face processing systems: from neurons to real-world social perception. *Annu. Rev. Neurosci.* 2016;39:325–346. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070815-013934
81. Savaskan E., Ehrhardt R., Schulz A. et al. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(3):368–374. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.12.004
82. Schulze L., Lischke A., Greif J. et al. Oxytocin increases recognition of masked emotional faces. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(9):1378–1382. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.03.011
83. Evans S., Shergill S.S., Averbeck B.B. Oxytocin decreases aversion to angry faces in an associative learning task. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(13):2502–2509. DOI: 10.1038/npp.2010.110
84. Andrews T.J., Ewbank M.P. Distinct representations for facial identity and changeable aspects of faces in the human temporal lobe. *Neuroimage*. 2004;23(3):905–913. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.060
85. Pourtois G., Schwartz S., Spiridon M. et al. Object representations for multiple visual categories overlap in lateral occipital and medial fusiform cortex. *Cereb. Cortex*. 2009;19(8):1806–1819. DOI: 10.1093/cercor/bhn210
86. Vuilleumier P., Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*. 2007;45(1):174–194. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.003
87. Parr L.A., Mitchell T., Hecht E. Intranasal oxytocin in rhesus monkeys alters brain networks that detect social salience and reward. *Am. J. Primatol.* 2018;80(10):e22915. DOI: 10.1002/ajp.22915
88. Liu P., Lin T., Feifel D., Ebner N.C. Intranasal oxytocin modulates the salience network in aging. *Neuroimage*. 2022;253:119045. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2022.119045
89. Domes G., Steiner A., Porges S.W., Heinrichs M. Oxytocin differentially modulates eye gaze to naturalistic social signals of happiness and anger. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(7):1198–1202. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.10.002

90. Domes G., Heinrichs M., Michel A. et al. Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol. Psychiatry*. 2007;61(6):731–733. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.07.015
91. Adolphs R., Spezio M. Role of the amygdala in processing visual social stimuli. *Prog. Brain Res.* 2006;156:363–378. DOI: 10.1016/S0079-6123(06)56020-0
92. Todorov A. The role of the amygdala in face perception and evaluation. *Motiv. Emot.* 2012;36(1):16–26. DOI: 10.1007/s11031-011-9238-5
93. Said C.P., Dotsch R., Todorov A. The amygdala and FFA track both social and non-social face dimensions. *Neuropsychologia*. 2010;48(12):3596–3605. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.009
94. Mende-Siedlecki P., Said C.P., Todorov A. The social evaluation of faces: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2013;8(3):285–299. DOI: 10.1093/scan/nsr090
95. Gamer M., Zurowski B., Büchel C. Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(20):9400–9405. DOI: 10.1073/pnas.1000985107
96. Taubert J., Flessert M., Liu N., Ungerleider L.G. Intranasal oxytocin selectively modulates the behavior of rhesus monkeys in an expression matching task. *Sci. Rep.* 2019;9(1):15187. DOI: 10.1038/s41598-019-51422-3
97. Herzmann G., Bird C.W., Freeman M., Curran T. Effects of oxytocin on behavioral and ERP measures of recognition memory for own-race and other-race faces in women and men. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(10):2140–2151. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.04.002
98. Hubble K., Daughters K., Manstead A.S.R. et al. Oxytocin reduces face processing time but leaves recognition accuracy and eye-gaze unaffected. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2017;23(1):23–33. DOI: 10.1017/S1355617716000886
99. Sosnowski M.J., Kano F., Brosnan S.F. Oxytocin and social gaze during a dominance categorization task in tufted capuchin monkeys. *Front. Psychol.* 2022;13: 977771. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.977771
100. Bartz J.A., Zaki J., Bolger N., Ochsner K.N. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn. Sci.* 2011;15(7):301–309. DOI: 10.1016/j.tics.2011.05.002
101. Egitto J.H., Nevat M., Shamay-Tsoory S.G., Osório A.A.C. Oxytocin increases the social salience of the outgroup in potential threat contexts. *Horm. Behav.* 2020;122:104733. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2020.104733
102. Chang Y.C., Hsing Y.C. Emotion-infused deep neural network for emotionally resonant conversation. *Applied Soft Computing*. 2021;113:107861. DOI:10.1016/j.asoc.2021.107861
103. Fallon N., Roberts C., Stancak A. Shared and distinct functional networks for empathy and pain processing: a systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2020;15(7):709–723. DOI: 10.1093/scan/nsaa090
104. Thompson R.R., George K., Walton J.C. et al. Sex-specific influences of vasopressin on human social communication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103(20):7889–7894. DOI: 10.1073/pnas.0600406103
105. Polk R., Horta M., Lin T. et al. Evaluating the neuropeptide-social cognition link in ageing: the mediating role of basic cognitive skills. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2022;377(1858):20210048. DOI: 10.1098/rstb.2021.0048
106. Brunnlieb C., Nave G., Camerer C.F. et al. Vasopressin increases human risky cooperative behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016;113(8):2051–2056. DOI: 10.1073/pnas.1518825113
107. Feng C., Hackett P.D., DeMarco A.C. et al. Oxytocin and vasopressin effects on the neural response to social cooperation are modulated by sex in humans. *Brain Imaging Behav.* 2015;9(4):754–764. DOI: 10.1007/s11682-014-9333-9
108. Yamamoto D.J., Woo C.W., Wager T.D. et al. Influence of dorsolateral prefrontal cortex and ventral striatum on risk avoidance in addiction: a mediation analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2015;149:10–17. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.12.026
109. Lim M.M., Young L.J. Vasopressin-dependent neural circuits underlying pair bond formation in the monogamous prairie vole. *Neuroscience*. 2004;125(1):35–45. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2003.12.008
110. Nair H.P., Young L.J. Vasopressin and pair-bond formation: genes to brain to behavior. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:146–152. DOI: 10.1152/physiol.00049.2005
111. Wu X., Feng C., He Z. et al. Gender-specific effects of vasopressin on human social communication: an ERP study. *Horm. Behav.* 2019;113:85–94. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.04.014
112. Vehlen A., Kellner A., Normann C. et al. Reduced eye gaze during facial emotion recognition in chronic depression: effects of intranasal oxytocin. *J. Psychiatr. Res.* 2023;159:50–56. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2023.01.016
113. Spilka M.J., Keller W.R., Buchanan R.W. et al. Endogenous oxytocin levels are associated with facial emotion recognition accuracy but not gaze behavior in individuals with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 2022;145(5):494–506. DOI: 10.1111/acps.13421
114. Averbek B.B., Bobin T., Evans S., Shergill S.S. Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia. *Psychol. Med.* 2012;42(2):259–266. DOI: 10.1017/S0033291711001413
115. Andari E., Massa N.M., Fargotstein M.D. et al. Effects of oxytocin on emotion recognition in schizophrenia: a randomized double-blind pilot study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2021;41(2):103–113. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001367
116. Wynn J.K., Green M.F., Helleman G. et al. A dose-finding study of oxytocin using neurophysiological measures of social processing. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(2):289–294. DOI: 10.1038/s41386-018-0165-y
117. Brambilla M., Cotelli M., Manenti R. et al. Oxytocin to modulate emotional processing in schizophrenia: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016;26(10):1619–1628. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.08.001
118. Wigton R., Tracy D.K., Verneuil T.M. et al. The importance of pro-social processing, and ameliorating dysfunction in schizophrenia. An fMRI study of oxytocin. *Schizophr. Res. Cogn.* 2021;27:100221. DOI: 10.1016/j.scog.2021.100221
119. Horta de Macedo L.R., Zuairi A.W., Machado-de-Sousa J.P. et al. Oxytocin does not improve performance of patients with schizophrenia and healthy volunteers in a facial emotion matching task. *Psychiatry Res.* 2014;220(1-2):125–128. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.07.082
120. Schmidt A., Davies C., Paloyelis Y. et al. Acute oxytocin effects in inferring others' beliefs and social emotions in people at clinical high risk for psychosis. *Transl. Psychiatry*. 2020;10(1):203. DOI: 10.1038/s41398-020-00885-4
121. Bekkali S., Youssef G.J., Donaldson P.H. et al. Is the putative mirror neuron system associated with empathy? A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol. Rev.* 2021;31(1):14–57. DOI: 10.1007/s11065-020-09452-6
122. van der Burght C.L., Numssen O., Schlaak B. et al. Differential contributions of inferior frontal gyrus subregions to sentence processing guided by intonation. *Hum Brain Mapp.* 2023;44(2):585–598. DOI: 10.1002/hbm.26086. PMID: 36189774
123. Iarrobino I., Bongiardina A., Dal Monte O. et al. Right and left inferior frontal opercula are involved in discriminating angry and sad facial expressions. *Brain Stimul.* 2021;14(3):607–615. DOI: 10.1016/j.brs.2021.03.014
124. Bloch B., Levin R., Vadas L. et al. Sex-specific effect of intranasal vasopressin, but not oxytocin, on emotional recognition and perception in schizophrenia patients. *Isr. J. Psychiatry*. 2019;56(1):21–25.
125. Rubin L.H., Carter C.S., Bishop J.R. et al. Reduced levels of vasopressin and reduced behavioral modulation of oxytocin in psychotic disorders. *Schizophr. Bull.* 2014; 40(6):1374–1384. DOI: 10.1093/schbul/sbu027
126. Rubin L.H., Li S., Yao L. et al. Peripheral oxytocin and vasopressin modulates regional brain activity differently in men and women with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2018; 202:173–179. DOI: 10.1016/j.schres.2018.07.003
127. Carson D.S., Garner J.P., Hyde S.A. et al. Arginine vasopressin is a blood-based biomarker of social functioning in children with autism. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132224. DOI: 10.1371/journal.pone.0132224
128. Shou X.J., Xu X.J., Zeng X.Z. et al. A volumetric and functional connectivity MRI study of brain arginine-vasopressin pathways in autistic children. *Neurosci. Bull.* 2017;33(2):130–142. DOI: 10.1007/s12264-017-0109-2

Информация об авторах

Горина Яна Валерьевна – канд. фарм. наук, доцент, с. н. с. лаб. социальных нейронаук, доцент каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; доцент каф. биофизики Сибирского федерального университета, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

Лопатина Ольга Леонидовна – д-р биол. наук, доцент, рук. лаб. социальных нейронаук, проф. каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; проф. каф. биофизики Сибирского федерального университета, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

Марарица Лариса Валерьевна – канд. психол. наук, с. н. с. лаб. социальной и когнитивной информатики Санкт-Петербургской школы социальных наук и востоковедения Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3858-5369>

Вклад авторов: *Горина Я.В.* – концепция, написание текста, редактирование рукописи; *Лопатина О.Л.* – концепция, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Марарица Л.В.* – оформление рисунков, редактирование рукописи.

Information about the authors

Yana V. Gorina – Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, senior researcher, Laboratory of social neurosciences, Associate Professor, Department of biological chemistry with courses medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Associate Professor, Department of biophysics, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

Olga L. Lopatina – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head, Laboratory of social neurosciences, Professor, Department of biological chemistry with courses medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Professor, Department of biophysics, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

Larisa V. Mararitsa – Cand. Sci. PhD (Psychol.), senior researcher, Laboratory of social and cognitive informatics, St. Petersburg School of social sciences and area studies, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3858-5369>

Author contribution: *Gorina Ya.V.* – concept, text writing, manuscript editing; *Lopatina O.L.* – concept, approval of the final version of the article for publication; *Mararitsa L.V.* – design of drawings, manuscript editing.



Немоторные симптомы болезни Паркинсона: обзор

Сайед Зохайр Хусейн Ризви, Викрам Палимар, Чандни Гупта, Лидия С. Андраде

Медицинский колледж Кастурба, Манипал, Академия высшего образования Манипала, Манипал, Индия

Аннотация

Моторным и немоторным симптомам болезни Паркинсона (БП) и их лечению посвящён целый ряд исследований. Клинический диагноз «болезнь Паркинсона» устанавливается по наличию четырёх классических симптомов: брадикинезии, тремора, ригидности мышц и поструральных нарушений. Цель настоящего исследования состоит в изучении спектра немоторных симптомов и их влияния на качество жизни пациентов с БП.

В то время как такие симптомы болезни, как тремор по типу «скатывания пилюль», замедленность движений (брадикинезия), ригидность мышц, сутулость и поструральные нарушения, нарушение способности моргать или улыбаться, а также различные изменения речи и письма, развиваются медленно, на более ранних стадиях БП возникают немоторные симптомы: деменция, слюнотечение, нарушения глотания, затруднённое мочеиспускание и запор. Патофизиологические процессы, связанные с дофаминергической системой, обуславливают возникновение тревоги, замедление мышления, утомляемость и дисфорию у пациентов с БП. Знание немоторных симптомов необходимо для постановки диагноза на ранней стадии и улучшения прогноза для нарушений этого спектра.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; немоторные симптомы; деменция; когнитивные нарушения; нарушения сна

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: 576104, India, Manipal, Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education.
E-mail: chandnipalimar@gmail.com. Gupta Ch.

Для цитирования: Ризви С.З.Х., Палимар В., Гупта Ч., Андраде Л.С. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: обзор. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(3):72–80.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1001>

Поступила 09.06.2023 / Принята в печать 05.09.2023 / Опубликована 30.09.2024

Spectrum of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease – a Review

Syed Zohair Husain Rizvi, Vikram Palimar, Chandni Gupta, Lydia S. Andrade

Kasturba Medical College, Manipal, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India

Abstract

Motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD) and their management have been evaluated in numerous studies. Four classical symptoms, including bradykinesia, tremor, rigidity, and postural abnormalities, are used to establish a clinical diagnosis of PD. However, this research is aimed at exploring the range of non-motor symptoms with an emphasis upon their ability to affect the patients with PD and their quality of life.

With a slow onset of the known symptoms like tremor or rhythmic shaking of limbs called “pill-rolling tremor”, slowed movement (bradykinesia), muscle rigidity, stooped and altered posture, loss of the ability to blink or smile, and various speech and writing changes; the disease takes a leap into the non-motor symptoms like dementia, drooling, swallowing issues, difficulty urinating, and constipation. The dopaminergic pathophysiology of PD explains the anxiety, slowness of thought, fatigue, and dysphoria. Knowing the non-motor symptoms is crucial to help the clinician to make early diagnosis and to better understand the prognosis of the spectrum of this disease.

Keywords: Parkinson's disease; non-motor symptoms; dementia; cognitive impairment; sleep disorders

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: 576104, India, Manipal, Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education. E-mail: chandnipalimar@gmail.com. Gupta Ch.

For citation: Rizvi S.Z.H., Palimar V., Gupta C., Andrade L.S. The spectrum of non-motor symptoms of Parkinson's disease – a review. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):72–80.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1001>

Received 09.06.2023 / Accepted 05.09.2023 / Published 30.09.2024

Введение

Доктор Джеймс Паркинсон определил болезнь Паркинсона (БП) как хроническое нейродегенеративное заболевание экстрапирамидной системы. Для БП характерны как моторные, так и немоторные симптомы. Моторные симптомы, например брадикинезия, тремор по типу «скачивания пилуль», ригидность мышц и др., возникают в результате дегенерации дофаминергических нейронов nigrostriарного пути [1]. Прогрессирующая дегенерация дофаминергических нейронов появляется в области компактной части чёрной субстанции, нейроны которой дают проекцию в полосатое тело по nigrostriарному пути, что приводит к утрате у пациентов дофаминергических функций. Согласно опубликованным данным, в большинстве случаев БП развивается при потере 50–80% дофаминергических нейронов. Усиление активности внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части чёрной субстанции у пациентов с БП наблюдается при снижении уровня дофамина в полосатом теле, что усиливает нарушение функций, опосредованных гамма-аминомасляной кислотой, и, как следствие, способствует ингибированию активности таламуса и снижению его способности стимулировать лобную кору, в результате чего развивается характерный признак БП – нарушение двигательных функций [1]. Поскольку объективных методов исследования, позволяющих однозначно подтвердить диагноз БП, не существует, для установления диагноза необходимо проанализировать анамнез и симптомы пациента и исключить наличие других заболеваний.

Классическая триада симптомов БП включает брадикинезию, ригидность мышц и тремор в покое. Другими моторными симптомами БП являются дизартрия, поструральная неустойчивость и дистония. Кроме того, для диагностики БП необходимо также провести нейропсихиатрическое обследование, анализ качества сна и исследование остроты зрения. Так, нарушение цветного зрения – это немоторный симптом, который возникает в результате нарушения дофаминергической передачи внутри сетчатки глаза. Таким образом, следует помнить о немоторных симптомах и учитывать их в клинической диагностике [1].

Лечение БП заключается, как правило, в приёме внутрь препаратов леводопы. Для снижения выраженности симптомов БП применяются как проверенные временем, так и новые методы реабилитации и физиотерапии.

Настоящий обзор подготовлен с целью подчеркнуть значимость немоторных симптомов при диагностике БП.

В нём освещаются различные вопросы по этой недостаточно изученной теме и представлены разные подходы к лечению немоторных симптомов.

Немоторные симптомы болезни Паркинсона

Депрессия

Для лечения БП применяется комплексный подход. Он направлен на снижение выраженности не только двигательных, но и поведенческих нарушений. У пациентов отмечается предрасположенность к развитию психических расстройств, таких как депрессия и когнитивные нарушения, наблюдаемых в популяции в целом. В исследовании В. Scott и соавт. с участием 948 пациентов депрессия отмечалась приблизительно у 36% обследованных [2]. Данные метаанализа L. Agüera-Ortiz и соавт. свидетельствуют о наличии клинически значимой депрессии приблизительно у трети пациентов [3]. В обзоре С. Váradi сообщалось о наличии прогрессирующей депрессии с развитием тревожности и панических атак приблизительно у 50% пациентов с БП [4]. Депрессия и тревога могут возникнуть задолго до установления диагноза БП [5]. В обзорной статье J.S.A.M. Reijnders и соавт. сделали вывод о широкой распространённости депрессии при БП: её обнаружили у 35% пациентов [6]. В то же время у пациентов с БП депрессия имеет более лёгкую форму, чем у пациентов без БП, и сопровождается также апатией и ангедонией. Кроме того, депрессия развивается до появления моторных симптомов, чья степень тяжести и длительность коррелируют с выраженностью депрессии. Она зависит также от флуктуации моторных симптомов, от дозы дофаминергических препаратов. Наличие таких факторов, как психоз, нарушения сна, тревога и т. д., может повышать риск развития депрессии при БП. Причиной развития депрессии у пациентов с БП может стать гибель холинергических нейронов в коре [7].

Тревожность

Тревожность наблюдается у 60% пациентов с БП, проявляется в виде страха, беспокойства, тревожных ожиданий и не всегда сопровождается депрессией [8]. Чаще всего она встречается у женщин и пациентов с дебютом заболевания в очень раннем возрасте. Тревожность возникает в период низкого уровня дофамина и усиливается пропорционально двигательным флуктуациям и «застываниям» (внезапное блокирование движений) [9].

В исследовании с участием 105 пациентов с БП проводилась проспективная оценка тревоги с использова-

нием Шкалы тревожности при БП (Parkinson Anxiety Scale) и опросника для пациентов с БП (Parkinson's Disease Questionnaire). Согласно полученным результатам, у 56 пациентов наблюдалась тревожность: эпизодическая (50%) и стойкая (15%). Для пациентов с БП характерна повышенная распространённость эпизодической тревожности, которая обусловлена патологическими изменениями дофаминергического пути [9]. Эпизоды тревожности часто сопровождаются нарушениями вербальной памяти у пациентов с БП без симптомов деменции. Тревожность снижает качество жизни пациентов, поэтому необходимо своевременно провести соответствующий скрининг, чтобы подобрать наиболее эффективное лечение и предоставить рекомендации пациентам и их близким [9].

Когнитивные нарушения и деменция

К числу осложнений БП относятся когнитивные нарушения и деменция. В исследовании I. Galtier и соавт. с участием 43 пациентов с идиопатической БП и 20 добровольцев без неврологических заболеваний для оценки состояния участников использовали критерии диагностики умеренных когнитивных нарушений при БП рабочей группы Международного общества изучения двигательных расстройств [10]. Максимальная частота встречаемости нарушений в нескольких доменах составила 96,2%. Приблизительно у 42,3% пациентов с умеренным когнитивным нарушением при БП выявили деменцию. Результаты оценки с помощью логистической регрессии однозначно указывали на то, что стадия БП по Hoehn–Yahr и уровень образования являются значимыми факторами для прогнозирования развития умеренных когнитивных нарушений при БП, а стадии БП по Hoehn–Yahr и оценка по домену памяти – для прогнозирования развития деменции. Неврологический дефицит, уровень образования и нарушения памяти являются прогностическими факторами для прогрессирования когнитивных нарушений [11]. В целом отмечается тенденция к нарушению исполнительной функции и зрительно-пространственной функции, при этом нарушения памяти выражены в меньшей степени, речевая функция сохранена. На ранних стадиях заболевания нарушение исполнительных функций может включать неустойчивую переключаемость внимания, нарушение внимания и способности к планированию. Для выявления нарушений пациентам можно предложить выполнение задач по распознаванию лиц. По мере прогрессирования БП и развития деменции ухудшаются также другие компоненты зрительно-пространственной функции. Наконец, нарушения высшей нервной деятельности развиваются у пациентов ещё до выявления у них деменции [10].

На долю БП приходится 3–4% числа пациентов с деменцией. Согласно результатам одномоментных исследований, средняя распространённость деменции у пациентов с БП составляет 40%. В проспективных когортных исследованиях частота развития деменции у пациентов с БП составляет приблизительно 100 случаев на 1000 пациенто-лет, что в 5–6 раз выше, чем в контрольной популяции без БП [11]. Нарушения памяти нередко встречаются у пациентов с деменцией при БП, но они сопряжены с нарушением способности к извлечению уже знакомой

информации. Афазия, апраксия и тяжёлый дефицит памяти чаще встречаются при болезни Альцгеймера. Нейропсихиатрические симптомы могут быть при БП без деменции, однако они всё чаще встречаются у пациентов с более выраженными когнитивными нарушениями [12].

Галлюцинации

Частота галлюцинации у пациентов с БП составляет до 75%. Они влияют на жизнь не только пациента, но и его семьи. Один из распространённых типов галлюцинаций – зрительные. Они являются надёжным прогностическим фактором для ранней потребности в лечении в специализированном учреждении по уходу, снижения когнитивной функции и повышения риска смерти. Галлюцинации чаще всего возникают вечером и представляют собой фигуры животных, людей и т. п. [13]. Могут наблюдаться слабовыраженные галлюцинации, когда пациент неверно интерпретирует окружающую обстановку, например, сложенную в стопку одежду, собаку или кошку, или слышит приглушённые и искажённые звуки (слуховые галлюцинации). Некоторые пациенты испытывают тактильные, вкусовые и обонятельные галлюцинации. Пациенты ощущают присутствие кого-то или замечают движущиеся объекты периферическим зрением [14]. По оценкам, распространённость зрительных галлюцинаций составляет 8,8–44,0%. Зрительные явления при зрительных галлюцинациях включают ощущение присутствия необычных предметов, сложные пугающие видения и смутные ощущения. Многие пациенты не рассказывают о проблеме, поскольку опасаются, что их посчитают сумасшедшими [15].

Галлюцинации возникают, как правило, в сумрачной обстановке, когда пациент активно бодрствует и его глаза открыты. Размытый образ возникает в поле зрения внезапно, без какого-либо усилия со стороны пациента. Через несколько секунд видение так же внезапно исчезает. Такие галлюцинации имели комплексный характер, представляли собой образы, субъективно воспринимаемые как неодушевлённый предмет или человек, и быстро проходили. В галлюцинациях обычно фигурируют не более 5 образов, иногда они являются значимыми для пациента, возникают в местах с неярким освещением, повторяются и не вызывают страха. Насколько хорошо пациент запоминает такие галлюцинации, зависит от тяжести когнитивного нарушения и со временем может меняться.

У 21,5% пациентов из 191 пациента без деменции, обследованных с помощью Шкалы оценки психоза при БП (Parkinson Psychosis Rating Scale), выявили психоз. В этой выборке у 13,6% пациентов присутствовали зрительные галлюцинации, из них у 6,8% были также слуховые галлюцинации, у 7,3% – иллюзии, у 4,7% – параноидальные идеи. Слуховые галлюцинации также выявлялись у пациентов с БП, хотя они и встречались реже, чем зрительные [16]. В исследовании с участием 121 пациента с БП в одной из клиник слуховые галлюцинации были зарегистрированы у 8%. В публикациях сообщалось также о возникновении эротомании, патологической ревности и мании преследования. У пациентов с БП наблюдали также синдром Котара и синдром Капра [16].

Запор

Такой немоторный симптом, как запор, может возникнуть задолго до появления моторных симптомов. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) очень часто встречаются при всех стадиях БП. У 30% пациентов отмечаются слюнотечение, дисфагия, гастропарез и запор [17]. Согласно опубликованным данным, распространённость запора составляет 8–70%, и по мере прогрессирования заболевания она увеличивается [17, 18]. При применении критерия, включающего менее 3 актов дефекации в неделю или натуживание во время дефекации, медиана распространённости запора составила 44%. Согласно имеющимся данным, по сравнению с общей популяцией, распространённость запора у пациентов с БП выше на 30 процентных пунктов (оценка по медиане).

Трудности при опорожнении кишечника у пациентов с БП обусловлены не гипочувствительностью прямой кишки, а патологическим тонусом поперечно-полосатой мышцы наружного сфинктера и пуборектальных мышц [19]. Согласно результатам одномоментных исследований, у пациентов с БП чаще, чем у здоровых добровольцев, наблюдается избыточный рост бактерий в тонкой кишке; распространённость составляет 25–54% [20].

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта со слюнотечением

Согласно результатам исследования, проведённого в больнице Charles Nicolle в Тунисе в 2013–2014 гг., у 73% пациентов с БП среди немоторных симптомов чаще всего регистрировались симптомы со стороны ЖКТ. Частота развития дисфагии варьировала от 9 до 82%, при этом по данным объективных методов исследования она составляла до 97% [22]. У пациентов с поздними стадиями БП, когда наблюдаются выраженная брадикинезия и ригидность мышц, развивается ротоглоточная дисфагия. Частота развития гастропареза у пациентов с БП лёгкой степени тяжести составляет около 70–100%. Среднее время эвакуации половины объёма желудочного содержимого составляет 46–159 мин у пациентов с БП лёгкой степени тяжести, 55–221 мин – у пациентов с БП умеренной степени тяжести, 43–107 мин – у здоровых людей. Время транзита по дистальным отделам пищевода и время транзита по толстой кишке увеличивается у пациентов с БП лёгкой и умеренной степени тяжести [208].

Такой немоторный симптом, как избыточное слюнотечение, который встречается более чем у половины пациентов с БП, негативно влияет на их качество жизни, особенно на поздних стадиях заболевания. Помимо слюнотечения, у пациентов наблюдались нарушение глотания, ухудшение функционального глотания, более выраженная гипокинезия лица и тяжёлое непроизвольное открывание рта. Частота слюнотечения при БП варьирует от 10 до 84% [21, 22]. У таких пациентов более выражена сутулость.

Слюнотечение связано с нарушением глотания в ротоглоточной фазе и повышенной частотой секреции слюны

околоушной железой. Патофизиологический механизм слюнотечения при БП точно не установлен. Предполагается, что основной причиной является снижение клиренса слюны внутри полости рта [21]. Из всех факторов, вызывающих слюнотечение, с БП наиболее связана гипомимия: она чаще наблюдается у мужчин с дисфагией и поздней стадией БП [22]. Дисфагия считается важным компонентом многофакторной модели развития слюнотечения. Согласно недавно опубликованным данным, с развитием ротоглоточной дисфагии и слюнотечения связана брадикинезия языка [22].

В исследовании, проведённом клиникой Мейо с участием 84 пациентов, отмечались замедление эвакуации содержимого желудка (10 пациентов), медленный транзит по толстой кишке (10 пациентов), ускоренная эвакуация содержимого желудка (16 пациентов); нормальное время кишечного транзита отмечалось у 49 пациентов [23].

Дисфагия

В исследовании с когортой пациентов из Барселоны и Лиссабона дисфагия регистрировалась у 68% пациентов с поздними стадиями БП (стадии 4 и 5 по Hoehn–Yahr). На наличие дисфагии указывало также не объяснимое другими причинами уменьшение массы тела, а также индекс массы тела менее 20 [24]. По мере прогрессирования заболевания примерно у 20% пациентов с БП наблюдалась недостаточность питания. Прогностическими факторами дисфагии и аспирационной пневмонии являются сиалорея или слюнотечение [24].

Ринорея

Ринорея – наличие отделяемого из носа, в случае БП – в отсутствие нарушений в области придаточных пазух носа, респираторных инфекций и аллергий. Согласно результатам систематического обзора данных с участием 451 пациента с БП и 233 добровольцев в контрольной группе, совокупная распространённость ринореи с выраженным нарушением обоняния при БП составила 45%, при этом среди пациентов с ринореей была выше доля тех, кто отмечал нарушения обоняния, по сравнению с пациентами без патологического отделяемого из носа. Средний возраст пациентов с БП и ринореей был значительно больше среднего возраста пациентов с БП и без ринореи. Различий в длительности и тяжести заболевания и поле между когортами не выявлено [25].

Гипосмия

Более чем у 90% пациентов с БП вследствие дофаминовой недостаточности до появления моторных симптомов развивается гипосмия или anosmia, как правило, двусторонняя. Пациенты обычно не сообщают о наличии гипосмии. Тем не менее в сочетании с другими ранними маркерами по результатам клинического обследования, визуализирующих и (или) биохимических исследований возникновение или прогрессирование гипосмии можно рассматривать как маркер ранней премоторной стадии БП [26].

Синдром Отелло

У 20 из 805 пациентов с БП наблюдалась патологическая ревность, которая была связана с применением агониста дофамина, поэтому у 5 пациентов дозу препарата снизили [27]. Пациент может проявлять патологическую ревность в период с вечера до полуночи, обычно дома, однако иногда это происходит в дневное время и за пределами дома. Н. Kataoka и соавт. для диагностики этого нарушения использовали критерии Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, издание 4-е, переработанное (DSM-IV-TR). В отличие от зрительных галлюцинаций пациенты не видели людей или животных и были полностью ориентированы. Странное или повторяющееся поведение также отсутствовало. У пациентов не было преморбидных расстройств личности, как и психических и личностных расстройств в семейном анамнезе [28]. Ранее было проведено всего несколько исследований по изучению синдрома Отелло у пациентов с БП. В одном из таких исследований патологическую ревность выявили у 11 (9 мужчин и 2 женщин) из 153 пациентов с БП согласно критериям MDS [29]. Отмечалось, что синдром Отелло чаще встречается у мужчин, при этом частота его развития у пациентов обоих полов составила 7,2% [28].

Половая дисфункция

Ввиду многочисленных социальных и культурных факторов такому немоторному симптому, как сексуальная дисфункция (СД), при ведении пациентов с БП уделяют недостаточно внимания. БП влияет на либидо и приводит к развитию оргазмической дисфункции у мужчин и женщин [26]. Для оценки спектра симптомов СД при БП требуется комплексный подход к диагностике и лечению. Распространённость СД у женщин составляет 25–63%, при этом у женщин в постменопаузу показатель выше. Снижение либидо и эректильная дисфункция встречаются у 80% мужчин с БП, оргазмическая дисфункция – у 84% мужчин и 75% женщин с БП [32]. В 15% случаев симптомы появляются на ранних стадиях БП после 65 лет [33]. Но даже у молодых пациентов с БП могут наблюдаться симптомы СД: снижение полового влечения и нарушение половой жизни.

У мужчин сексуальная дисфункция встречается сравнительно чаще, имеются сложности с достижением оргазма

и преждевременной эякуляцией. У женщин из симптомов преобладают снижение полового влечения, трудности с возбуждением и достижением оргазма. У женщин с БП наблюдается снижение либидо, напряжение мышц влагалища, непроизвольное мочеиспускание и отсутствие удовлетворения от полового акта [32].

Нарушения сна

Нарушения сна – один из главных немоторных симптомов БП. Он включает в себя расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ), синдром беспокойных ног и апноэ сна. БП может развиваться у значительной доли пациентов с нарушениями сна, однако наиболее выраженная корреляция отмечена для РПБДГ. У пациентов с РПБДГ риск развития БП существенно выше, чем у населения в целом, и в случае развития БП снижение двигательной функции прогрессирует сильнее, чем у пациентов без РПБДГ [5].

Симптомы со стороны мочевыводящей системы

У пациентов с БП часто наблюдаются учащение мочеиспускания и задержка мочи. Причина заключается в нарушении функционирования холинергической парасимпатической нервной системы. Установлено, что симптомы, связанные с мочеиспусканием, обусловлены дегенерацией чёрной субстанции. Частое мочеиспускание ночью наблюдается у 60% пациентов и вызвано гиперактивностью детрузора [34].

Заключение

В настоящей обзорной статье рассмотрены все немоторные симптомы БП. Статья подготовлена с целью представления данных об основных немоторных симптомах, наблюдаемых у пациентов с БП. Знание немоторных симптомов необходимо для установления диагноза на ранней стадии и, как следствие, улучшения прогноза. Для облегчения состояния пациентов и повышения качества их жизни необходимо специфическое лечение немоторных симптомов (таблица). Маркером ранней премоторной стадии БП является гипосмия, выявление которой в комбинации с данными нейровизуализации и результатами тестов для оценки немоторных симптомов позволяет выявить заболевание на ранней стадии.

Лечение немоторных симптомов БП

Treatment aspects related to non-motor symptoms of Parkinson's disease

Необычные немоторные симптомы Non-motor symptoms	Лечение Treatment
Депрессия Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина остаются препаратами выбора [35]; • когнитивно-поведенческая терапия; • ингибиторы моноаминоксидазы типа В, трициклические антидепрессанты и агонисты дофамина [36–40] • Use of antidepressants: selective serotonin reuptake inhibitors remain the drug of choice [35]; • cognitive behavioural therapy; • monoamine oxidase type B inhibitors, tricyclic antidepressants, and dopamine agonists can also be used to treat depression [36–40]
Тревожность Anxiety	<p>Клоназепам, бензодиазепины и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [41–43] Clonazepam, benzodiazepines, and selective serotonin reuptake inhibitors [41–43]</p>
Когнитивные нарушения и деменция Cognitive impairment and dementia	<ul style="list-style-type: none"> • Немедикаментозные методы: когнитивная терапия, неинвазивная стимуляция головного мозга, физическая нагрузка [44]; • ривастигмин — зарегистрированный препарат для лечения БП, выпускается в виде капсул и трансдермального пластыря [45]; • донепезил — улучшает когнитивную функцию • Non-pharmacological approaches: — cognitive interventions, non-invasive brain stimulation, physical exercise [44]; • rivastigmine is approved for PD: available as capsules and transdermal patch [45]; • donepezil improves cognitive performance
Галлюцинации Hallucinations	<p>Для лечения галлюцинаций у пациентов с БП можно применять клозапин [46] Hallucinations can be treated with clozapine in PD patients [46]</p>
Запор Constipation	<ul style="list-style-type: none"> • Макрогол; • лубипростон; • цизаприд; • мозаприд; • тегасерод; • реламорелин [47] • Macrogol; • lubiprostone; • cisapride; • mosapride; • tegaserod; • relamorelin [47]
Нарушение функции ЖКТ и слюнотечение Gastrointestinal dysfunction and drooling	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, ингибиторы моноаминоксидазы типа В и амантадин [45]; • домперидон в дозе 10 мг; • мозаприд в дозе 15 мг с увеличением дозы на 10–15 мг в неделю до 45 мг; • немедикаментозные методы: регулярная физическая нагрузка для улучшения общего состояния пациента с БП [48] • Catechol-O-methyl transferase inhibitors, monoamine oxidase type B inhibitors and amantadine are used to treat gastrointestinal dysfunction in PD patients [45]; • domperidone, 10 mg; • mosapride, 15 mg with dose titration from 10–15 mg/week to 45 mg; • non-pharmacological options: regular physical activity for overall benefit to the PD patients [48]
Ринорея Rhinorrhoea	<ul style="list-style-type: none"> • Антигистаминные препараты; • антихолинергические спреи; • стероидные препараты в форме спреев для местного назального применения; • нейроэктомия видиева нерва, криотерапия; • радиочастотная абляция [25] • Antihistamines; • anticholinergic sprays; • topical steroid nasal sprays; • vidian neurectomy, cryotherapy; • radiofrequency ablation [25]

Необычные немоторные симптомы Non-motor symptoms	Лечение Treatment
Дисфагия Dysphagia	<ul style="list-style-type: none"> • Для снижения выраженности дисфагии можно попросить пациентов с БП выполнять специальные маневры для улучшения глотания [49]; • коррекция рациона питания; • упражнения для двигательных мышц полости рта [50] • Dysphagia can be decreased by asking PD patients to do swallow manoeuvres [49]; • dietary modifications can also help to reduce dysphagia; • oral motor exercises [50]
Гипосмия Hyposmia	Глубокая стимуляция головного мозга [51] Deep brain stimulation can reduce hyposmia [51]
Синдром Отелло Othello syndrome	<p>Прекращение приёма или снижение дозы агонистов дофамина; в дополнение к этому — применение арипипразола и кветиапина [52]</p> <p>Discontinuing or reducing dose of dopamine agonists in PD patients with Othello Syndrome plus aripiprazole and quetiapine [52]</p>
Сексуальная дисфункция Sexual dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> • Пациент с впервые диагностированной БП — сначала назначить дофаминергические препараты и наблюдать за состоянием; • целесообразно применять антидепрессанты, например кломипрамин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например сертралин; • силденафил — эффективный препарат наряду с тадалафилом и варденафилом; • апоморфин под язык; • простагландин E1, папаверин и комбинация папаверина и фентоламина [53] • Newly diagnosed PD patient — first start with dopaminergic drugs and ensure a follow up; • use of antidepressants like clomipramine; selective serotonin reuptake inhibitors such as sertraline may be successful; • sildenafil is an effective treatment option along with tadalafil and vardenafil; • sublingual apomorphine; • prostaglandin E1, papaverine and papaverine-phenolamine mixture are also effective [53]
Нарушения сна Sleep disturbances	<ul style="list-style-type: none"> • Леводопа/карбидопа с контролируемым высвобождением, эсзопиклон, мелатонин в дозе 3–5 мг для лечения бессонницы и модафинил для лечения чрезмерной дневной сонливости [54] • Levodopa/carbidopa-controlled release (CR), eszopiclone, melatonin 3 to 5 mg can be used for the treatment of insomnia and modafinil for the treatment of excessive daytime sleepiness [54]
Нарушения мочеиспускания Urinary disturbances	<p>Антихолинергические препараты для лечения нарушений фазы накопления цикла мочеиспускания; диазепам, баклофен или дантролен целесообразно применять для расслабления поперечно-полосатых мышц у пациентов с гиперрефлекторным наружным сфинктером; серотонергические препараты, например дуоксетин, можно применять для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с БП [34]</p> <p>Anticholinergics are used for urinary retention. Diazepam, baclofen or dantrolene may be useful in relaxing striated muscle in patients with hyper-reflexic external sphincters. Serotonergic agents such as duloxetine may be used to treat overactive bladder in PD [34]</p>

Список источников / References

1. DeMaagd G., Philip A. Parkinson's disease and its management. Part 1: Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *P. T.* 2015;40(8):504–532.
2. Scott B., Borgman A., Engler H. et al. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol. Scand.* 2000;102:37–43. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2000.102001037.x
3. Agüera-Ortiz L., García-Ramos R., Grandas Pérez F.J. et al. Focus on depression in Parkinson's disease: a Delphi Consensus of experts in psychiatry, neurology, and geriatrics. *Parkinsons Dis.* 2021;2021:6621991. DOI: 10.1155/2021/6621991
4. Váradi C. Clinical features of Parkinson's disease: the evolution of critical symptoms. *Biology (Basel).* 2020;9(5):103. DOI: 10.3390/biology9050103
5. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2016;139(Suppl 1):318–324. DOI: 10.1111/jnc.13691
6. Reijnders J.S.A.M., Ehart U., Weber W.E.J. et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease: the prevalence of depression in PD. *Mov. Disord.* 2008;23:183–189. DOI: 10.1002/mds.21803
7. Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017;18(7):435–450. DOI: 10.1038/nrn.2017.62
8. Rutten S., van der Ven P.M., Weintraub D. et al. Predictors of anxiety in early-stage of Parkinson's disease – results from the first two years of a prospective cohort study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017;43:49–55. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.024
9. Upneja A., Paul B.S., Jain D., Choudhary R., Paul G. Anxiety in Parkinson's disease: correlation with depression and quality of life. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2021;12(2):323–328. DOI: 10.1055/s-0041-1722840
10. Galtier I., Nieto A., Lorenzo J.N., Barroso J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: diagnosis and progression to dementia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2016;38(1):40–50. DOI: 10.1080/13803395.2015.1087465
11. Aarsland D., Kurz M.W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2010;20(3):633–639. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2009.00369.x
12. Goldman J.G., Sieg E. Cognitive impairment and dementia in Parkinson disease. *Clin. Geriatr. Med.* 2020;36(2):365–377. DOI: 10.1016/j.cger.2020.01.001

13. Weil R.S., Reeves S. Hallucinations in Parkinson's disease: new insights into mechanisms and treatments. *Adv. Clin. Neurosci. Rehabil.* 2020;19(4):ONNS5189. DOI: 10.47795/ONNS5189
14. Fenelon G., Mahieux F., Huon R., Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology, and risk factors. *Brain.* 2000;123(Pt 4):733–745. DOI: 10.1093/brain/123.4.733
15. Barnes J., David A.S. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001;70(6):727–733. DOI: 10.1136/jnnp.70.6.727
16. Samudra N., Patel N., Womack K.B., Khemani P., Chitnis S. Psychosis in Parkinson's disease: a review of etiology, phenomenology, and management. *Drugs Aging.* 2016;33(12):855–863. DOI: 10.1007/s40266-016-0416-8
17. Hey G., Nair N., Klann E. et al. Therapies for Parkinson's disease and the gut microbiome: evidence for bidirectional connection. *Front. Aging Neurosci.* 2023;15:1151850. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1151850
18. Pfeiffer R.F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2018;20(12):54. DOI: 10.1007/s11940-018-0539-9
19. Knudsen K., Krogh K., Ostergaard K., Borghammer P. Constipation in Parkinson's disease: subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. *Mov. Disord.* 2017;32(1):94–105. DOI: 10.1002/mds.26866
20. Chiang H.L., Lin C.H. Altered gut microbiome and intestinal pathology in Parkinson's disease. *J. Mov. Disord.* 2019;12(2):67–83. DOI: 10.14802/jmd.18067
21. Srivranitchapoom P., Pandey S., Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20(11):1109–1118. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.013
22. Kalf J.G., Munneke M., van den Engel-Hoek L. et al. Pathophysiology of diurnal drooling in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011;26(9):1670–1676. DOI: 10.1002/mds.23720
23. Khoshbin K., Hassan A., Camilleri M. Cohort study in Parkinsonism: delayed transit, accelerated gastric emptying, and prodromal dysmotility. *Neurol. Clin. Pract.* 2021;11(4):e407–e413. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000001003
24. Suttrup I., Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia.* 2016;31(1):24–32. DOI: 10.1007/s00455-015-9671-9
25. Chen T., Edwards T.S., Hinson V.K., Soler Z.M. Prevalence of rhinorrhea in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Clin. Pract.* 2022;12(4):e75–e81. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000001180
26. Xiao Q., Chen S., Le W. Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease. *Neurosci. Bull.* 2014;30(1):134–140. DOI: 10.1007/s12264-013-1390-3
27. Poletti M., Perugi G., Logi C. et al. Dopamine agonists and delusional jealousy in Parkinson's disease: a cross-sectional prevalence study. *Mov. Disord.* 2012;27(13):1679–82. DOI: 10.1002/mds.25129
28. Kataoka H., Kiriya T., Eura N. et al. Othello syndrome and chronic dopaminergic treatment in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20(3):337–339. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.09.001
29. De Michele G., Palmieri G.R., Pane C. et al. Othello syndrome in Parkinson's disease: a systematic review and report of a case series. *Neurol. Sci.* 2021;42(7):2721–2729. DOI: 10.1007/s10072-021-05249-4
30. Ng Y.F., Chen C.Y., Chia G.T. et al. The association between Parkinson's disease and sexual dysfunction: clinical correlation and therapeutic implications. *Ageing Res. Rev.* 2022;79:101665. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101665
31. Addis I.B., Van Den Eeden S.K., Wassel-Fyr C.L. et al. Sexual activity and function in middle-aged and older women. *Obstet. Gynecol.* 2006;107:755–764.
32. Bhattacharyya K.B., Rosa-Grilo M. Sexual dysfunctions in Parkinson's disease: an underrated problem in a much-discussed disorder. *Int. Rev. Neurobiol.* 2017;134:859–876. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.05.019
33. Hirtz D., Thurman D.J., Gwinn-Hardy K. et al. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology.* 2007;68(5):326–337. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3
34. Yeo L., Singh R., Gundeti M. et al. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Int. Urol. Nephrol.* 2012;44(2):415–424. DOI: 10.1007/s11255-011-9969-y
35. Frenklach A. Management of depression in Parkinson's disease. *Am. J. Psychiatry Resid. J.* 2016;11(4):8–11. DOI: 10.1176/appi.ajp-rj.2016.110405
36. Sandoval-Rincon M., Saenz-Farret M., Miguel-Puga A. et al. Rational pharmacological approaches for cognitive dysfunction and depression in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2015;6:71. DOI: 10.3389/fneur.2015.00071
37. Troeung L., Egan S.J., Gasson N. A meta-analysis of randomized placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013;8(11):e79510. DOI: 10.1371/journal.pone.0079510
38. Qiu B.Y., Qiao J.X., Yong J. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) compared to tricyclic antidepressants (TCAs) in the efficacy and safety of anti-depression therapy in Parkinson's disease (PD) patients. *Iran J. Pharm. Res.* 2014;13(4):1213–1219.
39. Smith K.M., Eyal E., Weintraub D. et al. Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO Study. *JAMA Neurol.* 2015;72(1):88–95. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2472
40. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(14):1108–1115. DOI: 10.1212/01.wnl.0000258660.74391.c1
41. Chen J.J., Marsh L. Anxiety in Parkinson's disease: identification and management. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2014;7(1):52–59. DOI: 10.1177/1756285613495723
42. Cumming R., Le Couteur D. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs.* 2003;17(11):825–837. DOI: 10.2165/00023210-200317110-00004
43. Dell'Agnello G., Ceravolo R., Nuti A. et al. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin. Neuropharmacol.* 2001;24(4):221–227. DOI: 10.1097/00002826-200107000-00005
44. Aarsland D., Batzu L., Halliday G.M. et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021;7(1):47. DOI: 10.1038/s41572-021-00280-3
45. Emre M., Aarsland D., Albanese A. et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(24):2509–2518. DOI: 10.1056/NEJMoa041470
46. Pfeiffer C., Wagner M.L. Clozapine therapy for Parkinson's disease and other movement disorders. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1994;51(24):3047–3053.
47. Carrasco A.J.P., Timmermann L., Pedrosa D.J. Management of constipation in patients with Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018;4:6. DOI: 10.1038/s41531-018-0042-8
48. Bhidayasiri R., Phuenpathom W., Tan A.H. et al. Management of dysphagia and gastroparesis in Parkinson's disease in real-world clinical practice – balancing pharmacological and non-pharmacological approaches. *Front. Aging Neurosci.* 2022;14:979826. DOI: 10.3389/fnagi.2022.979826
49. Felix V.N., Corrêa S.M.A., Soares R.J. A therapeutic maneuver for oropharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Clinics. (Sao Paulo).* 2008;63(5):661–666. DOI: 10.1590/S1807-59322008000500015
50. López-Liria R., Parra-Egeda J., Vega-Ramírez F.A. et al. Treatment of dysphagia in Parkinson's disease: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(11):4104. DOI: 10.3390/ijerph17114104
51. Li C., Hou Y., Wang X. et al. Impact of subthalamic deep brain stimulation on hyposmia in patients with Parkinson's disease is influenced by constipation and dysbiosis of microbiota. *Front. Neurol.* 2021;12:653833. DOI: 10.3389/fneur.2021.653833
52. Perugi G., Poletti M., Logi C. et al. Diagnosis, assessment, and management of delusional jealousy in Parkinson's disease with and without dementia. *Neurol. Sci.* 2013;34(9):1537–1541. DOI: 10.1007/s10072-012-1276-6
53. Bronner G., Vodušek D.B. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011;4(6):375–383. DOI: 10.1177/1756285611411504
54. Seppi K., Weintraub D., Coelho M. et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011;26(Suppl. 3):42–80. DOI: 10.1002/mds.23884

Информация об авторах

Ривзи Сайед З.Х. – студент медицинского колледжа Кастурба, Академия высшего образования Манипала, Манипал, Индия, <https://orcid.org/0009-0007-1248-1808>

Палимар Викрам – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины, Медицинский колледж Кастурба, Академия высшего образования Манипала, Манипал, Индия, <https://orcid.org/0000-0001-5258-1992>

Гунта Чандни – д-р мед. наук, адъюнкт-профессор, кафедра анатомии, Медицинский колледж Кастурба, Академия высшего образования Манипала, Манипал, Индия, <https://orcid.org/0000-0002-9232-0946>

Андрате Лидия С. – PhD (Мед.), адъюнкт-профессор, кафедра анатомии, Медицинский колледж Кастурба, Академия высшего образования Манипала, Манипал, Индия, <https://orcid.org/0000-0003-1690-8593>

Вклад авторов: *Гунта Ч.* – разработка концепции, визуализация, визуальное оформление, проверка и редактирование рукописи; *Ривзи С.З.Х.* – курирование данных, формальный анализ, проведение исследования, методология, составление исходного проекта рукописи; *Палимар В.* – управление проектом, проверка и редактирование рукописи; *Андрате Л.С.* – утверждение, проверка и редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Syed Z. H. Rizvi – student, Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India, <https://orcid.org/0009-0007-1248-1808>

Vikram Palimar – D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of forensic medicine, Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India, <https://orcid.org/0000-0001-5258-1992>

Chandni Gupta – D. Sci. (Med.), Additional professor, Department of anatomy, Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India, <https://orcid.org/0000-0002-9232-0946>

Lydia S Andrade – PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of anatomy, Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India, <https://orcid.org/0000-0003-1690-8593>

Author contributions: *Gupta Ch.* – conceptualization, visualization, review and editing of the manuscript; *Rizvi S.Z.H.* – data curation, formal analysis, investigation, methodology, original draft preparation; *Palimar V.* – project administration, review and editing of the manuscript; *Andrade L.S.* – validation, review and editing of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the article.



МРТ-диагностика сосудистых миелопатий: от базовых последовательностей к перспективным протоколам исследования

Г.В. Пономарёв¹, А.О. Агафонов¹, Н.Л. Барияк², А.В. Амелин¹, А.А. Скоромец¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

²Всеволожская клиническая межрайонная больница, Всеволожск, Россия

Аннотация

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора в диагностике и дифференциальной диагностике артериального инфаркта спинного мозга и его венозной недостаточности. Однако визуализация сосудистой миелопатии осложнена отсутствием чётких диагностических критериев. При этом базовые последовательности МРТ обладают низкой чувствительностью в дебюте заболевания, а описанные МР-паттерны недостаточно повышают специфичность радиологической картины ишемии спинного мозга, что требует расширения протокола обследования.

Дополнительной последовательностью, позволяющей установить ишемическую природу миелопатии, в первую очередь является диффузионно-взвешенное изображение.

Включение в комплексное МР-обследование спинальной МР-ангиографии позволяет визуализировать патологию аорты, её крупных ветвей или спинальные артериовенозные фистулы, способствуя их ранней коррекции.

Представлен оптимальный технический протокол МР-исследования при подозрении на ишемический спинальный инсульт. Рассмотрена роль перспективных высокотехнологичных МР-последовательностей в визуализации сосудистой миелопатии.

Ключевые слова: спинной мозг; инфаркт; сосудистая миелопатия; диагностика; магнитно-резонансная томография; ангиография

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: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. E-mail: grigoryponomarev@yandex.ru. Пономарев Г.В.

Для цитирования: Пономарёв Г.В., Агафонов А.О., Барияк Н.Л., Амелин А.В., Скоромец А.А. МРТ-диагностика сосудистых миелопатий: от базовых последовательностей к перспективным протоколам исследования. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):81–90.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1065>

Поступила 24.11.2023 / Принята в печать 15.02.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Magnetic Resonance Imaging Diagnostics of Vascular Myelopathies: from Basic Sequences to Promising Imaging Protocols

Grigory V. Ponomarev¹, Andrey O. Agafonov¹, Nikolay L. Barilyak², Alexander V. Amelin¹, Alexander A. Skoromets¹

¹Paulov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital, Vsevolozhsk, Russia

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is the method of choice in diagnostics and differential diagnosis of spinal cord arterial infarction and venous insufficiency. However, imaging of vascular myelopathy is complicated by the lack of clear diagnostic criteria. Basic MRI sequences have low sensitivity at disease onset, and described MR patterns do not sufficiently increase imaging specificity for spinal cord ischemia, so imaging protocols are to be elaborated.

Diffusion-weighted imaging is a key additional sequence that allows establishing the ischemic nature of myelopathy.

Inclusion of spinal MR angiography in comprehensive MR examination allows visualization of aorta abnormalities, its large branches or spinal arteriovenous fistulas, so that they can be treated early.

We presented an optimal MRI protocol for patients with suspected ischemic spinal stroke. Promising high-tech MR sequences for visualization of vascular myelopathies were reviewed.

Keywords: spinal cord; infarction; vascular myelopathy; diagnostics; magnetic resonance imaging; angiography

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: 6-8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, 197022, Russia. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: grigoryponomarev@yandex.ru. Ponomarev G.V.

For citation: Ponomarev G.V., Agafonov A.O., Barilyak N.L., Amelin A.V., Skoromets A.A. Magnetic resonance imaging diagnostics of vascular myelopathies: from basic sequences to promising imaging protocols. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3): 81–90. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1065>

Received 24.11.2023 / Accepted 15.02.2024 / Published 30.09.2024

Современные вызовы диагностики некомпрессионных сосудистых миелопатий

Поиск эффективных методов диагностики миелопатий, позволяющих дифференцировать различные механизмы повреждения спинного мозга (СМ), продолжается на протяжении десятилетий. Описанные и внедрённые во второй половине XX в. методы визуализации, в частности ангиографические, позволили расширить представления об особенностях кровоснабжения СМ и связанных с ним расстройствах [1]. Широкое внедрение в клиническую практику метода магнитно-резонансной томографии (МРТ), применение различных режимов и последовательностей данной технологии раскрыли многие дифференциально-диагностические аспекты поражения центральной нервной системы [2–4]. Однако большинство из разработанных протоколов МРТ, успешно используемых в диагностике поражений головного мозга, не нашли применения в диагностике миелопатий в связи с особенностями анатомии и физиологии СМ. При этом методическое развитие нейровизуализации и последовательное накопление знаний о патофизиологии некомпрессионных сосудистых миелопатий позволяют рассматривать возможности МР-технологий с новых позиций.

Дополняя определение, предложенное Американской кардиологической ассоциацией [5], можно сказать, что ишемический спинальный инсульт (острый инфаркт СМ под рубрики G95.1 «Сосудистые миелопатии» МКБ-10, под рубрики 8B43 «Некомпрессионные сосудистые миелопатии» МКБ-11¹) — это тяжёлое поражение вещества СМ, проявляющееся внезапным или быстро нарастающим, стойким неврологическим дефицитом, устанавливаемое на основании клинических, визуализационных или других объективных признаков фокального артериального или венозного нарушения кровоснабжения СМ в определённом сосудистом русле и исключении другой интра- или экстрамедуллярной патологии. Таким образом, существующая модель диагностики сосудистой миелопатии

основана в первую очередь на скорейшем исключении других острых миелопатий, требующих незамедлительного хирургического (компрессионная миелопатия, опухоли СМ) или консервативного (миелиты) лечения [6, 7]. Другими словами, «сосудистая миелопатия» по-прежнему является диагнозом исключения.

К сожалению, нам не доступны точные эпидемиологические данные о распространённости сосудистых заболеваний СМ. Как правило, в немногочисленных публикациях на эту тему указываются данные, основанные на нескольких исследованиях с малым размером выборки и гетерогенными критериями включения, согласно которым доля сосудистых миелопатий составляет 5–8% среди всех острых миелопатий или 1–2% среди всех сосудистых неврологических патологий [8]. A.I. Qureshi и соавт., проведя популяционное исследование, предположили, что показатели заболеваемости могут варьировать от 1,6 до 7,2 на 100 тыс. человек [9].

Одной из причин сравнительно небольшого количества регистрируемых случаев сосудистой миелопатии может быть отсутствие единых диагностических протоколов. Следовательно, можно предположить, что пациентам с инфарктом СМ часто устанавливается неверный диагноз. Кроме того, отсутствие диагностических критериев в целом препятствует прогрессу в области спинальной ангионеврологии [10]. При этом ранняя диагностика инфаркта СМ критически важна для выявления и устранения потенциально корригируемых причин, а также для раннего начала реабилитационных мероприятий [11].

Как клинические, так и визуализационные признаки сосудистой миелопатии во многом зависят от механизмов и причин гипоперфузии СМ, связанных либо с нарушением артериального кровоснабжения, либо с венозной дисрегуляцией [12].

Наиболее распространёнными причинами артериального ишемического спинального инсульта (ИСИ) являются заболевания аорты (атеросклероз, расслоение, коарктация),

¹ Не используется в России.

патология позвоночных артерий, атеросклероз и механическое сдавление корешковых артерий, гипотензия из-за сердечной недостаточности [13–15]. При этом доля идиопатического ИСИ, по данным разных авторов, варьирует от 7 до 50% [8, 16]. Основной причиной венозной недостаточности в СМ является венозный застой из-за патологического артериовенозного сброса при наличии спинальных дуральных или эпидуральных артериовенозных фистул [6].

Отдельно следует упомянуть ятрогенные причины инфаркта СМ. Согласно данным N.L. Zalewski и соавт., пластика аневризмы аорты является наиболее частой процедурой, осложняющейся развитием ИСИ (49% случаев) [17]. Другие операции и процедуры на аорте составляют 15%, а хирургические и мануальные процедуры на позвоночнике, эндоваскулярная хирургия, эпидуральная анестезия, блокады шейных или поясничных корешков СМ – 36%.

Следует также отметить, что в проведённые исследования в основном включались пациенты после операций на аорте. Поэтому патогенез и естественное течение спонтанных или неятрогенных инфарктов СМ остаются в значительной степени неизвестными [18].

Таким образом, нейровизуализация является крайне важным диагностическим шагом, поскольку она позволяет сузить дифференциальный поиск и установить конкретный диагноз.

Цель настоящего обзора – обобщить имеющуюся информацию о существующих последовательностях и маркерах МРТ, используемых в диагностике сосудистых миелопатий.

Материалы и методы

Проведён анализ литературных источников, индексированных в базах данных PubMed, Scopus, РИНЦ, по ключевым словам «spinal cord», «ischemia», «infarct», «non-compressive myelopathy», «MRI», «sequences», «DWI», «DTI», «spinal angiography», «vascular malformations».

Методы МР-визуализации ишемического спинального инсульта

В связи с физическими ограничениями рентгеновских методов лучевой диагностики и особенностями пространственного разрешения при компьютерной томографии (КТ), МРТ стала «золотым стандартом» для визуализации сосудистых и других поражений СМ. Использование МР-томографов, обладающих оптимальным пространственным разрешением и отношением сигнал/шум, имеет большое значение для информативного исследования СМ [19].

Однако существующие протоколы МР-исследования позвоночника и СМ менее стандартизированы, чем протоколы для визуализации головного мозга. Наибольшие трудности при оптимизации применяющихся последовательностей связаны с наличием спинальных «визуализационных барьеров». Артефакты, вызванные экс-

курсией лёгких и дыхательными движениями грудной клетки, ликвородинамикой и пульсацией аорты, глотанием, в определённой степени приводят к искажению МР-изображений [17–19].

Кроме того, по сравнению со сканерами 1,5 Тл, более высокая напряжённость поля в 3 Тл томографах может создавать артефакты при визуализации СМ из-за неоднородности магнитного поля [20].

Тем не менее существуют последовательности, применяемые для любого протокола МРТ позвоночника и СМ. Этими последовательностями являются Т2-быстрое спиновое эхо и Т1-спиновое эхо, выполненные в сагиттальной и аксиальной плоскостях с использованием поля зрения, не превышающего зону интереса, и толщины среза до 3 мм, что помогает наиболее точно определить локализацию поражения [21].

Широко используемое в спинальной неврологии Т2-взвешенное изображение (ВИ) с методом инверсии–восстановления спинового эха (Short-Tau Inversion Recovery, STIR) проявляется гиперинтенсивностью СМ, поскольку усиливает патологические процессы, благодаря короткому значению временной инверсии, которое обнуляет сигнал от жира. Однако последовательность Т2-STIR имеет более низкое отношение сигнал/шум и большую восприимчивость к вышеупомянутым спинальным «визуализационным барьерам». Таким образом, данная последовательность имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность к спинальным поражениям [19, 20].

Как и при инфаркте головного мозга, Т2-ВИ чувствительны к общему объёму тканевой жидкости в СМ. В связи с этим изменение сигнала не проявляется до тех пор, пока не разовьётся значимый вазогенный отёк ткани, поражённый инфарктом. Таким образом, очаг ишемии СМ не отображается на Т2-ВИ в дебюте заболевания [6, 22]. В исследовании K. Nedeltchev и соавт. только у 45% пациентов с острой ишемией СМ были обнаружены изменения интенсивности сигнала на Т2-ВИ в 1-й день заболевания [8].

M.M. Thurnher и соавт. проанализировали результаты МР-исследования у 23 пациентов с ИСИ: МР-сигналы на Т2-ВИ не визуализировались через 3–4 ч после клинического дебюта заболевания, но были видны через 8 ч [23]. По данным S. Weidauer и соавт., небольшое изменение сигнала на Т2-ВИ может определяться уже через 3 ч, но достоверные изменения сигнала – только через 12–24 ч после начала заболевания [24]. На основании наблюдений авторы предлагают проводить МРТ не ранее 12 ч от появления клинических признаков миелопатии или позже, так как очаг инфаркта лучше всего виден в подострой стадии своего развития [11].

Таким образом, базовые последовательности МРТ обладают низкой чувствительностью в дебюте ИСИ, когда точность дифференциального диагноза миелопатии особенно важна и критична. С другой стороны, низкая чувствительность Т2-ВИ в дебюте ИСИ, проявляющаяся отсутствием усиления сигнала от очага и развития отёка,

сама по себе может быть полезным дифференциально-диагностическим признаком [16, 24].

Тем не менее гиперинтенсивность T2-сигнала и отёк СМ являются неспецифичными находками и наблюдаются также при миелитах различного генеза. В данном ключе особую актуальность приобретают диффузионные последовательности МРТ [6, 23, 24].

Последовательность диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ), обладая высокой чувствительностью к развитию церебрального цитотоксического отёка, широко используется в ангионеврологии для определения острой стадии инфаркта головного мозга [2, 25]. Высокая чувствительность ДВИ в отношении острых ишемических процессов в головном мозге доказана в многочисленных исследованиях. Диффузионные и перфузионные технологии МРТ являются важным диагностическим инструментом в острой фазе церебрального инсульта, поскольку позволяют дифференцировать обратимое и необратимое повреждение ткани головного мозга [25].

Опыт применения ДВИ при ИСИ более скромнен и ограничен. Основной причиной этого являются технические сложности, связанные с получением ДВИ в позвоночном канале. Импульсные последовательности, специально разработанные для позвоночника и СМ, не являются широкодоступными и требуют большей оптимизации [23].

Для ДВИ СМ применяется однократная эхопланарная визуализация с максимальным коэффициентом b 600–1000 с/мм² и толщиной среза 3 мм. Измеряемый коэффициент диффузии, регистрируемый у пациентов с ИСИ, колеблется от 0,23 до $0,9 \times 10^3$ мм²/с (рис. 1) [23].

Ни в одном из проведённых исследований не установлено точных временных границ проявления диффузионных изменений в веществе СМ. По данным разных авторов, среднее время между появлением клинических симптомов и изменением сигнала на ДВИ составляет 3–4 ч [26]. В исследовании М.М. Thurnher и соавт., включившем 23 пациента с ИСИ, стойкая гиперинтенсивность очага ишемии СМ на ДВИ регистрировалась при проведении исследования между 2-ми и 9-ми сутками заболевания [23]. При этом в исследовании с участием 11 пациентов, проведенном Н. Yadav и соавт., ограничение диффузии не выявлялось при выполнении исследования на 17–21-е сутки от клинического дебюта заболевания [27]. Очевидно, необходимы более масштабные исследования для установления временного порога диффузионных изменений на МРТ у пациентов с ИСИ.

Не вызывает сомнений, что ДВИ-МРТ может помочь в выявлении инфаркта СМ на ранних стадиях заболевания. Однако, несмотря на использование методов уменьшения пространственных искажений и улучшение качества изображений, сохраняются некоторые технические проблемы при проведении ДВИ СМ [26].

Качество эхо-планарных ДВИ снижается из-за артефактов чувствительности и неоднородности магнитной среды позвоночника, которые могут давать лож-

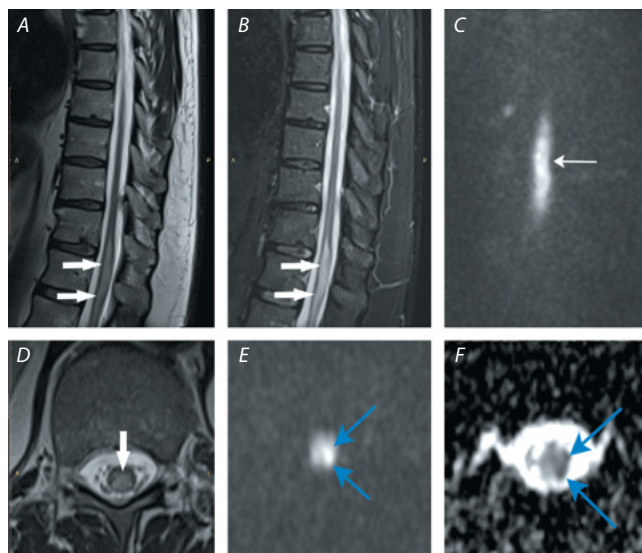


Рис. 1. МР-исследование пациента П. с инфарктом СМ на уровне Th11–Th12.

A – T2-ВИ, сагиттальная плоскость: интрамедуллярный гиперинтенсивный очаг вытянутой формы (белые стрелки) на уровне Th11–Th12;
B – T2-STIR, сагиттальная плоскость: интрамедуллярный гиперинтенсивный очаг вытянутой формы (белые стрелки) на уровне Th11–Th12;
C – ДВИ, коронарная плоскость: интрамедуллярный гиперинтенсивный очаг неправильной формы на уровне Th11–Th12 (белая стрелка), $b = 800$;
D – T2-ВИ, аксиальная плоскость: гиперинтенсивный интрамедуллярный очаг справа на уровне Th11–Th12;
E – ДВИ, аксиальная плоскость: интрамедуллярный гиперинтенсивный очаг справа на уровне Th11–Th12 (синие стрелки), $b = 800$;
F – ДВИ, аксиальная плоскость, карта измеряемого коэффициента диффузии: отмечается рестрикция диффузии, соответствующая очагу на ДВИ (синие стрелки), $b = 800$.

Fig. 1. MR image of patient P. with SC infarction at Th11–Th12.
A) T2-weighted image, sagittal plane: intramedullary hyperintense elongated lesion (white arrows) at Th11–Th12;
B) T2-STIR, sagittal plane: intramedullary hyperintense elongated lesion (white arrows) at Th11–Th12;
C) DWI, coronal plane: intramedullary hyperintense lesion of irregular shape at Th11–Th12 (white arrow), $b = 800$;
D) T2-weighted image, axial plane: hyperintense intramedullary lesion at Th11–Th12;
E) DWI, axial plane: intramedullary hyperintense lesion on the right at Th11–Th12 (blue arrows), $b = 800$;
F) DWI, axial plane, ADC map: diffusion restriction corresponding to the lesion on DWI (blue arrows), $b = 800$.

ноположительные результаты [28]. На протяжении всей длинной последовательности эхо-сигналов будут накапливаться фазовые ошибки, что приведет к пространственному несоответствию реконструированного изображения. Чем длиннее последовательность эха и чем выше разрешение, тем более выраженными будут искажения, которые также будут усиливаться из-за различий в восприимчивости различных тканей позвоночника (кости, межпозвонковые диски, цереброспинальная жидкость и др.) [16, 27].

Искажения чувствительности вокруг СМ могут привести к артефактам «нагромождения», которые могут имити-

ровать его инфаркт за счёт гиперинтенсивности сигнала [23, 29]. Чтобы сохранить чувствительность к ишемии, было предложено использовать более высокие значения b-фактора (> 600) [28].

В связи с возможными ложноположительными результатами ДВИ рекомендуется дополнять последующие контрольные МР-исследования стандартными последовательностями (T2-ВИ, T2-STIR) [11].

По мнению М.Х. Wang и соавт., ДВИ СМ предпочтительнее проводить в сагиттальной плоскости, поскольку она обеспечивает больший охват, более короткое время получения результата и меньшее количество артефактов [12].

Ключевые МР-паттерны сосудистой миелопатии

Изначально небольшие размеры СМ обуславливают развитие сравнительно не больших и визуально малоразличимых по данным МРТ очагов поражения, что определённо затрудняет дифференциальную диагностику миелопатий. Тем не менее для некоторых демиелинизирующих (рассеянный склероз, заболевания спектра оптиконевромиелита, острый диссеминированный энцефаломиелит), системных воспалительных (саркоидоз), дисметаболических (дефицит витамина В12) и других процессов описаны специфические МР-паттерны, позволяющие в совокупности с клинической и лабораторной картиной устанавливать верный диагноз [30–33]. Для повышения точности визуализации необходимо также учитывать МР-паттерны, характерные для острой и подострой стадий сосудистой миелопатии артериального или венозного генеза.

МР-паттерны артериального инфаркта спинного мозга

Артериальный инфаркт СМ возникает, как правило, в областях «водораздела» с плохим коллатеральным кровообращением, что, вероятно, объясняет отсроченное повышение сигнала на T2-ВИ и T2-STIR в острой фазе ИСИ [34]. Однако анализ литературы демонстрирует отсутствие единого мнения о наиболее частой локализации таких областей (нижние шейные сегменты, средние, нижние грудные сегменты, конус СМ).

В работах А.А. Скоромца и соавт. [1], J. Novy и соавт. [18], S. Weidauer и соавт. [24, 31] проиллюстрированы различные модели (типы) артериальной ишемии СМ, отражающие вовлечённый сосудистый бассейн: область передней спинно-мозговой артерии (ПСА), ограниченная передними рогами и прилежащим белым веществом с двух сторон (передний тип); область задних спинно-мозговых артерий, ограниченная задними столбами, примыкающими к ним участками боковых столбов и частью задних рогов (задний тип); более редкие сульфокомиссуральный, центральный и поперечный типы.

В отдельных ситуациях слабовыраженного коллатерального кровоснабжения СМ ишемический очаг может затрагивать только серое вещество передних рогов ввиду большей чувствительности мотонейронов к аноксии,

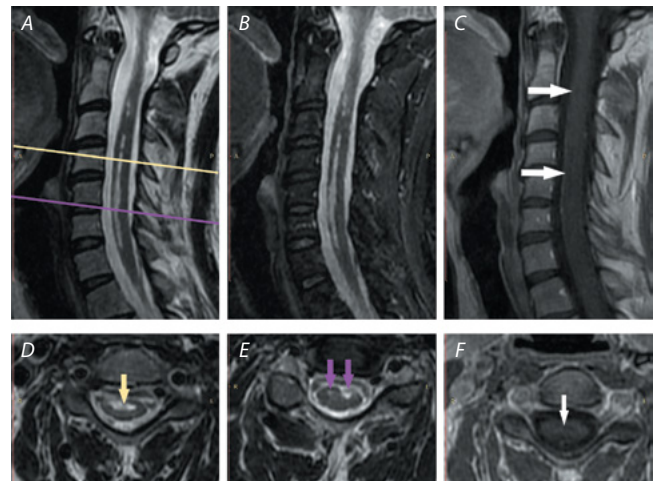


Рис. 2. МР-исследование пациентки А. с артериальным инфарктом СМ на уровнях С2–С3, С3–С7.

А – T2-ВИ, сагиттальная плоскость: многофокусный интрамедуллярный гиперинтенсивный очаг вытянутой формы на уровнях С2–С3, С3–С7, светло-жёлтой линией обозначен срез на уровне С3 (D), фиолетовой линией обозначен срез на уровне межпозвоночного диска С5–С6 (E);
В – T2-STIR, сагиттальная плоскость: многофокусный интрамедуллярный гиперинтенсивный очаг вытянутой формы на уровнях С2–С3, С3–С7; (белые стрелки);
С – T1-ВИ, сагиттальная плоскость: многофокусный интрамедуллярный гипоинтенсивный очаг вытянутой формы на уровнях С2–С3, С3–С7 (белые стрелки);
D – T2-ВИ, аксиальная плоскость: интрамедуллярный гиперинтенсивный очаг на уровне С3, занимающий область серого вещества (феномен «Hologrey», светло-жёлтая стрелка);
E – T2-ВИ, аксиальная плоскость: интрамедуллярные гиперинтенсивные очаги на уровне межпозвоночного диска С5–С6 (феномен «глаз змеи», фиолетовые стрелки);
F – T1-ВИ, аксиальная плоскость: интрамедуллярный гипоинтенсивный очаг на уровне С3 (белая стрелка).

Fig. 2. MR image of patient A. with arterial infarction of spinal cord at C2–C3, C3–C7.

A) T2-weighted image, sagittal plane: multifocal intramedullary hyperintense elongated lesion at C2–C3, C3–C7; the light-yellow line indicates the section at C3 (D), the purple line indicates the slice at the C5–C6 intervertebral disc level (E);
B) T2-STIR, sagittal plane: intramedullary hyperintense elongated lesion (white arrows) at C2–C3, C3–C7;
C) T1-WI, sagittal plane: multifocal intramedullary hypointense elongated lesion at C2–C3, C3–C7 (white arrows);
D) T2-weighted image, axial plane: intramedullary hyperintense lesion at C3 occupying the gray matter area (hologrey phenomenon, light yellow arrow);
E) T2-weighted image, axial plane: intramedullary hyperintense lesions at the intervertebral disc at C5–C6 (snake eyes phenomenon, purple arrows);
F) T1-WI, axial plane: intramedullary hypointense lesion at C3 (white arrow).

а также наличия зоны «водораздела» между пиальными и сульфокомиссуральными артериями. Данная патоморфологическая картина со временем приводит к характерной аксиальной МР-картине по типу «глаз совы» или «глаз змеи» с двусторонней гиперинтенсивностью на T2-ВИ [27, 31]. На сагиттальных T2-ВИ такой гиперинтенсивный очаг имеет «штифтообразный» или «карандашеподобный» вид, затрагивая, как правило, более 2 позвоночных сегментов (рис. 2) [19].

Однако паттерн «глаз змеи» не является специфичным для ИСИ. При некоторых других заболеваниях, проявляющихся поражением мотонейронов передних рогов, таких как болезнь двигательного нейрона, спинальная мышечная атрофия [35], болезнь Хираяма [36], полиомиелит и клещевой энцефаломиелит, также может отмечаться данный МР-признак [31–33].

Следует подчеркнуть, что выявление специфических МР-паттернов может иметь ограничения в дифференциальной диагностике, например, с демиелинизирующими поражениями СМ [34, 37]. В таких случаях обязательным является проведение МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием [24].

В серии работ N.L. Zalewski и соавт. проведён анализ встречаемости различных МР-паттернов у 75 пациентов с ИСИ [10, 17]. Признаки ишемии в бассейне ПСА с поражением передних 2/3 СМ и сопутствующими паттернами «глаз змеи» или «штифт» встречались довольно часто (63–70% случаев). Практически в половине случаев (46%) на аксиальных снимках наблюдался феномен «Hologrey», представляющий повышение T2-сигнала от серого вещества СМ и, вероятно, отражающий его большую уязвимость к гипоксии. Атипичные T2-гиперинтенсивные переднемедиальные U- или V-образные очаги встречались в 15–20% случаев. Поражения часто (68%) были вертикально-протяжёнными (≥ 3 позвоночных сегментов), распространяясь от грудного отдела до конуса и сопровождались отёком вещества СМ (25%). В некоторых случаях перифокальное повышение сигнала на T2-ВИ от ПСА свидетельствовало о наличии в ней тромба или замедленного кровотока [10, 17].

N. Yasuda и соавт. продемонстрировали различные сосудистые МР-паттерны в зависимости от локализации и объёма оперативного вмешательства на аорте (протезирование грудной/брюшной/дуги аорты) [38], тем самым показав значимость нейровизуализационного мониторинга у данной группы пациентов.

Кроме медуллярных, стоит отметить и немедуллярные МР-признаки артериальной ишемии СМ, одним из которых является инфаркт тела позвонка, проявляющийся аномально высоким сигналом от костного мозга на T2-ВИ. Данный феномен можно объяснить проксимальной окклюзией артерии, идущей к телу позвонка, межпозвоночному диску и СМ [26, 37, 39]. По данным S. Weidauer, этот МР-признак может проявляться от 8 ч с клинического дебюта заболевания до нескольких дней и недель спустя [31]. Его распространённость колеблется от 14% до 44%, чаще встречается при поражении в бассейне ПСА [27].

МР-паттерны венозной недостаточности спинного мозга

Спинальные артериовенозные фистулы являются наиболее распространёнными сосудистыми мальформациями позвоночника (70%). Среди них наиболее часто встречаются спинальные дуральные артериовенозные фистулы (СДАВФ) груднопоясничной локализации, на долю которых приходится 70–85% с ежегодной частотой 5–10 случаев/1 млн [32].

Фистула впадает непосредственно в интрадуральную корешковую вену и далее в перимедуллярное венозное сплетение. Увеличенные, извитые перимедуллярные вены подминаются вдоль СМ. Вследствие недостаточного венозного оттока в эпидуральное сплетение развивается венозный застой, затем отёк мозгового вещества, что в более поздних фазах может привести к снижению артериальной перфузии и развитию подострой/хронической ишемии с крайне неспецифичными клиническими проявлениями в виде нарушений походки (миелогенная перемежающаяся хромота), «седловидной» гипестезии, боли в нижних конечностях, а также нарушений функции тазовых органов [1, 19, 40].

МР-проявления СДАВФ отражают патофизиологическую картину венозной гипертензии: главными признаками являются отёк нижнегрудных и каудальных сегментов СМ с гиперинтенсивностью на T2-ВИ и гипоинтенсивностью на T1-ВИ и извитость расширенных перимедуллярных вен СМ, располагающихся, как правило, на его дорсальной поверхности. Эти извитые вены проявляются в виде линейных областей «пустоты потока» на T2-ВИ или накапливающих контрастное вещество структур на постконтрастных T1-ВИ (рис. 3). В случае выраженного отёка СМ вены могут не визуализироваться вследствие масс-эффекта [40]. Также могут определяться ограниченные, часто чётко очерченные образования с гипоинтенсивным ободком, обусловленным отложениями гемосидерина, а на T2-ВИ они характеризуются неоднородным гиперинтенсивным внутриочаговым сигналом в зависимости от стадии кровоизлияния [31, 41].

N.L. Zalewski и соавт. продемонстрировали дополнительный МР-паттерн СДАВФ, названный «признаком отсутствия контрастного усиления одного или нескольких

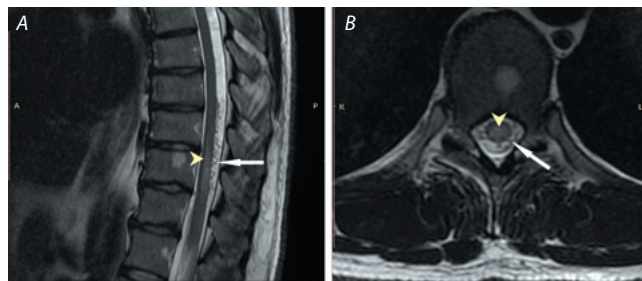


Рис. 3. МР-исследование пациента В. с венозной недостаточностью СМ на уровне Th9–Th11.

А – T2-ВИ, сагиттальная плоскость; В – T2-ВИ, аксиальная плоскость: визуализируются интрамедуллярный гиперинтенсивный очаг преимущественно дорсальной локализации на уровне Th9–Th11 (светло-жёлтая стрелка), гипоинтенсивные расширенные перимедуллярные сосуды, преимущественно по задней поверхности СМ на уровне Th8–Th11 («flow voids» феномен, белая стрелка).

Fig. 3. MR image of patient V. with spinal venous insufficiency at Th9–Th11.

A) T2-WI, sagittal plane; B) T2-WI, axial plane: intramedullary hyperintense lesion of predominantly dorsal location at Th9–Th11 (light yellow arrow), hypointense dilated perimedullary vessels, mainly along the posterior surface of the SC at Th8–Th11 (“flow voids” phenomenon, white arrow).

сегментов СМ на фоне протяжённой зоны интенсивного контрастного усиления [42]. Отсутствие контрастного усиления отдельных сегментов авторы объясняют сохранностью гематоэнцефалического барьера ввиду лучшего венозного оттока.

МР-визуализация сосудов спинного мозга

Характеристики очага ИСИ, полученные с помощью стандартных (T2, STIR) и диффузионных последовательностей МРТ, определяют целесообразность визуализации сосудистой системы СМ.

В этом контексте селективная спинальная ангиография (ССА) остаётся золотым диагностическим стандартом. ССА способствует визуализации как нормальной ангиоархитектоники, так и различных патологий артерий и вен СМ. Данный метод позволяет проводить динамическую оценку артериальных притоков к очагу сосудистой миелопатии, состояния сосудов непосредственно в очаге и характера венозного оттока [1, 43, 44]. Однако данная процедура, являясь инвазивной, может проводиться только в специализированных центрах специалистами рентген-хирургических методов диагностики и лечения. Из-за технических трудностей и возможных осложнений следует тщательно взвешивать показания и противопоказания к ССА при подозрении на сосудистую мальформацию (феномен «пустоты потока»), характерный отёк СМ на T2, STIR), а также для предоперационной визуализации сосудов СМ в случае медуллярной опухоли или патологии аорты [44].

Альтернативным решением либо предшествующим ССА методом, позволяющим уточнить генез, локализацию, объём ранее выявленных сосудистых изменений, является контрастная спинальная МР-ангиография (СМРА) [45]. Данный метод, имея сопоставимую с ССА чувствительность, пригоден для динамической, в том числе периоперационной, визуализации сосудов СМ [44]. Преимуществом СМРА является ангиодинамический анализ очага сосудистой миелопатии. Динамическая СМРА также полезна в выявлении расслоения и тромбоза сосудов крупного (аорты) и мелкого (позвоночные артерии) калибра (рис. 4) [21, 45].

СМРА позволяет визуализировать кровоток в артериальной, венозной и отсроченной фазах. В связи с этим 3D- и 4D-СМРА является эффективным инструментом визуализации сосудистых мальформаций и артериовенозных фистул, в частности, СДАВФ [45]. Эти последовательности позволяют определить точную локализацию артериовенозной фистулы, её взаимоотношения с другими сосудистыми структурами и ход извитых перимедуллярных сосудов [33]. В исследовании А. Lindenholz и соавт. СМРА позволила точно выявить СДАВФ в 43 (81%) случаях из 53 [46].

В некоторых случаях, например, при наличии искусственных водителей ритма и других МР-несовместимых устройств, тяжёлой клаустрофобии, выполнение МР-исследования пациентам с сосудистой миелопатией невозможно. Таким пациентам выполняется КТ-ангиография аорты и её ветвей, позволяющая выявить атеросклеротическое поражение стенок магистральных сосудов, на-

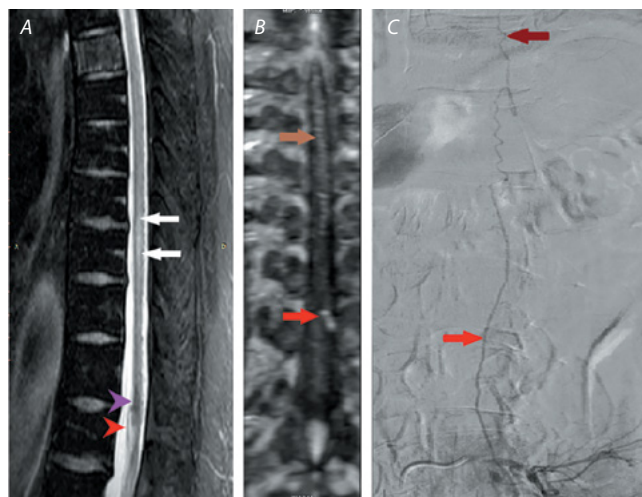


Рис. 4. Магнитно-резонансное и ангиографическое исследование пациента С. с венозной недостаточностью СМ на уровнях Th8–Th10, Th11–Th12.

А – T2-SPAIR (SPectral Attenuated Inversion Recovery), сагиттальная плоскость: визуализируются центрамедуллярный гиперинтенсивный очаг на уровне Th8–Th10 (белые стрелки), резко гипоинтенсивный очаг на уровне Th11–Th12, вероятно, обусловленный отложением гемосидерина (фиолетовая стрелка), расширенный сосуд с прямолинейным ходом, подходящий к конусу СМ (красная стрелка);

В – СМРА, коронарная плоскость: при контрастном усилении вдоль всей задней поверхности СМ прослеживается расширенный извитой сосуд (коричневая стрелка), в который впадает широкая корешковая вена из левого межпозвоночного отверстия Th10–Th11 (красная стрелка);

С – ССА левой общей поясничной артерии (L4, L5): отмечается ранний артериовенозный сброс из радикулоспинальной артерии в расширенную вену конского хвоста (красная стрелка), далее определяется контрастирование вен СМ в краниальном направлении (коричневая стрелка).

Fig. 4. MRI and angiography of patient S. with spinal venous insufficiency at Th8–Th10, Th11–Th12.

A) T2-SPAIR (SPectral Attenuated Inversion Recovery), sagittal plane: centromedullary hyperintense lesion at Th8–Th10 (white arrows), sharply hypointense lesion probably caused by hemosiderin deposition at Th11–Th12 (purple arrow), dilated straight vessel adjacent to the spinal cord conus (red arrow);

B) SMRA, coronal plane: under contrast enhancement along the entire posterior surface of the SC, a dilated convoluted vessel (brown arrow) is seen, into which the wide radicular vein flows from the left intervertebral foramen Th10–Th11 (red arrow);

C) selective spinal angiography of the left common lumbar artery (L4, L5): early arteriovenous discharge from the radiculospinal artery into the dilated vein of the cauda equina (red arrow) with contrasting of the spinal veins in the cranial direction (brown arrow).

личие локальных сужений и расслоений, затрудняющих кровоток к СМ [12, 43, 44].

Перспективные подходы в МР-визуализации сосудистой миелопатии

Анализ интрамедуллярных поражений является сложной задачей при использовании стандартных МР-последовательностей. Определение характера миелопатии, отличие острого ишемического поражения от сверхострого и подострого остаются трудными клинико-радиологическими задачами.

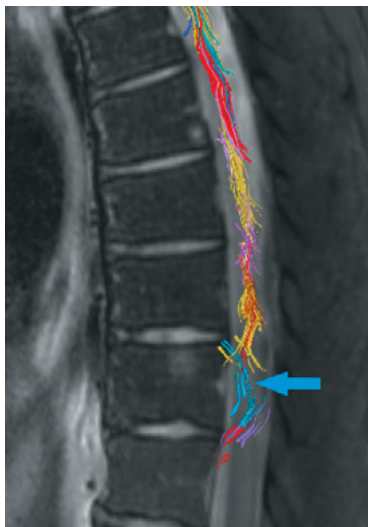


Рис. 5. Диффузионно-тензорное МР-исследование с 3D-трактограммой с цветовым кодированием пациента В. с венозной недостаточностью СМ на уровне Th9–Th11.

Голубым цветом выделены проводящие волокна на уровне Th9–Th11, демонстрируется нарушение пространственной ориентации волокон в очаге ишемии (голубая стрелка), фракционная анизотропия $0,46 \pm 0,18$, измеряемый коэффициент диффузии $0,79 \pm 0,15 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$.

Fig. 5. 3D DTI color-coded tractography map of patient V. with spinal venous insufficiency at Th9–Th11.

Conducting fibers at Th9–Th11 are highlighted in blue, demonstrating abnormal spatial orientation of the fibers in the ischemic lesion (blue arrow), fractional anisotropy 0.46 ± 0.18 , apparent diffusion coefficient $0.79 \pm 0.15 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{sec}$.

Применение сверхвысокопольных томографов ($\geq 3 \text{ Тл}$) обладает очевидным преимуществом в виде более детализированного изображения мелких структур, что особенно ценно в визуализации анатомии СМ и его сосудов в целях первичной или предоперационной диагностики [20]. Тем не менее выбор в пользу 3 Тл МР-томографа является спорным в отношении визуализации ИСИ, так как более детальная визуализация очага может сглаживаться за счёт наличия вышеупомянутых «визуализационных барьеров» [47].

Дополнительной последовательностью, которую можно выполнять при 1,5 и 3 Тл, является диффузионно-тензорное изображение (ДТИ). Данный метод позволяет неинвазивно картировать процесс диффузии молекул в биологических тканях. Как и в случае ДВИ, при ДТИ используется диапазон значения b-фактора 600–800 мм²/с в основном из-за краниокаудального направления диффузии молекул воды в СМ [21, 29, 48].

Одна из основных диагностических проблем ДТИ в визуализации ИСИ связана с относительно небольшими поперечными размерами и вытянутой формой СМ. Ограниченный объём проводящих путей естественным образом приводит к необходимости высокого пространственного разрешения [47].

В проведённых исследованиях отмечается важная диагностическая роль ДТИ благодаря его способности оценивать микроструктурную целостность белого вещества пу-

тём измерения количественных диффузионных метрик: площади поперечного сечения как меру атрофии СМ, фракционной анизотропии для оценки целостности аксонов, коэффициента переноса намагниченности как показателя демиелинизации и среднюю диффузию в очаге ишемии и перифокальных зонах [49]. При напряжённости поля $\geq 3 \text{ Тл}$ T2-ВИ обеспечивает высокое разрешение и сильный контраст между серым и белым веществом, позволяя сегментировать эти структуры и вычислять площадь их поперечного сечения (рис. 5) [50].

Для анализа СМ в аксиальной плоскости ряд исследователей предлагают дополнять протокол МР-исследования последовательностью T2*-gradient recalled echo, которая имеет высокую чувствительность к парамагнитным продуктам крови (гемосидерин) [19].

Заключение

Несмотря на отсутствие единых диагностических протоколов, МРТ является методом выбора для диагностики и дифференциальной диагностики сосудистых и других миелопатий. При этом информативность МР-исследования напрямую зависит от пространственного разрешения и отношения сигнал/шум томографа.

Описанные паттерны недостаточно повышают специфичность радиологической картины острого периода инфаркта СМ, что требует расширения протокола МР-исследования. Дополнительной последовательностью, позволяющей установить ишемическую природу миелопатии, в первую очередь является ДВИ. При этом сроки нормализации ДВИ-сигнала в среднем составляют 2–3 нед, что по сути является «диагностическим окном» для подтверждения/исключения диагноза и начала лечения.

Включение в комплексный протокол диагностики динамических ангиографических методов, таких как СМРА, позволяет визуализировать тромбоз аорты и её крупных ветвей или СДАВФ и другие спинальные артериовенозные фистулы, способствуя их ранней хирургической коррекции.

Таким образом, можно сформулировать оптимальный технический протокол МР-исследования для аппаратов 1,5 и 3 Тл при подозрении на артериальную сосудистую миелопатию [19, 21, 44]:

- сагиттальное спин-эхо-T2-ВИ;
- аксиальное спин-эхо-T2-ВИ;
- сагиттальное спин-эхо-T2 STIR;
- сагиттальное и аксиальное ДВИ (коэффициент $b = 600\text{--}800$);
- аксиальное T2*-gradient recalled echo;
- сагиттальное спин-эхо-T1-ВИ преконтрастное;
- 3D-динамическая трёхфазная контрастная СМРА;
- сагиттальное спин-эхо-T1-ВИ постконтрастное.

Толщина срезов составляет 3 мм.

Дифференциально-диагностические аспекты выявления сосудистого поражения обуславливают необходимость

сопоставления сагиттальных и аксиальных изображений СМ. Преимущество сагиттальной плоскости заключается в большем охвате при более коротком времени сбора данных. При этом аксиальная плоскость позволяет визуализировать конкретную локализацию очага поражения поперечника СМ и симметричность изменения МР-сигнала в случае ишемии в бассейне ПСА.

Отдельно следует выделить вопрос внедрения обязательного нейровизуализационного мониторинга, включающего диффузионные и ангиодинамические режимы МР-сканирования, в частности при операциях на аорте. Такой подход представляется крайне важным, так как позволит своевременно предпринять превентивные меры в отношении потенциальных миелоишемических расстройств у данной категории пациентов.

Исследование микроструктурных ишемических поражений СМ за счёт проведения ДТИ представляет большой

клинический интерес. Оценка сохранности трактов СМ в результате воздействия той или иной причины, вызвавшей миелоишемию, будет способствовать выбору подходящей тактики лечения. Дополнительные исследования возможностей ДТИ с применением обоснованных результатов позволят рассмотреть включение данного метода в расширенный протокол обследования пациентов.

В настоящее время остаётся много нерешённых вопросов относительно визуализации ишемического поражения СМ. Отсутствуют общепринятые подходы и протоколы МР-диагностики сосудистых миелопатий, затруднены дифференциально-диагностические аспекты. Представленные в настоящем обзоре сведения могут быть ориентиром в повседневной клинической практике, стать основанием для дальнейших исследований и разработки унифицированного подхода диагностики сосудистой миелопатии в России.

Список источников / References

1. Скоромец А.А., Афанасьев В.В., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Сосудистые заболевания спинного мозга: руководство для врачей. СПб.; 2019. 314 с. Skoromets A.A., Afanas'ev V.V., Skoromets A.P., Skoromets T.A. Vascular diseases of the spinal cord: a guide for doctors. St. Petersburg; 2019. 314 p. (In Russ.)
2. Трофимова Т.Н., Ананьева Н.И., Назинкина Ю.В. и др. Нейрорадиология. СПб.; 2009. 288 с. Trofimova T.N., Anan'eva N.I., Nazinkina Yu.V. et al. Neuroradiology. St. Petersburg; 2009. 288 p. (In Russ.)
3. Rumboldt Z., Castillo M., Huang B. et al. (eds.) Brain imaging with MRI and CT: an image pattern approach. Cambridge; 2012. 428 p.
4. Morgan W. Spinal MRI for musculoskeletal clinicians. Introduction to systematic analysis of the spinal MRI. Independent; 2014. 130 p.
5. Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P. et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–2089. DOI: 10.1161/STR.0b013e318296aeca
6. Küker W., Weller M., Klose U. et al. Diffusion-weighted MRI of spinal cord infarction—high resolution imaging and time course of diffusion abnormality. *J. Neurol.* 2004;251(7):818–824. DOI: 10.1007/s00415-004-0434-z
7. Lyders E.M., Morris P.P. A case of spinal cord infarction following lumbar transforaminal epidural steroid injection: MR imaging and angiographic findings. *Am. J. Neuroradiol.* 2009;30(9):1691–1693. DOI: 10.3174/ajnr.A1567
8. Nedelchev K., Loher T.J., Stepper F. et al. Long-term outcome of acute spinal cord ischemia syndrome. *Stroke*. 2004;35(2):560–565. DOI: 10.1161/01.STR.0000111598.78198.EC
9. Qureshi A.I., Afzal M.R., Suri M.F.K. A population-based study of the incidence of acute spinal cord infarction. *J. Vasc. Interv. Neurol.* 2017;9(4):44–48.
10. Zalewski N.L., Rabinstein A.A., Krecke K.N. et al. Characteristics of spontaneous spinal cord infarction and proposed diagnostic criteria. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):56–63. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.2734
11. Kim B.R., Park K.S., Kim H.J. et al. Features of non-traumatic spinal cord infarction on MRI: Changes over time. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274821. DOI: 10.1371/journal.pone.0274821
12. Wang M.X., Smith G., Albayram M. Spinal cord watershed infarction: Novel findings on magnetic resonance imaging. *Clin. Imaging*. 2019;55:71-75. DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.01.023
13. Jakubowicz-Lachowska D., Tarasiuk J., Kapica-Topczewska K. et al. Future challenges of spinal cord infarction treatment. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2020;54(2):209–210. DOI: 10.5603/PJNNS.a2020.0023
14. Bax F., Gigli G.L., Jaiza F. et al. Spontaneous spinal cord ischemia during COVID-19 infection. *J. Neurol.* 2021;268(11):4000–4001. DOI: 10.1007/s00415-021-10574-x
15. Romi F., Naess H. Spinal cord infarction in clinical neurology: a review of characteristics and long-term prognosis in comparison to cerebral infarction. *Eur. Neurol.* 2016;76(3-4):95–98. DOI: 10.1159/000446700

16. Alblas C.L., Bouvy W.H., Lycklama À Nijholt G.J., Boiten J. Acute spinal-cord ischemia: evolution of MRI findings. *J. Clin. Neurol.* 2012;8(3):218–223. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.3.218
17. Zalewski N.L., Rabinstein A.A., Krecke K.N. et al. Spinal cord infarction: Clinical and imaging insights from the periprocedural setting. *J. Neurol. Sci.* 2018;388:162–167. DOI: 10.1016/j.jns.2018.03.029
18. Novy J., Carruzzo A., Maeder P. et al. Spinal cord ischemia: clinical and imaging patterns, pathogenesis, and outcomes in 27 patients. *Arch. Neurol.* 2006;63(8):1113–1120. DOI: 10.1001/archneur.63.8.1113
19. Da Ros V., Picchi E., Ferrazzoli V. et al. Spinal vascular lesions: anatomy, imaging techniques and treatment. *Eur. J. Radiol. Open*. 2021;8:100369. DOI: 10.1016/j.ejro.2021.100369
20. Alcaide-Leon P., Pauranik A., Alshafai L. et al. Comparison of sagittal FSE T2, STIR, and T1-weighted phase-sensitive inversion recovery in the detection of spinal cord lesions in MS at 3T. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2016;37(5):970–975. DOI: 10.3174/ajnr.A4656
21. Vargas M.I., Boto J., Meling T.R. Imaging of the spine and spinal cord: an overview of magnetic resonance imaging (MRI) techniques. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2021;177(5):451–458. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.07.005
22. Masson C., Pruvo J.P., Meder J.F. et al. Spinal cord infarction: clinical and magnetic resonance imaging findings and short term outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004;75(10):1431–1435. DOI: 10.1136/jnnp.2003.031724
23. Thurnher M.M., Bammer R. Diffusion-weighted MR imaging (DWI) in spinal cord ischemia. *Neuroradiology*. 2006;48(11):795–801. DOI: 10.1007/s00234-006-0130-z
24. Weidauer S., Nichtweiß M., Hattungen E. et al. Spinal cord ischemia: aetiology, clinical syndromes and imaging features. *Neuroradiology*. 2015;57(3):241–257. DOI: 10.1007/s00234-014-1464-6
25. Warach S. Use of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging as a tool in acute stroke clinical trials. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.* 2001;2(1):38–44. DOI: 10.1186/cvm-2-1-038
26. Costamagna G., Meneri M., Abati E. et al. Hyperacute extensive spinal cord infarction and negative spine magnetic resonance imaging: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(43):e22900. DOI: 10.1097/MD.00000000000022900
27. Yadav N., Pendharkar H., Kulkarni G.B. Spinal cord infarction: clinical and radiological features. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2018;27(10):2810–2821. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.008
28. Loher T.J., Bassetti C.L., Lövsblad K.O. et al. Diffusion-weighted MRI in acute spinal cord ischaemia. *Neuroradiology*. 2003;45(8):557–561. DOI: 10.1007/s00234-003-1023-z
29. Vargas M.I., Delattre B.M.A., Boto J. et al. Advanced magnetic resonance imaging (MRI) techniques of the spine and spinal cord in children and adults. *Insights Imaging*. 2018;9(4):549–557. DOI: 10.1007/s13244-018-0626-1

30. Краснов В.С., Прахова Л.Н., Тотолян Н.А. Современные представления о диагностике и терапии обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):69–76.
- Krasnov V.S., Prakhova L.N., Totolyan N.A. Current view on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders exacerbations. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2022;14(5):69–76. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-69-76
31. Weidauer S., Wagner M., Nichtweiß M. Magnetic Resonance Imaging and Clinical Features in Acute and Subacute Myelopathies. *Clin. Neuroradiol*. 2017;27(4):417–433. DOI: 10.1007/s00062-017-0604-x
32. Kranz P.G., Amrhein T.J. Imaging approach to myelopathy: Acute, Subacute, and Chronic. *Radiol. Clin. North Am*. 2019;57(2):257–279. DOI: 10.1016/j.rcl.2018.09.006
33. Sarbu N., Lolli V., Smirniotopoulos J.G. Magnetic resonance imaging in myelopathy: a pictorial review. *Clin. Imaging*. 2019;57:56–68. DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.05.002
34. Kister I., Johnson E., Raz E. et al. Specific MRI findings help distinguish acute transverse myelitis of neuromyelitis optica from spinal cord infarction. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2016;9:62–67. DOI: 10.1016/j.msard.2016.04.005
35. Leboutoux M.-V., Franques J., Guillevin R. et al. Revisiting the spectrum of lower motor neuron diseases with snake eyes appearance on magnetic resonance imaging. *Eur. J. Neurol*. 2014;21(9):1233–1241. DOI: 10.1111/ene.12465
36. Desai J.A., Melanson M. Teaching neuroimages: anterior horn cell hyperintensity in Hirayama disease. *Neurology*. 2011;77(12):e73. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822f02d0
37. Hsu J.L., Cheng M.Y., Liao M.F. et al. A comparison between spinal cord infarction and neuromyelitis optica spectrum disorders: clinical and MRI studies. *Sci. Rep*. 2019;9(1):7435. DOI: 10.1038/s41598-019-43606-8
38. Yasuda N., Kuroda Y., Ito T. et al. Postoperative spinal cord ischaemia: magnetic resonance imaging and clinical features. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2021;60(1):164–174. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa476
39. Vargas M.I., Gariani J., Sztajzel R. et al. Spinal cord ischemia: practical imaging tips, pearls, and pitfalls. *Am. J. Neuroradiol*. 2015;36(5):825–830. DOI: 10.3174/ajnr.A4118
40. Kiyosue H., Matsumaru Y., Niimi Y. et al. Angiographic and clinical characteristics of thoracolumbar spinal epidural and dural arteriovenous fistulas. *Stroke*. 2017;48(12):3215–3222. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019131
41. Vuong S.M., Jeong W.J., Morales H. et al. Vascular diseases of the spinal cord: infarction, hemorrhage, and venous congestive myelopathy. *Semin. Ultrasound CT MR*. 2016;37(5):466–481. DOI: 10.1053/j.sult.2016.05.008
42. Zalewski N.L., Rabinstein A.A., Brinjikji W. et al. Unique gadolinium enhancement pattern in spinal dural arteriovenous fistulas. *JAMA Neurol*. 2018;75(12):1542–1545. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.2605
43. Brinjikji W., Yin R., Nasr D.M. et al. Spinal epidural arteriovenous fistulas. *J. Neurointerv. Surg*. 2016;8(12):1305–1310. DOI: 10.1136/neurintsurg-2015-012181
44. Vargas M.I., Barnaure I., Gariani J. et al. Vascular imaging techniques of the spinal cord. *Semin. Ultrasound CT MR*. 2017;38(2):143–152. DOI: 10.1053/j.sult.2016.07.004
45. Pattany P.M., Saraf-Lavi E., Bowen B.C. MR angiography of the spine and spinal cord. *Top. Magn. Reson. Imaging*. 2003;14(6):444–460. DOI: 10.1097/00002142-200312000-00003
46. Lindenholtz A., TerBrugge K.G., van Dijk J.M. et al. The accuracy and utility of contrast-enhanced MR angiography for localization of spinal dural arteriovenous fistulas: the Toronto experience. *Eur. Radiol*. 2014. 24(11):2885–2894. DOI: 10.1007/s00330-014-3307-6
47. Vargas M.I., Drake-Pérez M., Delattre B.M.A. et al. Feasibility of a synthetic MR imaging sequence for spine imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2018;39(9):1756–1763. DOI: 10.3174/ajnr.A5728
48. Бельский В.В., Козырева Е.А., Плахотина Н.А. и др. Диагностические возможности спинальной МРТ-трактографии и спинальной МРТ-ангиографии у большого спастической диплегии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):151–155.
- Belenky V.V., Kozireva E.A., Plakhotina N.A. et al. Utility of spinal MRI tractography and spinal MRI angiography in the diagnosis of spastic diplegia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):151–155. DOI: 10.17116/jnevro2022122071151
49. Cheng S.J., Tsai P.H., Lee Y.T. et al. Diffusion tensor imaging of the spinal cord. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am*. 2021;29(2):195–204. DOI: 10.1016/j.mric.2021.02.002
50. Martin A.R., De Leener B., Cohen-Adad J. et al. A novel MRI biomarker of spinal cord white matter injury: T2*-weighted white matter to gray matter signal intensity ratio. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2017;38(6):1266–1273. DOI: 10.3174/ajnr.A5162

Информация об авторах

Пономарёв Григорий Вячеславович – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>

Агафонов Андрей Олегович – канд. мед. наук, доцент каф. рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0261-3527>

Барияк Николай Любомирович – врач-невролог Всеволожской КМБ, Всеволожск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8174-2510>

Амелин Александр Витальевич – д-р мед. наук, профессор, профессор каф. неврологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

Скоромец Александр Анисимович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. каф. неврологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Вклад авторов: Пономарёв Г.В. – создание концепции исследования, разработка методологии, проведение исследования, анализ данных; Агафонов А.О., Барияк Н.Л. – разработка методологии, проведение исследования, анализ данных; Амелин А.В., Скоромец А.А. – разработка методологии, руководство научно-исследовательской работой. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Grigory V. Ponomarev – Cand. Sci. (Med.), assistant, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>

Andrey O. Agafonov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of radiology and radiation medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0261-3527>

Nikolay L. Bariyak – neurologist, Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital, Vsevolozhsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8174-2510>

Alexander V. Amelin – Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

Alexander A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Author contribution: Ponomarev G.V. – creating a research concept, developing methodology, conducting research, analyzing data; Agafonov A.O., Bariyak N.L. – developing methodology, conducting research, analyzing data; Amelin A.V., Skoromets A.A. – development of methodology, management of research work. All authors made a final approval of the version to be published.



Синдром отмены нейростимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона – редкое неотложное состояние в неврологии и нейрохирургии

Е.В. Бриль^{1,3}, А.А. Томский², А.А. Гамалея², А.А. Поддубская², Д.Г. Кесарев³, Н.В. Федорова¹

¹Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Россия;

²Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия;

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

Аннотация

Статья посвящена острому состоянию, связанному с внезапным прекращением стимуляции глубоких структур головного мозга, которое проявляется резким нарастанием гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности, анартрии и нарушений глотания, в результате чего пациенты могут быть экстренно госпитализированы, в том числе в отделение реанимации. Представлены обзор литературы и клинические наблюдения. Обсуждаются причины, пути профилактики и способы коррекции острой декомпенсации состояния у пациентов с болезнью Паркинсона, связанной с внезапным прекращением глубокой стимуляции мозга.

Ключевые слова: нейростимуляция глубоких структур головного мозга; болезнь Паркинсона; акинетический криз; синдром паркинсонизма-гиперпирексии; злокачественный нейролептический синдром; синдром отмены; deep brain stimulation

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.

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

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

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

Для цитирования: Бриль Е.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Кесарев Д.Г., Федорова Н.В. Синдром отмены нейростимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона – редкое неотложное состояние в неврологии и нейрохирургии *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):91–102.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1095>

Поступила 21.02.2024 / Принята в печать 08.04.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Deep Brain Stimulation Withdrawal Syndrome, a Rare Life-Threatening Condition in Neurology and Neurosurgery

Ekaterina V. Brill^{1,3}, Alexey A. Tomskiy², Anna A. Gamaleya², Anna A. Poddubskaya², Dmitriy G. Kesarev³, Natalia V. Fedorova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia;

³State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Abstract

The article addresses an acute condition associated with an abrupt cessation of neurostimulation of deep brain structures, which is manifested by acute hypokinesia and rigidity with further development of akinesia, anarthria and dysphagia. This may result in the need for emergency hospitalization and admission to an intensive care unit. The article presents literature review and clinical case reports. We discuss causes and approaches to the prevention and management of acute decompensation in patients with Parkinson's disease associated with abrupt deep brain stimulation cessation.

Keywords: neurostimulation of deep brain structures; Parkinson's disease; akinesia; parkinsonian hyperpyrexia syndrome; malignant neuroleptic syndrome; withdrawal syndrome; deep brain stimulation

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients.

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

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

For correspondence: 23 Marshall Novikov str., Moscow, 123098, Russia. Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: e.brill@inbox.ru. Bril E.V.

For citation: Bril E.V., Tomskiy A.A., Gamaley A.A., Poddubskaya A.A., Kesarev D.G., Fedorova N.V. Deep brain stimulation withdrawal syndrome, a rare life-threatening condition in neurology and neurosurgery. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):91–102.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1095>

Received 21.02.2024 / Accepted 08.04.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Технология стимуляции глубоких структур головного мозга (deep brain stimulation, DBS) уже давно заняла своё место в лечении осложнений длительной дофаминзаместительной терапии и тремора у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) [1].

Острое ухудшение состояния с резким нарастанием гипокинезии и ригидности, развитием обездвиженности, анартрии, нарушений глотания (акинетический криз, острая акинезия), а в ряде случаев сопровождающееся гипертермией (акинетико-гипертермический синдром, синдром паркинсонизма–гиперпирексии) может встречаться у пациентов с развёрнутой стадией БП. Основной причиной является нарушение схемы приёма противопаркинсонических препаратов. Приём препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы, заболевания желудочно-кишечного тракта, COVID-19, госпитализация вследствие обострения сопутствующих заболеваний, травм, перенесённые операции, особенно сопровождающиеся электролитными расстройствами, также могут приводить к декомпенсации у пациентов с БП [2, 3].

У пациентов, оперированных с применением DBS, описаны случаи острой декомпенсации состояния, связанные с отменой или избыточным снижением дозы противопаркинсонических средств периоперационно либо на этапах подбора первичной программы нейростимуляции [4–9]. В то же время наличие эффективной DBS на фоне сохранения высоких доз противопаркинсонических препаратов также может сопровождаться развитием декомпенсации в случаях резкого снижения или прекращения дофаминзаместительной терапии [10, 11].

Однако с увеличением количества оперированных пациентов во всём мире основную проблему представляет острое прекращение DBS, которое может нести потенциальную опасность для жизни [12]. Первое упоминание о 2 случаях непреднамеренного одностороннего отключения стимуляции с развитием тяжёлого синдрома паркинсонизма, близкого к акинетическому кризу, было сделано M.I. Hariz и соавт. в 2001 г. [13]. Авторы уже

на начальных этапах развития DBS обратили внимание на то, что внезапный отказ от эффективной DBS субталамического ядра (STN) представляет собой чрезвычайную ситуацию, требующую немедленной госпитализации пациента. В дальнейшем был опубликован ряд описаний клинических случаев, связанных с различными причинами прекращения работы имплантированного генератора импульсов (implantable pulse generator, IPG).

Прекращение эффективной DBS, как и отмена противопаркинсонического лечения, всегда будет вызывать нарастание тяжести двигательных нарушений при БП, но тяжёлый синдром отмены (СО) развивается не во всех случаях.

СО DBS считается редким состоянием, хотя истинная частота его неизвестна. S. Reuter и соавт. приводят следующие цифры – 8 случаев СО на 434 имплантации с 1999 по 2014 г. и 216 замен IPG [14]. M. Anheim и соавт. за 13 лет наблюдали 10 случаев тяжёлого обострения симптомов у пациентов с истощением IPG [15]. K. Fakhari и соавт. сообщили о 38 случаях симптомов рикошета из когорты 320 пациентов (из них 131 пациент с БП), перенёвших замену генератора импульсов с 2002 по 2012 г. [16]. A.K. Helmers и соавт. с 2017 по 2020 г. наблюдали 6 пациентов с высоким риском развития СО DBS [17].

В некоторых исследованиях для оценки результатов лечения на фоне DBS специально использовали режим выключения стимуляции (STIM OFF), однако это не приводило к тяжёлой декомпенсации [18]. Одно из ключевых исследований M. Fabbri и соавт. было посвящено анализу полезности DBS STN у больных с поздними стадиями БП (Hoehn–Yahr \geq 4, Schwab–England $<$ 50%) [19]. Пациентам выключали стимуляцию с последующей оценкой тяжести двигательных нарушений. У большинства не наблюдалось серьёзных острых нежелательных явлений, однако эффект DBS был значимым у 80% пациентов; 5% не смогли перенести состояние отключения DBS более 10 мин из-за выраженного дискомфорта и нарастания симптомов паркинсонизма. У 4 (11%) пациентов стимуляция была снова включена из-за отсроченного ухудшения состояния (до 10 дней). В итоге

Таблица 1. Опубликованные в литературе случаи тяжёлого СО DBS

Table 1. Published cases of severe DBS withdrawal syndrome (WDS)

No.	Автор, год Author, year	Возраст, лет Age, years	Длительность БП/ длительность стимуляции, лет PD duration/DBS duration, years	Причины прекращения стимуляции Reasons for stimulation discontinuation	Гипертермия/ гиперпирексия/ Hyperthermia/ hyperpyrexia	Реимплантация Reimplantation	Выживаемость Outcome	
1	K. Chou и соавт., 2004 [21]	63	17/4	Истощение IPG с одной стороны Depletion of IPG on one side	Нет No	Да Yes	Жив Alive	
		76	17/3		Нет No	Да Yes	Жив Alive	
2	T. Kadowaki и соавт., 2011 [22]	60	11/2	Отключение стимулятора в связи с психическими расстройствами Switch-off of the stimulator due to mental disorders	Да Yes	IPG не удалялся, режим низкой частоты IPG was not removed, low-frequency mode	Жив Alive	
3	J. Neuneier и соавт., 2013 [23]	77	18/5	Истощение IPG Depletion of IPG	Да Yes	Да Yes	Умер Died	
4	S. Hocker и соавт., 2013 [24]	74	-/4	Отключение стимулятора Switch-off of the stimulator	Да Yes	Нет No	Жив Alive	
5	C.A. Artusi и соавт., 2015 [25]	63	18/5	Истощение IPG Depletion of IPG	Да Yes	Да Yes	Жив Alive	
6	S. Reuter и соавт., 2015 [26]	52	20/8	Удаление IPG в связи с инфицированием IPG removal due to infection	Нет No	Да Yes	Жив Alive	
		74	24/10		Нет No	Нет No	Умер Died	
		75	19/9		Да Yes	Нет No	Умер Died	
7	R. Rajan и соавт., 2016 [27]	51	18 /7	Истощение IPG Depletion of IPG	Да Yes	Да Yes	Жив Alive	
		54	22 /11		Нет No	Да Yes	Жив Alive	
8	C.J. Liu и соавт. 2017 [28]	69	12/3	Истощение IPG Depletion of IPG	Да Yes	Да Yes	Жив Alive	
9	S. Reuter и соавт., 2018 [14]	77	19/4	Удаление IPG в связи с инфицированием IPG removal due to infection	Нет No	Да, через 23 дня (3–45 дней) Yes, in 23 days (range 3–45 days)	Жив Alive	
		62	26/13		Нет No		Жив Alive	
		71	37/15		Нет No		Жив Alive	
		68	23/10		Нет No		Жив Alive	
		67	18/15		Нет No		Жив Alive	
10	J. Azar и соавт., 2019 [29]	67	23/7	Истощение IPG Depletion of IPG	Да Yes	Да Yes	Жив Alive	
11	W.A. Kamel и соавт., 2019 [30]	73	21/12	Истощение IPG Depletion of IPG	Нет No	Да Yes	Жив Alive	
12	V. Holla и соавт., 2020 [31]	67	17/4	Истощение IPG Depletion of IPG	Нет No	Да Yes	Жив Alive	
		60	17/4		Нет No	Да Yes	Жив Alive	
13	J. Azar и соавт., 2022 [11]	76	14/9	Истощение IPG Depletion of IPG	Да Yes	Да Yes	Жив Alive	
		71	24/12		Нет No	Да Yes	Жив Alive	
		68	20/3		Нет No	Да Yes	Жив Alive	
14	S. Grimaldi и соавт., 2023 [32]	64	26/15	Истощение IPG Depletion of IPG	Нет No	Да Yes	Жив Alive	
		71	25/20		Удаление IPG в связи с инфицированием IPG removal due to infection	Нет No	Да, через 80 дней Yes, in 80 days	Жив Alive
		54	24/16		Истощение IPG Depletion of IPG	Нет No	Да Yes	Жив Alive

92% пациентов были признаны получающими пользу от DBS STN и лишь 3 (8%) пациента остались с выключенной стимуляцией, не сопровождавшейся СО [20].

Нами был проведён поиск в базе PubMed по запросу «parkinsonism – hyperpyrexia syndrome after DBS», «neuroleptic malignant syndrome after DBS», «deep brain stimulation withdrawal syndrome». Далее были отобраны статьи, в которых приведены подробные клинические наблюдения тяжёлой декомпенсации на фоне острого прекращения нейростимуляции, потребовавшей госпитализации и интенсивной терапии [11, 14, 21–32]. Четырнадцать статей, в которых описаны 27 клинических случаев, представлены в табл. 1.

В большинстве описанных клинических случаев причинами данного состояния являлись истощение ресурса IPG, инфекционные осложнения в области компонентов нейростимулятора, потребовавшие их удаления, случайное отключение нейростимулятора. Все случаи были описаны у пациентов на фоне DBS STN. С появлением перезаряжаемых систем нейростимуляции причиной СО также может явиться несвоевременная зарядка аккумулятора IPG, неисправность зарядного устройства.

В данной статье мы представляем результаты наблюдения 6 случаев тяжёлого СО DBS у пациентов с БП, сопровождавшихся нарушением витальных функций с различными исходами. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Во всех случаях причиной развития СО DBS явилось истощение ресурса IPG.

Амбулаторные случаи отключения нейростимуляции с нарастанием тяжести паркинсонического синдрома, но без развития витальных нарушений наблюдались существенно чаще. Причиной их были случайное выключение нейростимулятора пациентом или ухаживающим персоналом, истощение ресурса IPG, неисправность зарядного устройства с разрядкой аккумулятора генератора импуль-

сов, инфицирование с последующим удалением нейростимулятора. В большинстве случаев прекращение DBS было кратковременным либо длительным, но не повлекло витальных нарушений и в данной работе не рассматривалось.

Только 2 пациента в остром периоде СО DBS были пролечены в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Им были проведена замена генератора импульсов в срочном порядке (наблюдения 1 и 2). Один пациент (случай 3) наблюдался сотрудниками кафедры неврологии РМАНПО, был госпитализирован в ГКБ им. С.П. Боткина, система DBS была имплантирована в другом учреждении. Ниже представлено описание 3 клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациент 1, 56 лет, страдал БП на протяжении 19 лет. В течение 13 лет принимал препараты леводопы. Через 8 лет после начала лечения появились насильственные движения на пике действия леводопы, а также постепенное сокращение времени действия препаратов, затем в течение 2 лет болезненные дистонии ног в начале действия препаратов леводопы, боли в мышцах туловища в OFF-периоде. Через 11 лет после появления двигательных нарушений в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко была проведена имплантация системы DBS STN с 2 сторон. На фоне нейростимуляции отмечалось значительное снижение тяжести паркинсонического синдрома на протяжении всего периода наблюдения. Через 4,5 года была проведена первая плановая замена IPG.

Пациент был доставлен в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в экстренном порядке. Со слов жены, на фоне полной разрядки и выключения нейростимулятора в течение 2 дней отмечались резкое ухудшение двигательного статуса, нарастание речевых нарушений (дизартрии), появление нарушений глотания, затем снижение уровня сознания и гипертермия. В связи с нарушениями глотания пациент практически

Таблица 2. Характеристика пациентов с тяжёлым СО DBS (собственные данные)

Table 2. Characteristics of patients with severe DBS WDS (own data)

No.	Возраст, лет; пол Age, years; sex	Длительность БП/ длительность DBS, лет Duration of PD/duration of DBS, years	Мишень DBS DBS target	ЛЭД до DBS/на фоне DBS, мг LED before DBS/ LED DBS, mg	Гипертермия/ гиперпирексия Hyperthermia/ hyperpyrexia	Реимплантация Reimplantation	Исход Outcome
1	56; мужчина male	19/8	STN	2450/1750	Да Yes	Да Yes	Умер Died
2	60; мужчина male	22/3	GPI	1700/1050	Нет No	Да Yes	Жив Alive
3	63; мужчина male	19/7	STN (DBS в другом центре) (DBS in other center)	Нет данных No data available	Да Yes	Нет No	Умер Died
4	65; женщина female	13/5	STN	5450/950	Да Yes	Нет No	Умерла Died
5	67; женщина female	17/4,5	STN	850/850	Да Yes	Нет No	Умерла Died
6	63; мужчина male	17/4	STN	1250/525	Нет данных No data available	Нет No	Умер Died

Примечание. ЛЭД — эквивалентная доза леводопы.

Note. LED — levodopa equivalent dose.

не принимал воду, пищу и противопаркинсонические препараты.

Состояние при поступлении было расценено как проявление акинетического криза, пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. Установлен назогастральный зонд, начато введение леводопы/карбидопы через зонд по схеме 250/50 мг каждые 4 ч (6 раз в день). По срочным показаниям в день госпитализации проведена операция замены подкожного генератора импульсов. Установлены прежние параметры стимуляции. В дальнейшем, несмотря на проводимую терапию (антибактериальная, инфузионная терапия, инотропная поддержка) и возобновление нейростимуляции, сохранялись угнетение сознания, двигательные нарушения. Диагностирован рабдомиолиз с формированием острой почечной недостаточности, вторичные соматические (двусторонняя пневмония, уриноинфекция, сепсис) и неврологические (гипоксическая энцефалопатия) осложнения. При МРТ головного мозга выявлены множественные свежие очаги ишемии глубинных отделов больших полушарий. После стабилизации состояния на 44-й день лечения пациент был направлен для дальнейшей терапии и реабилитации в стационар по месту жительства, где скончался в течение месяца.

Клинический случай 2

Пациент 2, 60 лет, болен в течение 22 лет. Через 5 лет после появления двигательных нарушений (тремор) диагностирована БП, назначено лечение. Через 5 лет после установления диагноза к лечению добавлены препараты леводопы, на исходе их действия постепенно развивались моторные флуктуации и дискинезии, затем падения. Через 14 лет после установления диагноза была имплантирована система для нейростимуляции внутреннего сегмента бледного шара (GPi) с 2 сторон с положительным эффектом в виде снижения тяжести двигательных нарушений, уменьшения выраженности моторных флуктуаций и дискинезий. Сохранялись нарушения ходьбы с пропусками и редкими падениями.

Через 3 года эффективной DBS GPi отмечено острое нарастание тяжести паркинсонического синдрома, появление выраженной скованности, обездвиженности, нарушения речи и глотания. Пациент был госпитализирован в городскую больницу, переведён в отделение реанимации, где выявлено истощение ресурса IPG и прекращение стимуляции. Установлен назогастральный зонд с введением леводопы/карбидопы 250/50 мг каждые 3 ч.

Переведен в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко на 5-е сутки после прекращения нейростимуляции. В день госпитализации проведена операция замены подкожного генератора импульсов. На фоне возобновления нейростимуляции снизилась выраженность брадикинезии, улучшилась двигательная активность, восстановилось самостоятельное глотание/питание, улучшилась речь. На следующий день вертикализован, через 2 дня восстановлена двигательная активность и прежние дозы противопаркинсонического лечения. Выписан

на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии с полным восстановлением неврологического статуса и повседневной активности.

Клинический случай 3

Пациент 3, 63 года, длительность БП – 19 лет. Постепенно прогрессировали моторные флуктуации и лекарственные дискинезии, в результате чего через 11 лет после начала заболевания была имплантирована система DBS STN с 2 сторон с положительным эффектом. Далее, со слов родственников, пациент не обращался к неврологам, не приезжал на коррекцию программы нейростимуляции, не контролировал заряд батареи генератора импульсов, постоянно принимал противопаркинсонические препараты (леводопа/карбидопа в дозе 250/50 мг по 1/2 табл. 5 раз в сутки).

Пациент был госпитализирован в отделение реанимации ГКБ им. С.П. Боткина через 3 сут после отключения стимулятора в тяжёлом состоянии с гипертермией, обездвиженностью, нарушением глотания. На фоне проводимой терапии сохранялась гипертермия, отмечалось появление острой почечной недостаточности, и через 4 дня после госпитализации пациент скончался на фоне полиорганной недостаточности. Ввиду крайней тяжести состояния вопрос о переводе пациента для замены генератора импульсов не был рассмотрен.

Клинические случаи 4–6

Три пациента получали лечение по месту жительства, данные о них получены со слов родственников. Двое из них погибли в остром периоде СО DBS (наблюдения 4 и 5).

У пациентки 5 произошло выключение перезаряжаемого нейростимулятора через 4,5 года после операции. Причина неисправности осталась неустановленной. Пациентка погибла на 3-и сутки после госпитализации по месту жительства.

Пациент 6 был госпитализирован в отделение реанимации по месту жительства. Ему удалось пережить острый период. После длительного периода консервативного лечения пациент был выписан с тяжёлыми двигательными и когнитивными нарушениями. Родственники отказались от замены генератора импульсов. Пациент умер по месту жительства в отдалённом периоде в состоянии глубокой инвалидизации.

Обсуждение

Несмотря на то, что технология DBS имеет долгую историю применения при БП, в том числе в нашей стране, до сих пор отсутствует определение состояний, связанных с резким прекращением стимуляции. Таким образом, СО DBS представляет собой неотложное состояние, возникающее при остром выключении нейростимуляции и характеризующееся резко нарастающей гипо/акинезией, ригидностью и/или тремором, сопровождающееся депрессивной эффективностью леводопы. Основными причинами СО DBS служат истощение ресурса батареи IPG или раз-

При резком нарастании симптомов паркинсонизма у пациента с имплантированной системой DBS необходимо исключить также другие предрасполагающие факторы и триггеры!
In case of acute parkinsonism in a patient with DBS, other predisposing factors and triggers must be ruled out!

Связанные с дофаминергической терапией
Dopamine replacement therapy-induced acute parkinsonism

- **Прекращение/изменение DBS**
Termination/change of DBS
- **Внезапная отмена или изменение схемы приёма лекарств (уменьшение дозы):**
Therapy tapering (dose reduction) or abrupt discontinuation:
 - нарушение приверженности терапии suboptimal treatment adherence;
 - психиатрические проблемы (спутанность сознания, галлюцинации) mental disorders (mental confusion, hallucinations);
 - тяжёлые дискинезии I severe dyskinesia;
 - послеоперационный период I post-operative period
- **Нарушение абсорбции: I Malabsorption:**
 - энтеральное и парентеральное питание с диетой с высоким содержанием белка high-protein parenteral or enteral feeding;
 - желудочно-кишечные проблемы (тяжёлые запоры, кишечная непроходимость) I gastrointestinal disorders (severe constipation, intestinal obstruction)
- **Добавление блокаторов дофамина (галоперидол, пимозид, сульпирид и др.)**
Additional therapy with dopamine blockers (haloperidol, pimozide, sulpiride, etc.)

Не связанные с дофаминергической терапией
Not related to dopamine replacement therapy

- Сопутствующие заболевания I Aggravating factors
- Инфекция I Infection;
- Травма I Trauma;
- Субдуральная гематома (если ухудшению предшествует падение) I Subdural haematoma (if the condition worsening is preceded by a fall);
- Стресс I Stress;
- Обезвоживание I Dehydration;
- Чрезмерно жаркая погода I Excessively hot weather

Рис. 1. Факторы, приводящие к острой декомпенсации у пациентов с БП, имеющих имплантированную систему DBS.

Fig. 1. Factors leading to acute decompensation in Parkinson's disease patients receiving DBS.

рядка аккумулятора перезаряжаемой системы, случайное выключение стимулятора, поломка, инфекционные осложнения в области компонентов нейростимулятора, которые требуют удаления системы DBS (рис. 1) [11].

По тяжести состояния CO DBS условно можно разделить на «тяжёлый» (стационарный), который не поддаётся лечению противопаркинсоническими препаратами, вызывает тяжёлую декомпенсацию, дисфагию, требующую назогастрального питания, и опасные для жизни осложнения, требующие госпитализации, и «умеренный» (амбулаторный), при котором происходит только ухудшение моторных и немоторных симптомов паркинсонизма без развития гиперпирексии, обездвиженности и витальных нарушений.

Клиническая картина тяжёлого CO DBS проявляется острым нарастанием ригидности с тремором или без него, сопровождающимся развитием тяжёлой акинезии [11, 14, 21–32]. В большинстве случаев это происходит в течение 1-х суток после прекращения стимуляции. Наиболее частым симптомом тяжёлого CO DBS является нарушение глотания, что приводит к затруднению приёма жидкости и препаратов леводопы. Далее происходит изменение психического статуса (от возбуждения и спутанности до сопора) с одновременным развитием вегетативных симптомов (тахипноэ, тахикардия, колеба-

ния артериального давления, повышенное потоотделение, бледность, недержание/задержка мочеиспускания). В течение следующих нескольких дней у ряда пациентов может отмечаться гипертермия (гиперпирексия), что, вероятно, свидетельствует о более тяжёлом течении декомпенсации. В анализах крови при гиперпирексии выявляется лейкоцитоз, что может являться причиной неправильной диагностики септического состояния. В данном случае может помочь выявление в крови повышения креатининкиназы, уровень которой может варьировать от 260 до 50 000 ЕД/л, что свидетельствует о развитии рабдомиолиза [28].

Основные характеристики CO DBS:

- CO DBS – редкое состояние, возникающее у пациентов с БП в результате резкого прекращения нейростимуляции;
- прекращение стимуляции может быть в результате истощения ресурса генератора импульсов, случайного отключения, поломки, инфицирования в области компонентов имплантированного нейростимулятора;
- внезапное прекращение стимуляции не всегда вызывает CO DBS, однако всегда вызывает нарастание симптомов паркинсонизма;
- пациенты с продолжительностью заболевания более 15 лет и длительным периодом нейростимуляции

(более 5 лет), пациенты пожилого возраста находятся в группе риска;

- CO DBS имеет гипотетически другой патогенетический механизм по сравнению с отменой дофаминергических препаратов;
- DBS не может быть адекватно заменена дофаминергическими препаратами даже в самых высоких дозах;
- лечение путём усиления дофаминергической терапии следует рассматривать как временное;
- раннее восстановление нейростимуляции улучшает клинический исход и должно рассматриваться как терапия 1-й линии, предотвращающая летальный исход.

Типично у пациентов развивается фармакологически рефрактерное акинетическое состояние. Ухудшение моторных симптомов по шкале UPDRS составляет более чем в 2 раза [11, 14, 21–32]. Несмотря на то, что в некоторых случаях прибегали к значительному увеличению эквивалентной дозы леводопы (в 10 раз и более, средняя ЛЭД до 3200 мг/сут), адекватного ответа на терапию не наблюдалось [14]. Таким образом, отмена DBS на фоне многолетней стимуляции не компенсируется полностью дофаминергической терапией даже в высоких дозах [12, 29]. Даже интраеюнальное введение леводопа/карбидопа-интестинального геля и подкожное введение апоморфина не позволяет адекватно компенсировать состояние [14, 32]. Причина этого до конца не ясна.

Осложнения CO DBS включают аспирационную пневмонию, острую почечную недостаточность вследствие развития рабдомиолиза, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови и венозную тромбоземболию. Дифференциальный диагноз бывает сложен. Так, С. J. Liu и соавт. сообщили о пациенте с длительностью БП в течение 12 лет, у которого CO DBS развился во время периода подготовки к плановой замене генератора импульсов [28]. Гипертермия потребовала отсрочки операции в связи с подозрением на сепсис. Только после значительного клинического ухудшения, несмотря на назначение антибиотиков широкого спектра действия, и при невозможности идентифицировать источник сепсиса возникло подозрение на CO DBS. Начато лечение дантроленом и бромокриптином, интенсивная поддерживающая терапия, увеличена доза дофаминергических препаратов. В результате неэффективности консервативного лечения была произведена замена IPG, которая привела к регрессу гипертермии.

Прогноз при развитии CO DBS сложный. Тяжёлый CO без реимплантации IPG имеет высокий уровень летальности. Единственным эффективным и быстрым способом лечения являются срочная замена генератора импульсов и восстановление стимуляции. Ранняя реимплантация IPG позволяет в большинстве случаев купировать декомпенсацию даже при наличии гиперпирексии. Если пациент выживает, то восстановление может занимать от нескольких дней до недель и месяцев. Так, S. Reuters и соавт. сообщили, что 3 из 4 пациентов восстановили первоначальный двигательный уровень, который был до экплантации IPG в течение недель или месяцев. Тем не менее через год отмечалось снижение повседневной активности, что могло быть обусловлено как длительным

выздоровлением, так и прогрессированием заболевания [14]. Однако крайне тяжёлое состояние пациента с вторичными осложнениями в виде ишемического поражения головного мозга, даже при максимально быстрой реимплантации, как в нашем наблюдении 1, может препятствовать купированию CO DBS.

Факторами риска развития тяжёлого CO DBS являются большая длительность заболевания (> 15 лет) и длительный период стимуляции STN (> 5 лет). Дополнительными факторами риска могут быть пожилой возраст, тяжесть двигательных нарушений до DBS и прогрессия симптомов заболевания с момента первичной операции [11, 14, 32].

Точный патогенез развития CO DBS остаётся неясным. Растущее количество данных указывает на острое снижение нейротрансмиссии в гипоталамусе, нигростриарной системе и мезокортикальной дофаминергической системе [26]. Некоторые авторы считают, что отсутствие облегчения на развёрнутой стадии БП при помощи стимуляции рецепторов леводопой, но улучшение двигательных симптомов сразу после восстановления нейростимуляции указывает на возможные различные механизмы действия DBS на нигральные пути по сравнению с пероральными дофаминергическими средствами. Подобные наблюдения снова поднимают вопрос о возможном нейропротекторном эффекте DBS, который до сих пор не подтверждён [29].

Механизм действия леводопы направлен на восстановление нарушенной дофаминергической передачи в нигростриарной системе, в то время как DBS специфически препятствует передаче электрических сигналов гиперактивными STN. DBS посредством электрической стимуляции STN влияет на корковую активность либо за счёт снижения активности непрямого пути, либо непосредственно через гиперпрямой путь базальных ганглиев [33–35]. P. Zsigmond и соавт. предположили, что DBS STN может косвенно увеличивать высвобождение дофамина в скорлупе, воздействуя на компактную часть чёрной субстанции, впоследствии снижая потребность в леводопе у пациентов с БП на фоне стимуляции [36].

В настоящее время появляются исследования функциональной MPT (фМРТ) с оценкой эффектов DBS STN и леводопы, которые показывают модулирующие эффекты леводопы на мозговую активность скорлупы во время выполнения определённых двигательных тестов, которые не наблюдались при DBS [37]. Исследования фМРТ в состоянии покоя подтверждают, что связи мозга по-разному модулируются леводопой и DBS STN. Леводопа, повышая доступность дофамина, вызывает широкие изменения функциональных связей мозга как внутри, так и вне двигательной сети [38]. Этот эффект был подтверждён даже у здоровых людей [39]. Что касается DBS STN, сначала была предложена простая модель, в которой ингибирование STN электрической стимуляцией приводит к снижению глутаматергической продукции и последующему облегчению прямого пути базальных ганглиев [40]. Более поздние исследования показали, что эффективность DBS STN опосредована сложной модуляцией мозговых сетей, например, посредством антидромной

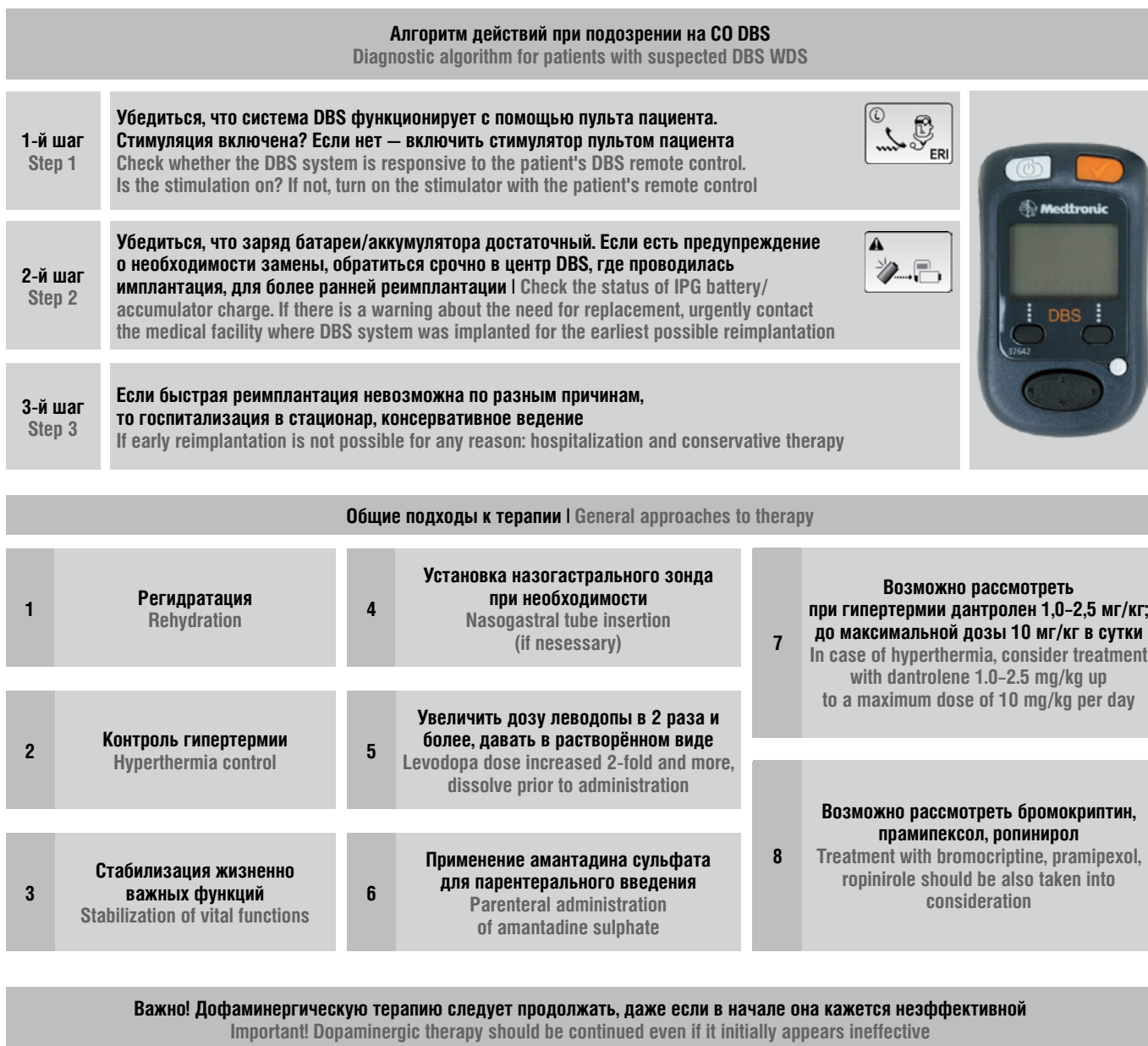


Рис. 2. Алгоритм действий при подозрении на CO DBS.
Fig. 2. Diagnostic algorithm for patients with suspected DBS WDS.

активации входных структур. Подробнее эти механизмы описаны нами ранее [41].

В любом случае остаётся загадкой, почему высокие дозы дофаминергических препаратов недостаточно помогают пациентам после прекращения хронической DBS. Может ли невосприимчивость к дофаминергическим препаратам быть следствием постсинаптических изменений сродства дофаминовых рецепторов в стриарных нейронах и дегенерации стриарных дендритов с потерей дофаминергических синапсов? Понимание наблюдаемых изменений может иметь важное значение для повышения эффективности лечения DBS и для лучшего понимания патофизиологии БП. Точный механизм, с помощью кото-

рого DBS влияет на нейротрансмиссию в головном мозге, ещё предстоит определить.

Алгоритм действий при подозрении на CO DBS представлен на рис. 2. Необходимо отметить, что ввиду редкости состояния среди врачей реаниматологов и неврологов отсутствует настороженность в диагностике данного состояния.

Подходы к терапии синдрома отмены DBS

Ответ на вопрос, является ли острый CO DBS тем же состоянием, что и акинетический криз при БП, представляется спорным. Тем не менее, учитывая сходную клиническую картину, можно предположить, что, вероятно, CO

DBS при БП должен лечиться так же, как акинетический криз или акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром.

Согласно данным литературы, основными препаратами для лечения СО DBS были дофаминергические препараты: препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов – прамипексол, трансдермальный ротиготин, ропиниrol, а также бромокриптин (7,5–15,0 мг/сут), амантадин перорально и внутривенно, подкожные инфузии апоморфина (нет в России), метилпреднизолон внутривенно (1 г), дантролен натрия (2–3 мг/кг в сутки внутривенно) [42, 43].

Дантролен является релаксантом скелетных мышц, механизм действия которого связан с подавлением внутриклеточного высвобождения кальция из саркоплазмы. Он эффективен в случаях злокачественной гипертермии [44]. Дантролен может уменьшать ригидность у отдельных пациентов, поэтому можно предполагать, что его возможно использовать в случаях, когда СО DBS сопровождается гиперрексией.

Бромокриптин (5–10 мг 3 раза в сутки) также традиционно рекомендуется для лечения акинетического криза, хотя исследований, демонстрирующих его эффективность, не проводилось. При этом, если посмотреть публикации последних лет, бромокриптин продолжал назначаться, несмотря на то, что в настоящее время доступны более современные неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов, имеющие меньший спектр побочных эффектов. Не ясно, необходимо ли делать выбор в пользу агонистов дофаминовых рецепторов нового поколения или предпочитать бромокриптин [44, 45].

Парентеральное введение амантадина сульфата («ПК-Мерц») в дозе 200 мг (500 мл) 2–3 раза в день в течение 5–14 дней также проводилось в ряде случаев. Амантадина сульфат является блокатором глутаматных NMDA-рецепторов, а также имеет дополнительные дофаминергические эффекты: повышение синтеза дофамина в нигральных нейронах; усиление высвобождения дофаминовых (и других моноаминовых) везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата дофамина пресинаптическими терминалями; повышение чувствительности дофаминергических рецепторов к нейромедиатору; мягкое холинолитическое действие [2, 45, 46]. Перед назначением амантадина сульфата следует оценить уровень креатинина, мочевины и функцию почек. Наличие острой почечной недостаточности является противопоказанием к его назначению.

Гидратацию, снижение температуры, респираторную поддержку в условиях отделения интенсивной терапии необходимо проводить в должном объеме. Несомненно, что повторное введение препаратов леводопы, которые пациент принимал в прошлом (если на фоне DBS была отмена), или увеличение их дозы имеет первостепенное значение. Необходимо как можно более раннее возобновление дофаминергической терапии в увеличенных дозах (в 2 раза и более) вне зависимости от наличия клинического ответа (должный ответ может развиваться лишь спустя 7–11 сут или вообще не развиваться) [2].

Тем не менее в большинстве описанных случаев только ранняя реимплантация IPG устраняла акинезию и вегетативную нестабильность у пациентов, чего не отмечалось на фоне фармакотерапии. Ряд авторов считают, что назначение дофаминергических препаратов в 1-ю неделю может способствовать выживанию данных пациентов [14]. А.К. Helmers и соавт. предположили, что в случаях, когда ожидается задержка в восстановлении нейростимуляции, перечисленные медикаментозные меры могут рассматриваться как крайние [17].

В случаях прекращения стимуляции в результате инфекций в области IPG лечение традиционно включает антибактериальную терапию, санацию очага инфекции, а также удаление инфицированного импланта с последующей реимплантацией либо деструктивной операцией на глубоких структурах мозга. Частота таких инфекций составляет около 2% после первичной имплантации и колеблется от 0,7% до 6,0% после повторных операций по замене IPG. В большинстве случаев показано, что уровень инфицирования увеличивается с увеличением количества предыдущих процедур замен IPG, что дополнительно свидетельствует в пользу перезаряжаемых систем нейростимуляции [47–49]. Вероятной профилактикой СО DBS в данном случае является постепенное снижение уровня стимуляции и наращивание дозы леводопы до удаления нейростимулятора.

Несмотря на то, что ранняя реимплантация была бы логичным вариантом, её часто откладывают, учитывая действующие стандарты реимплантации систем после бактериальных инфекций. Хотя время между эксплантацией и реимплантацией не стандартизировано, сообщаемые периоды варьируются от 6 нед до 6 мес. Считается, что после устранения инфекции IPG можно безопасно повторно имплантировать через 2–3 мес [47, 50, 51]. Однако если у пациента существует высокий риск развития СО DBS, то инфицированный IPG и удлинители могут быть удалены, а новый IPG и удлинители с контралатеральной стороны могут быть имплантированы в ходе той же операции с применением соответствующих антибиотиков [14, 17]. Для пациентов с высокими, энергозатратными настройками стимуляции, требующими частой замены IPG, рекомендован переход на перезаряжаемые стимуляторы [47, 52].

СО DBS описан в литературе преимущественно у пациентов со стимуляцией STN. Предполагается, что DBS GPi может быть более безопасной операцией, поскольку дозы дофаминергических препаратов при DBS GPi обычно остаются более высокими и стабильными, в отличие от значительного снижения на фоне DBS STN. В то же время нами приведено наблюдение СО DBS у пациента со стимуляцией GPi (случай 2), что говорит о возможности развития данного осложнения и у таких больных.

Заключение

Таким образом, согласно рекомендациям по ведению пациентов с БП на фоне DBS, опубликованным в 2018 г., истечение срока службы имплантированного генератора

импульсов должно рассматриваться как неотложное состояние [53]. Истощение ресурса генератора импульсов, случайное отключение или удаление инфицированных IPG быстро ухудшают симптомы паркинсонизма и могут вызывать потенциально опасный для жизни СО DBS, напоминающий акинетический (акинетико-гипертермический) криз. Задержки замены подкожных генераторов импульсов должны быть сведены к минимуму, чтобы избежать возможных осложнений, связанных с острым отключением DBS. Если немедленная замена IPG невозможна, использование кишечного геля леводопы/карбидопы или инфузия апоморфина (недоступна в России) могут быть рассмотрены в качестве вспомогательной терапии.

Необходима настороженность врачей в отношении развития СО DBS у пациентов БП высокой группы риска (пациенты с большей длительностью болезни, большой длительностью DBS, пожилого возраста). У данных пациентов требуется усиленный контроль уровня заряда ба-

тарей. Срочная замена генератора импульсов или устранение неполадок аппаратного обеспечения, особенно у пациентов группы высокого риска, должны являться первоочередной задачей для нейрохирургических центров, занимающихся DBS.

В нашей стране, где замены IPG включены в раздел II Перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи, не включенных в базовую программу обязательного медицинского страхования, существует проблема невозможности срочной замены стимулятора в критических ситуациях. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос перевода замен подкожных генераторов импульсов в раздел I Перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи, включенных в базовую программу обязательного медицинского страхования. Это позволит увеличить доступность данного вида медицинской помощи, учитывая, что редкий, но потенциально опасный СО DBS может приводить к гибели пациента.

Список источников / References

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.; 2017. Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's disease. Moscow; 2017. (In Russ.).
2. Литвиненко И.В., Красаков И.В. Острая декомпенсация при болезни Паркинсона. *Нервные болезни*. 2021;(1):3–10.
3. Litvinenko I.V., Krasakov I.V. Acute decompensation in Parkinson's disease. *Nervous diseases*. 2021;(1):3–10. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12301
4. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L. et al. Acute akinesia or akinetic crisis in Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* 2003;24(3):219–220. DOI: 10.1007/s10072-003-0139-6
5. Linazasoro G., Van Blercom N., Castro A., Dapena M.D. Subthalamic deep brain stimulation masking possible malignant syndrome in Parkinson disease. *Neurology*. 2004;63(3):589–590. DOI: 10.1212/01.wnl.0000133409.53486.ff
6. Kim J.H., Kwon T.H., Koh S.B., Park J.Y. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome after deep brain stimulation surgery: case report. *Neurosurgery*. 2010;66(5):E1029. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367799.38332.43
7. Themistocleous M.S., Boviatsis E.J., Stavrinou L.C. et al. Malignant neuroleptic syndrome following deep brain stimulation surgery: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2011;5:255. DOI: 10.1186/1752-1947-5-255
8. Urasaki E., Fukudome T., Hirose M. et al. Neuroleptic malignant syndrome (parkinsonism-hyperpyrexia syndrome) after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Clin. Neurosci.* 2013;20(5):740–741. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.04.024
9. Han C.L., Ge Y., Meng D.W. et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome after withdrawal of antiparkinsonian drugs and deep brain stimulation surgery. *Chin. Neurosurg. J.* 2017;3:10. DOI: 10.1186/s41016-016-0067-y
10. Akçakaya M.O., Akçakaya N.H., Kasımcıan M.Ö., Kırış T. Life-threatening parkinsonism-hyperpyrexia syndrome following bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2018;52(2):289–292. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.11.012
11. Factor S.A. Fatal Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome in a Parkinson's disease patient while actively treated with deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2007;22(1):148–149. DOI: 10.1002/mds.21172
12. Azar J., Jaber Y., Ayyad M. et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome: a case series and literature review. *Cureus*. 2022;14(9):e29646. DOI: 10.7759/cureus.29646
13. Przytuła F., Dulski J., Sobstyl M., Sławek J. Battery for deep brain stimulation depletion in Parkinson's disease and dystonia patients – a systematic review. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2021;55(4):346–350. DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0041
14. Hariz M.I., Johansson F. Hardware failure in parkinsonian patients with chronic subthalamic nucleus stimulation is a medical emergency. *Mov. Disord.* 2001;16(1):166–168. DOI: 10.1002/1531-8257(200101)16:1<166::aid-mds1031>3.0.co;2-s
15. Reuter S., Deuschl G., Berg D. et al. Life-threatening DBS withdrawal syndrome in Parkinson's disease can be treated with early reimplantation. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018;56:88–92. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.035
16. Anheim M., Fraix V., Chabardès S. et al. Lifetime of Itrel II pulse generators for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007;22(16):2436–2439. DOI: 10.1002/mds.21726
17. Fakhar K., Hastings E., Butson C.R. et al. Management of deep brain stimulator battery failure: battery estimators, charge density, and importance of clinical symptoms. *PLoS One*. 2013;8(3):e58665. DOI: 10.1371/journal.pone.0058665
18. Helmers A.K., Kubelt C., Paschen S. et al. Can deep brain stimulation withdrawal syndromes be avoided by removing infected implanted pulse generator and cables with contralateral replacement in the same session? *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2021;99(5):377–380. DOI: 10.1159/000513808
19. McDonald L.M., Page D., Wilkinson L., Jahanshahi M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves sense of well-being in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012;27(3):372–378. DOI: 10.1002/mds.24035
20. Fabbri M., Zibetti M., Rizzone M.G. et al. Should we consider deep brain stimulation discontinuation in late-stage Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 2020;35(8):1379–1387. DOI: 10.1002/mds.28091
21. Бриль Е.В., Томский А.А. Следует ли рассматривать прекращение нейростимуляции на поздней стадии болезни Паркинсона? *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2020;(3):16–19.
22. Brill' E.V., Tomskiy A. A. Should we consider stopping neurostimulation at a late stage of Parkinson's disease? *Bulletin of the National society for the research of Parkinson's disease and movement disorders*. 2020;(3):16–19. DOI: 10.24412/2226-079X-2020-12237
23. Chou K.L., Siderowf A.D., Jaggi J.L. et al. Unilateral battery depletion in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation may require urgent surgical replacement. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2004;82(4):153–155. DOI: 10.1159/000081348
24. Kadowaki T., Hashimoto K., Suzuki K. et al. Case report: recurrent parkinsonism-hyperpyrexia syndrome following discontinuation of subthalamic deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2011;26(8):1561–1562. DOI: 10.1002/mds.23596
25. Neuneier J., Barbe M.T., Dohmen C. et al. Malignant deep brain stimulation-withdrawal syndrome in a patient with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013;28(12):1640–1641. DOI: 10.1002/mds.25494
26. Hocker S., Kenney D.L., Ramar K. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome: Broadening our differential diagnosis in the ICU. *Neurol. Clin. Pract.* 2013;3(6):535–538. DOI: 10.1212/CJP.0b013e3182a9c652

25. Artusi C.A., Merola A., Espay A.J. et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome and deep brain stimulation. *J. Neurol.* 2015;262(12):2780–2782. DOI: 10.1007/s00415-015-7956-4
26. Reuter S., Deuschl G., Falk D. et al. Uncoupling of dopaminergic and subthalamic stimulation: Life-threatening DBS withdrawal syndrome. *Mov. Disord.* 2015;30(10): 1407–1413. DOI: 10.1002/mds.26324
27. Rajan R., Krishnan S., Kesavapisharady K.K., Kishore A. Malignant subthalamic nucleus-deep brain stimulation withdrawal syndrome in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2016;3(3):288–291. DOI: 10.1002/mdc3.12271
28. Liu C.J., Crnkovic A., Dalfino J., Singh L.Y. Whether to proceed with deep brain stimulator battery change in a patient with signs of potential sepsis and Parkinson hyperpyrexia syndrome: a case report. *A. A. Case Rep.* 2017;8(8):187–191. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000462
29. Azar J., Elinav H., Safadi R., Soliman M. Malignant deep brain stimulator withdrawal syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12(5):e229122. DOI: 10.1136/bcr-2018-229122
30. Kamel W.A., Al-Hashel J.Y., Damier P., Abdulsalam A.J. Decreased level of consciousness due to a depleted deep brain stimulator battery: paving the way to wake up the brain? *Rev. Neurol. (Paris).* 2019;175(4):274–275. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.06.009
31. Holla V.V., Neeraja K., Suriseti B.K. et al. Deep brain stimulation battery exhaustion during the COVID-19 pandemic: crisis within a crisis. *J. Mov. Disord.* 2020;13(3):218–222. DOI: 10.14802/jmd.20073
32. Grimaldi S., Eusebio A., Carron R. et al. Deep brain stimulation-withdrawal syndrome in Parkinson's disease: risk factors and pathophysiological hypotheses of a life-threatening emergency. *Neuromodulation.* 2023;26(2):424–434. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.09.008
33. Bergman H., Wichmann T., DeLong M.R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990;249(4975):1436–1438. DOI: 10.1126/science.2402638
34. Akram H., Sotiropoulos S.N., Jbabdi S. et al. Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2017;158:332–345. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.012
35. Mueller K., Urgošik D., Ballarini T. et al. Differential effects of deep brain stimulation and levodopa on brain activity in Parkinson's disease. *Brain Commun.* 2020;2(1):fcaa005. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa005
36. Zsigmond P., Dernroth N., Kullman A. et al. Stereotactic microdialysis of the basal ganglia in Parkinson's disease. *J. Neurosci. Methods.* 2012;207(1):17–22. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.02.021
37. Mueller K., Urgošik D., Ballarini T. et al. Differential effects of deep brain stimulation and levodopa on brain activity in Parkinson's disease. *Brain Commun.* 2020;2(1):fcaa005. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa005
38. Tahmasian M., Bettray L.M., van Eimeren T. et al. A systematic review on the applications of resting-state fMRI in Parkinson's disease: does dopamine replacement therapy play a role? *Cortex.* 2015;73:80–105. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.08.005
39. Kelly C., de Zubicaray G., Di Martino A. et al. L-dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study. *J. Neurosci.* 2009;29(22):7364–7378. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0810-09.2009
40. Hamani C., Saint-Cyr J.A., Fraser J. et al. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain.* 2004;127(Pt 1):4–20. DOI: 10.1093/brain/awh029
41. Бриль Е.В., Белова Е.М., Седов А.С. и др. Современные представления о механизмах нейростимуляции при болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022;16(2):89–99.
- Bril' E.V., Belova E.M., Sedov A.S. et al. Current understanding of neurostimulation for Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(2):89–99. DOI: 10.54101/ACEN.2022.2.10
42. Mueller P.S., Vester J.W., Fermaglich J. Neuroleptic malignant syndrome. Successful treatment with bromocriptine. *JAMA.* 1983;249(3):386–388.
43. Ikebe S., Harada T., Hashimoto T. et al. Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2003;9(Suppl 1):S47–S49. DOI: 10.1016/s1353-8020(02)00123-2
44. Rosenberg H., Davis M., James D. et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007;2:21. DOI: 10.1186/1750-1172-2-21
45. Титова Н.В., Португеев А.А. Практические аспекты назначения противопаркинсонических препаратов. Место амантадинов в лечении болезни Паркинсона. *Медицинский совет.* 2021;(2):63–74.
- Titova N.V., Portupeevev A.A. Practical aspects of prescribing antiparkinsonian drugs. The place of amantadines in the treatment of Parkinson's disease. *Medical Council.* 2021;(2):63–74. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-2-63-74
46. Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. Амантадин при болезни Паркинсона. Современные возможности долговременной терапии. *Медицинский совет.* 2018;(9):34–38.
- Poleshchuk V.V., Illarioshkin S.N. Amantadine in Parkinson's disease: modern possibilities of long-term therapy. *Medical Council.* 2018;(9):34–38. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-9-34-38
47. Thrane J.F., Sunde N.A., Bergholt B., Rosendal F. Increasing infection rate in multiple implanted pulse generator changes in movement disorder patients treated with deep brain stimulation. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2014;92(6):360–364. DOI: 10.1159/000365576
48. Fytogoridis A., Heard T., Samuelsson J. et al. Surgical replacement of implantable pulse generators in deep brain stimulation: adverse events and risk factors in a multicenter cohort. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2016;94(4):235–239. DOI: 10.1159/000447521
49. Helters A.K., Lübbing I., Birkenfeld F. et al. Complications of impulse generator exchange surgery for deep brain stimulation: a single-center, retrospective study. *World Neurosurg.* 2018;113:e108–e112. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.183
50. Temel Y., Ackermans L., Celik H. et al. Management of hardware infections following deep brain stimulation. *Acta Neurochir. (Wien).* 2004;146(4):355–361. DOI: 10.1007/s00701-004-0219-2
51. Sillay K.A., Larson P.S., Starr P.A. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series. *Neurosurgery.* 2008;62(2):360–366; discussion 366–367. DOI: 10.1227/01.neu.0000316002.03765.33
52. Sarica C., Iorio-Morin C., Aguirre-Padilla D.H. et al. Implantable pulse generators for deep brain stimulation: challenges, complications, and strategies for practicality and longevity. *Front. Hum. Neurosci.* 2021;15:708481. DOI: 10.3389/fnhum.2021.708481
53. Rossi M., Bruno V., Arena J. et al. Challenges in PD patient management after DBS: a pragmatic review. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2018;5(3):246–254. DOI: 10.1002/mdc3.12592

Информация об авторах

Бриль Екатерина Витальевна – канд. мед. наук, доцент каф. неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Российской медицинской академии непрерывного последилового образования, Москва, Россия; зав. каф. неврологии с курсом нейрохирургии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, руководитель Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ГНЦ РФ – Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Томский Алексей Андреевич – канд. мед. наук, доцент каф. нейрохирургии с курсами нейронаук, с. н. с. 6-го клинического отделения, врач-нейрохирург, рук. группы функциональной нейрохирургии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Гамалея Анна Александровна – врач-невролог научно-консультативного отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6412-8148>

Поддубская Анна Андреевна – м. н. с. группы психиатрических исследований, врач-невролог научно-консультативного отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5776-3442>

Кесарев Дмитрий Григорьевич – аспирант каф. неврологии с курсом нейрохирургии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ РФ – Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-2130-2410>

Федорова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор каф. неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Российской медицинской академии непрерывного последилового образования, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2168-2138>

Вклад авторов: *Бриль Е.В.* – постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи, формирование выводов, курирование данных, руководство, редактирование текста на всех этапах его подготовки; *Томский А.А.* – участие в разработке концепции статьи, постановка проблемы, обсуждение результатов исследования, редактирование текста рукописи на всех этапах его подготовки, руководство научно-исследовательской группой; *Гамалея А.А.* – сбор данных, участие в разработке концепции и дизайна исследования; написание текста статьи, анализ литературы, редактирование текста на всех этапах его подготовки; *Поддубская А.А.* – сбор данных; *Кесарев Д.Г.* – работа с текстом, редактирование статьи; *Федорова Н.В.* – обсуждение результатов исследования, редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Ekaterina V. Bril – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology with a course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head, Department of neurology with a course of neurosurgery, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, Head, Federal Neurological Center for Extrapyramidal Diseases and Mental Health, State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Alexey A. Tomskiy – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurosurgery with courses in neuroscience, senior researcher, 6th Clinical department, neurosurgeon, Head, Functional neurosurgery group, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Anna A. Gamaleya – neurologist, Scientific advisory department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6412-8148>

Anna A. Poddubskaya – junior researcher, Psychiatric research group, neurologist, Scientific advisory department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5776-3442>

Dmitriy G. Kesarev – postgraduate student, Department of neurology with a course of neurosurgery, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-2130-2410>

Natalia V. Fedorova – D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology with a course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2168-2138>

Author contribution: *Bril E.V.* – problem statement, development of the concept of the article, critical analysis of literature, collection, analysis and interpretation of data, writing the article, drawing conclusions, curating data, guidance, editing the text at all stages of its preparation; *Tomsky A.A.* – participation in the development of the concept of the article, statement of the problem, discussion of the research results, editing the text of the manuscript at all stages of its preparation, leadership of the research group; *Gamaleya A.A.* – data collection, participation in the development of the concept and design of the study, writing the text of the article, analyzing literature, editing the text at all stages of its preparation; *Poddubskaya A.A.* – data collection; *Kesarev D.G.* – working with text, editing articles; *Fedorova N.V.* – discussion of the research results, editing the text of the manuscript. All authors made significant contributions to the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



Клиническое наблюдение ботулизма с атипичным течением и развитием синдрома псевдомежъядерной офтальмоплегии

А.Ю. Казанцев^{1, 2, 3}, И.В. Николаева¹, И.Ф. Хафизова^{3, 4}, Б.Ш. Фаткуллин², Ю.М. Созинова²

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

²Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия;

³Научно-исследовательский медицинский комплекс «Нейроклиника профессора Якупова», Казань, Россия;

⁴Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Аннотация

Ботулизм является редкой причиной развития бульбарного и глазодвигательного синдромов. Несвоевременно установленный диагноз и, соответственно, поздний старт специфической терапии может привести к многочисленным жизнеугрожающим осложнениям. Ключом к верному диагнозу служат эпидемиологический анамнез и клиническая картина, однако при отсутствии этих данных или атипичности клинических проявлений картины постановка диагноза затруднительна.

В описанном клиническом случае 31-летний мужчина поступил в клинику с острым развитием двоения, нарушением движений глаз и затруднением глотания в течение 2 дней. Дисфункция со стороны глазодвигательных нервов характеризовалась нарушением сочетанных движений глазных яблок, которая чаще всего у молодых пациентов обусловлена демиелинизирующим заболеванием с поражением медиального (заднего) продольного пучка, а также симметричным двусторонним птозом. Пациент отрицал употребление в пищу продуктов, способных вызвать ботулизм, признаки гастроэнтерического синдрома отсутствовали. Дифференциальный диагноз проводился между дебютом демиелинизирующего заболевания и синдромом Миллера–Фишера. Утром следующего дня полностью идентичная клиническая картина возникла у матери пациента, которая употребляла в пищу консервированные грибы, на основании чего был заподозрен ботулизм. В течение последующих нескольких часов, несмотря на введение противоботулинической сыворотки, развилась острая дыхательная недостаточность, ввиду чего пациент был переведён на искусственную вентиляцию лёгких, длительность которой составила 28 сут. Пациент и его мать были выписаны в удовлетворительном состоянии с полным регрессом симптоматики в течение нескольких месяцев. Диагноз «ботулизм» был подтверждён токсикологической экспертизой.

Ключевые слова: ботулизм; миастения; бульбарный синдром; межъядерная офтальмоплегия; птоз; синдром Миллера–Фишера

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.

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

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

Адрес для корреспонденции: 420140, Россия, Казань, просп. Победы, д. 83А, Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова. E-mail: engine90@bk.ru. Казанцев А.Ю.

Для цитирования: Казанцев А.Ю., Николаева И.В., Хафизова И.Ф., Фаткуллин Б.Ш., Созинова Ю.М. Клиническое наблюдение ботулизма с атипичным течением и развитием синдрома псевдомежъядерной офтальмоплегии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):103–108.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.998>

Поступила 29.05.2023 / Принята в печать 13.06.2023 / Опубликовано 30.09.2024

Clinical Case of Atypical Botulism with Pseudointernuclear Ophthalmoplegia Syndrome

Alexander Yu. Kazantsev^{1, 2, 3}, Irina V. Nikolaeva¹, Irina F. Khafizova^{3, 4}, Bulat Sh. Fatkullin², Julia M. Sozinova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Infectious Hospital named by Professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia;

³Clinical center "Neuroclinic of Professor Yakupov", Kazan, Russia;

⁴Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Botulism is a rare cause of bulbar and oculomotor syndromes. A late diagnosis and, therefore, late initiation of specific therapy may lead to multiple life-threatening complications. Epidemiological history and clinical findings are key to the correct diagnosis, but if these data are not available due to atypical clinical findings, botulism identification is challenging.

In our clinical case, a 31-year-old man was admitted to the hospital with double vision, impaired eye movements, and difficulty swallowing rapidly developing for 2 days. Ocular motility dysfunction included disturbed conjugate eye movements. In young patients, this is most often caused by demyelinating disease with medial (posterior) longitudinal fasciculus damage and symmetrical bilateral ptosis. The patient denied eating foods that could cause botulism and did not have any gastrointestinal symptoms. Differential diagnoses included demyelinating disease onset and Miller–Fisher syndrome. The next morning, completely identical clinical signs appeared in the patient's mother who had eaten canned mushrooms, so botulism was suspected. Over the next few hours, despite the administration of anti-botulinum serum, acute respiratory failure developed, and the patient was placed on a ventilator for 28 days. The patient and his mother were discharged in a satisfactory condition, and their symptoms completely resolved within a few months. The diagnosis of botulism was confirmed by toxicological examination.

Keywords: botulism; myasthenia gravis; bulbar syndrome; internuclear ophthalmoplegia; ptosis; Miller–Fisher syndrome

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients.

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

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

For correspondence: 83A Prospekt Pobedy avenue, Kazan, 420140, Russia. Republican Clinical Infectious Hospital named by Professor A.F. Agafonov. E-mail: engine90@bk.ru. Kazantsev A.Yu.

For citation: Kazantsev A.Yu., Nikolaeva I.V., Khafizova I.F., Fatkullin B.Sh., Sozinova Ju.M. Clinical case of atypical botulism with pseudointernuclear ophthalmoplegia syndrome. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):103–108.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.998>

Received 29.05.2023 / Accepted 13.06.2023 / Published 30.09.2024

Введение

Ботулизм является тяжёлым жизнеугрожающим заболеванием, при котором неврологическая патология составляет ядро клинической картины, в связи с чем пациенты часто обращаются или направляются именно к врачу-неврологу. В классических случаях заболевание диагностируется исходя из эпидемиологического анамнеза и характерной клинической картины.

Пищевой ботулизм составляет более 99% всех случаев ботулизма¹. Обычно пациенты употребляют в пищу консервированные продукты домашнего приготовления, такие как грибные, мясные, рыбные, овощные консервы. Субстратом для развития заболевания в таких случаях являются токсины бактерии *Clostridium botulinum*, для

которой были созданы подходящие условия для размножения в анаэробной среде. Сама бактерия попадает в заражённые продукты вследствие их плохой обработки, при этом ботулинический токсин не имеет запаха, цвета и вкуса, ввиду чего его бывает невозможно идентифицировать, особенно в случае отсутствия бомбажа консервированного продукта [1]. Существует несколько видов ботулинических токсинов: наиболее патогенны для людей и чаще всего встречаются серотипы А, В, Е, реже – токсин типа F [1, 2]. Описаны редкие случаи ботулизма, связанные с бактериальной колонизацией раны (раневой ботулизм) или кишечника (детский ботулизм и ботулизм кишечной колонизации у взрослых), а также с использованием высококонцентрированных косметических или терапевтических инъекций токсина (ятрогенный ботулизм) [2].

Клиническая картина ботулизма в типичных случаях представлена сочетанием гастроинтестинального и паралити-

¹ Ботулизм у детей: клинические рекомендации (утв. Минздравом РФ в 2021 г.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/697_1 (дата обращения: 28.07.2024).

ческого синдромов. Инкубационный период составляет от 2–4 ч до 2–3 сут, редко до 5 сут [2]. Гастроинтестинальный синдром часто является начальным синдромом и характеризуется тошнотой, рвотой, болью и/или вздутием в животе, реже встречается диарея без профузного характера. Паралитический синдром представлен неврологической симптоматикой с поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры. Можно выделить следующие неврологические проявления ботулизма [2–4]:

- синдром внутренней и наружной офтальмоплегии – мидриаз со снижением/отсутствием фотореакций, паралич аккомодации с ощущением «тумана перед глазами», птоз, косоглазие, диплопия, нистагм;
- бульбарный синдром – дисфагия, дизартрия, дисфония, назолалия, возможно также поражение подъязычного нерва;
- поражения других черепных нервов – парез мимической мускулатуры, синдром «свисающей головы» вследствие поражения добавочного нерва;
- тетра- или парапарез – слабость или утомляемость в конечностях, синдром патологической мышечной утомляемости, гипо- или арефлексия сухожильных рефлексов, мышечная гипотония;
- парез дыхательной мускулатуры с развитием острой дыхательной недостаточности;
- вегетативные симптомы: сухость во рту, затруднения мочеиспускания, запоры, отсутствие перистальтики кишечника, нарушения ритма сердца (чаще всего синусовая тахикардия), колебания артериального давления.

При оценке неврологического статуса чрезвычайно важными пунктами являются:

- а) симметричность симптоматики;
- б) сохранность сознания при отсутствии нарушения витальных функций;
- в) сочетанное поражение скелетной мускулатуры и вегетативной парасимпатической системы, в основе которого лежит блокада ацетилхолиновой передачи.

Диагноз подтверждается проведением биологической пробы на белых мышцах, которых заражают сывороткой, экстрактами испражнений больного или подозрительными пищевыми продуктами. Помимо факта обнаружения ботулотоксина, проба позволяет определить тип токсина [2, 5].

Чрезвычайно важным пунктом является скорость принятия решения и максимально возможный быстрый старт противоботулинической терапии (до получения результатов биологической пробы), поскольку промедление или ошибочный диагноз могут стать причиной длительной терапии в условиях реанимационного отделения и/или летального исхода. Противоботулиническая сыворотка, используемая в России, содержит анатоксины против основных видов токсинов, вызывающих заболевание, – А, В и Е. Ботулизм, обусловленный токсином F, встречается крайне редко, против него не существует анатоксина в стандартных отечественных сыворотках, что может негативно сказываться на прогнозе заболевания [2]. Авторами данной статьи ранее приведено клиническое наблюдение тяжёлого ботулизма типа F с неблагоприятным исходом заболевания [6].

Диагностика ботулизма представляет значительные трудности, в том числе ввиду редкости заболевания, особенно в больших городах, где промышленное производство овощей и солений практически полностью вытеснило домашнее изготовление. Однако, даже имея настороженность на это заболевание, врач может ошибаться при постановке диагноза в случае атипичной клинической картины ботулизма. Представленное ниже клиническое наблюдение полностью иллюстрирует данный тезис.

Клиническое наблюдение

Мужчина, 31 год, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на нарушение глотания, двоение в глазах, шаткость при ходьбе, диффузную головную боль интенсивностью 7–8 баллов по визуальной аналоговой шкале. Считал себя больным в течение 24 ч. Накануне утром появились головная боль, нарушение зрения и шаткость при ходьбе. В день поступления отметил ухудшение состояния – развилось нарушение глотания, ухудшились зрение и шаткость, ввиду чего была вызвана скорая помощь. Пациент отрицал боли в животе, тошноту/рвоту и сухость во рту. При многократном опросе разными врачами категорически отрицал употребление в пищу консервированных продуктов, грибов, солений или рыбы. Все члены семьи были здоровы.

Неврологический статус: сознание ясное, ориентирован, адекватен. Пациент был астенизирован, истощался при осмотре. Визуально ось стояния глазных яблок не была нарушена, но пациент отмечал «расплывчатость» предметов во всех направлениях, называя это двоением. Ограничения объёма движений глазных яблок не зарегистрированы. Выявлялось нарушение сочетанных движений глазных яблок с диплопией – при оценке зрения в горизонтальной плоскости наблюдалась несимметричность и асинхронность движения глазных яблок в обоих направлениях: глаз, направляющийся к медиальному углу глаза (приведение), «отставал» от глаза, идущего к латеральному углу (отведение). При взгляде вверх наблюдался вертикальный нистагм, «затухающий» при фиксации зрения. Оценка конвергенции выявляла замедленность и ограничение приводящих движений глазных яблок. При этом нарушения фотореакций, аккомодации, мидриаза не отмечалось. Регистрировался лёгкий двусторонний птоз до верхнего края зрачка. Присутствовала также бульбарная симптоматика: дисфагия, лёгкая дисфония и дизартрия, однако нёбные и глоточные рефлексы были обычной живости, мягкое нёбо симметричное и подвижное. Присутствовали нарушения, расценённые как мозжечковые знаки: походка с широкой базой опоры, неустойчивость в позе Ромберга, диффузное снижение мышечного тонуса. В пальце-носовой пробе наблюдался тремор, сохраняющийся постурально. Сухожильные рефлексы были резко снижены. Вся симптоматика носила симметричный характер. Парезы, чувствительные нарушения, менингеальные знаки, дыхательная недостаточность отсутствовали.

Учитывая наличие стволовой очаговой симптоматики, в особенности синдрома межъядерной офтальмоплегии (МОП) и вертикального нистагма, отсутствие эпидемиологического анамнеза, гастроэнтерического синдрома,

сохранность фотореакций, заподозрено демиелинизирующее заболевание головного мозга. С целью дифференциальной диагностики была запланирована магнитно-резонансная томография головного мозга с дальнейшим решением вопроса о диагнозе на следующий день. Острота возникновения симптомов, сочетание нарушений движений глазных яблок, атаксии и резкого снижения сухожильных рефлексов позволили предположить также синдром Миллера–Фишера. Пациент был направлен в отделение неотложной неврологии.

Утром следующего дня в клинику поступила 49-летняя мать пациента со схожими симптомами, употреблявшая в пищу консервированные в домашних условиях грибы. Диагноз «ботулизм пищевой» стал очевиден, ввиду чего пациент был перенаправлен в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Казани вместе с матерью. Была немедленно инициирована терапия ботулизма: промывание желудка, очистительная клизма, введение поливалентной противоботулинической сыворотки. В тот же день у обоих пациентов усугубились бульбарные нарушения, присоединилась слабость мышц шеи и развилась острая дыхательная недостаточность, что потребовало перевода на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). Лишь к концу 3-х суток после дебюта заболевания у пациента развился характерный для ботулизма мидриаз с отсутствием фотореакций – отсроченное угнетение фотореакций. При этом ограничение движений глазных яблок оставалось, без отрицательной динамики.

Биологическая проба на белых мышцах подтвердила ботулизм и выявила токсин типа А у обоих пациентов. В дальнейшем, ввиду длительной ИВЛ, обоим пациентам была выполнена трахеостомия, проводились мероприятия по поддержанию витальных функций. Длительность ИВЛ составила 29 дней у самого пациента и 31 день у его матери. Оба пациента были выписаны домой в удовлетворительном состоянии с регрессом всех неврологических симптомов в течение последующих нескольких месяцев. Нарушения движения глазных яблок пациента полностью восстановились.

Лишь перед выпиской на амбулаторный этап пациент отметил, что «возможно, он попробовал минимальное количество приготовленных матерью грибов».

Обсуждение

Согласно данным Роспотребнадзора, в 2021 г. от ботулизма пострадало 148 человек, из них 22 (14,9%) случая были с летальным исходом². Не исключается, что существенная часть летальных исходов была связана с несвоевременной диагностикой заболевания. В научной литературе подчёркивается высокий процент ошибок при диагностике ботулизма. В крупном обзоре, включавшем анализ диагностики ботулизма у 332 пациентов, проведённом в США, в 83% случаях при первичном обращении к врачу выставлялся альтернативный диагноз, чаще всего миа-

стения гравис или синдром Гиена–Барре [2]. Пациентам с ботулизмом выставляются также диагнозы инсульта, синдрома Ламберта–Итона, менингита, энцефалита, функциональных заболеваний [2, 7]. В атипичных случаях заподозрить ботулизм становится ещё сложнее, что демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Диагностика данного случая при первичном обращении была затруднительна в связи с отсутствием эпидемиологического анамнеза, характерного для данного заболевания. Именно употребление пациентом в пищу консервированных продуктов чаще всего заставляет врача заподозрить ботулизм. Однако отсутствие эпидемиологического анамнеза не исключает ботулизм, поскольку пациент может не знать об употреблении в пищу заражённых продуктов или не вспомнить об этом (как наш пациент). Кроме того, помимо пищевого ботулизма, встречается раневая ботулизм, ботулизм детского возраста, при которых пищевой анамнез отсутствует. В 1–4% случаев эпидемиологические данные вообще отсутствуют, диагностируется «ботулизм неизвестной этиологии» [8]. Ещё одним важным пунктом эпидемиологического анамнеза является возможность одновременного заболевания нескольких лиц, что имело место в нашем наблюдении, но наши пациенты заболели с интервалом около 2 сут. Известно «гнездовое» распределение токсина в употребляемом продукте, при котором весь токсин может сосредоточиться в минимальном количестве заражённого продукта, ввиду чего может заболеть только один человек, несмотря на коллективное употребление одних продуктов [9].

У нашего пациента в дебюте заболевания отсутствовал гастроэнтерический синдром. При пищевом ботулизме симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта характерны, но отнюдь не обязательны. Отсутствие гастроэнтерического синдрома может быть в более чем 50% случаев [2]. Так, рвоту отмечают только 50% пациентов, а боль в животе – только 25% [2]. Известно, что рвота является защитной реакцией организма в случаях отравления любыми видами токсинов. Отсутствие рвоты у наших пациентов, возможно, способствовало полному всасыванию токсина из желудочно-кишечного тракта и более тяжёлому течению заболевания.

Нехарактерным было также отсутствие симптоматики со стороны вегетативной нервной системы. Ацетилхолин является основным медиатором не только в нервно-мышечной передаче, но и в постганглионарных парасимпатических нервных окончаниях и нервных ганглиях. Поэтому снижение или отсутствие фотореакций, мидриаз, запоры, угнетение перистальтики кишечника, нарушение мочеиспускания можно ожидать при ботулизме. Наиболее часто из вышеперечисленных симптомов встречается мидриаз, который входит в клинические критерии постановки диагноза [10]. Однако встречаемость вегетативных симптомов на ранних стадиях не превышает 50%, а распространённость мидриаза составляет лишь 37% [2]. Данный клинический случай демонстрирует, что внутренняя офтальмоплегия может развиваться отсроченно, поскольку у обсуждаемого пациента мидриаз и угнетение фото-

² Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О профилактике ботулизма. URL: https://www.rosпотребнадzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=22031 (дата обращения: 28.07.2024).

реакций возникли только спустя 72 ч после дебюта ботулизма, когда пациент уже был на ИВЛ.

Наиболее интересный пункт в нашем наблюдении — это характер глазодвигательных нарушений, а также вертикальный нистагм, что в подавляющем большинстве случаев ассоциировано с поражением центральных стволовых структур. Известно, что анатомический субстрат для развития синдрома МОП — это одно- или двустороннее поражение медиального продольного пучка ствола мозга. Клиническая картина МОП состоит из замедления, ограничения или невозможности приведения одного глаза в сочетании с нистагмом другого отводящего глаза. В случае односторонней МОП очаг находится ипсилатерально с глазом со слабостью приведения [11]. Офтальмопарез при МОП носит скрытый характер и незаметен при быстром и нефиксированном взоре, и только при медленных следящих движениях глаз выявляется парез в мышцах одного глаза. Именно поэтому у пациентов не наблюдается явное косоглазие [12]. Приведение при конвергенции сохраняется у большинства пациентов. И это может помочь отличить МОП от частичного паралича медиальной прямой мышцы. Нарушение конвергенции при МОП может наблюдаться только в случае формирования очага в медиальном продольном пучке на уровне комплекса ядер глазодвигательного нерва, так как здесь проходят пути, образующие рефлекс ближнего зрения [13–15]. Часто МОП сопровождается монокулярным нистагмом в отводимом глазу. Одна из гипотез, объясняющая абдукционный нистагм, связана с адаптационной реакцией на преодоление слабости контралатеральной медиальной прямой мышцы (закон Геринга). Поскольку медиальный продольный пучок содержит пути, участвующие в регуляции вертикальных движений глаз, у пациентов с МОП часто наблюдаются нарушения вертикальных движений глаз, в том числе в форме вертикального нистагма [13, 16]. Причиной развития МОП у лиц молодого возраста чаще всего является рассеянный склероз [17, 18].

У нашего пациента наблюдалось нарушение плавности слежения глазных яблок в форме замедления приведения и асинхронности движения глаз, что придавало схо-

жесть с МОП у пациентов с демиелинизирующей патологией. Однако нужно отметить, что имелись противоречия в клинической картине глазодвигательных нарушений: отсутствовал нистагм в отводимом глазу, была нарушена способность к конвергенции, присутствовал двусторонний симметричный птоз, вертикальный нистагм носил «затухающий» характер. Перечисленное давало подсказку о периферическом поражении и наличии слабости наружных глазных мышц. Таким образом, у пациента имела псевдомежъядерная офтальмоплегия.

В литературе описаны единичные случаи псевдомежъядерной офтальмоплегии при миастении, а также при синдроме Миллера–Фишера [19–21]. Нистагм и нарушение сочетанных движений глазных яблок при ботулизме можно объяснить слабостью глазных мышц вследствие блока нервно-мышечной передачи ботулотоксином. «Затухающий» характер нистагма с большой вероятностью был связан со слабостью верхних прямых мышц. Несомненно, диагностика замедлило и вводило в заблуждение отсроченное развитие паралича внутренних, гладкомышечных структур глаза [21]. Ранее в литературе синдром псевдомежъядерной офтальмоплегии при ботулизме не был описан.

Заключение

При развитии острой симметричной глазодвигательной и/или бульбарной симптоматики в диагностический поиск необходимо включать диагноз «ботулизм». В сомнительных случаях рекомендуется применение немедленной терапии противоботулинической сывороткой. Отсутствие эпидемиологического анамнеза, гастроэнтерического синдрома, вегетативной патологии не исключает ботулизм. При ботулизме возможно отсроченное развитие нарушения зрачковых реакций и может наблюдаться клиническая картина псевдомежъядерной офтальмоплегии. Однако тонкая оценка симптомов позволяет заподозрить периферическую слабость глазных мышц, а именно: нарушение конвергенции, затухающий характер нистагма, сочетание птоза и ограничения объема глазодвижений.

Список источников / References

1. Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Давыдов А.В. и др. Случай тяжелого течения ботулизма: 127 дней искусственной вентиляции легких. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;18(6):49–57. DOI: 10.17816/EID40793
2. Rao A.K., Sobel J., Chatham-Stephens K., Luquez C. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. *MMWR Recomm. Rep.* 2021;70(2):1–30. DOI: 10.15585/mmwr.r7002a1
3. Rowlands R.E.G., Ristori C.A., Lopes G.I.S.L. et al. Botulism in Brazil, 2000–2008: epidemiology, clinical findings and laboratorial diagnosis. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 2010;52(4):183–186. DOI: 10.1590/s0036-46652010000400003
4. Lonati D., Schicchi A., Crevani M. et al. Foodborne botulism: clinical diagnosis and medical treatment. *Toxins (Basel)*. 2020;12(8):509. DOI: 10.3390/toxins12080509
5. Maslanka S.E., Solomon H.M., Sharma S., Johnson E.A. Chapter 32. Clostridium botulinum and its toxins. In: *Compendium of methods for the microbiological examination of foods*. Washington; 2013.
6. Николаева И.В., Гилмуллина Ф.С., Казанцев А.Ю., Фаткуллин Б.Ш. Случай пищевого ботулизма типа F. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2022;27(6):360–367. DOI: 10.17816/EID120021
7. Nikolaeva I.V., Gilmullina F.S., Kazantsev A.Yu., Fatkulinn B.Sh. A case of foodborne botulism type F. *Epidemiology and infectious diseases*. 2022;27(6):360–367. DOI: 10.17816/EID120021
8. Jeremy S., Agam K. R. Making the best of the evidence: toward national clinical guidelines for botulism. *Clin. Infect. Dis.* 66(suppl_1):S1–S3. DOI: 10.1093/cid/cix829
9. Jeffery I.A., Karim S. Botulism. Treasure Island; 2023.
10. Espelund M., Klaveness D. Botulism outbreaks in natural environments — an update. *Front. Microbiol.* 2014;5:287. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00287
11. Rao A.K., Lin N.H., Griese S.E. et al. Clinical criteria to trigger suspicion for botulism: an evidence-based tool to facilitate timely recognition of suspected cases during sporadic events and outbreaks. *Clin. Infect. Dis.* 2017;66(suppl_1):S38–S42. DOI: 10.1093/cid/cix814
12. Karatas M. Internuclear and supranuclear disorders of eye movements: clinical features and causes. *Eur. J. Neurol.* 2009;16(12):1265–1277. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02779.x

12. Попелянский Я.Ю. Глазодвижения и взор (паралич, акинез, насильственность). М.; 2004.
Popelyansky Ya.Yu. Eye movements and gaze (paralysis, akinesis, violence). Moscow; 2004. (In Russ.)
13. Breen L.A. Gaze abnormalities. In: Walsh T.J. (ed.) Neuroophthalmology: clinical signs and symptoms. Philadelphia; 1992.
14. Walsh F.B., Hoyt W.F., Miller N.R. Walsh and Hoyts clinical neuro-ophthalmology: the essentials. Philadelphia; 2015.
15. Thomke F., Hopf H.C. Abduction paresis with rostral pontine and/or mesencephalic lesions: pseudoabducens palsy and its relation to the so-called posterior internuclear ophthalmoplegia of Lutz. *BMC Neurol.* 2001;1:4. DOI: 10.1186/1471-2377-1-4
16. Pierrot-Deseilligny C. The control of gaze (3). Neurological defects. *Med. Sci. (Paris).* 2004;20(3):357–362. DOI: 10.1051/medsci/2004203357
17. Матвеева Т.В. Пропедевтика и семиотика поражений нервной системы в вопросах и ответах. Казань; 2008.

- Matveeva T.V. Propaedeutics and semiotics of lesions of the nervous system in questions and answers. Kazan; 2008. (In Russ.)
18. Ключников С.А., Азиатская Г.А. Глазодвигательные расстройства в практике невролога. *Нервные болезни.* 2015;(4):41–47.
Klyushnikov S.A., Aziatskaya G.A. Oculomotor disorders in the practice of a neurologist. *Nervous diseases.* 2015;(4):41–47.
19. Nair A.G., Patil-Chhablani P., Venkatramani D.V., Gandhi R.A. Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian J. Ophthalmol.* 2014;62(10):985–991. DOI: 10.4103/0301-4738.145987
20. Nijssse B., Bettink M.W., Neuteboom R.F. Pseudointernuclear ophthalmoplegia as a presenting feature of ocular myasthenia gravis. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013203234. DOI: 10.1136/bcr-2013-203234
21. McClard C.K., Lyons L.J., Yalamanchili S. Bilateral pseudo-internuclear ophthalmoplegia in a patient with myasthenia gravis. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2018;12:76–78. DOI: 10.1016/j.ajoc.2018.09.008

Информация об авторах

Казанцев Александр Юрьевич – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия; врач-невролог Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова; врач-невролог Научно-исследовательского медицинского комплекса «Нейроклиника профессора Якупова», Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9800-9940>

Николаева Ирина Вендиктовна – д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных заболеваний Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0104-5895>

Хафизова Ирина Фаритовна – канд. мед. наук, доцент каф. неврологии с курсами психиатрии клинической психологии и медицинской генетики Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия; врач-невролог и руководитель миастенического центра Научно-исследовательского медицинского комплекса «Нейроклиника профессора Якупова», Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2561-7456>

Фаткуллин Булат Шамильевич – канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова, Казань, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-3505-2166>

Созинова Юлия Михайловна – канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова, Казань, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-0126-8808>

Вклад авторов: *Казанцев А.Ю.* – сбор и интерпретация данных, анализ данных, написание текста статьи; *Николаева И.В.* – анализ данных, написание текста статьи, обоснование и окончательное утверждение рукописи для публикации; *Хафизова И.Ф.* – написание текста статьи, анализ данных, обоснование и окончательное утверждение рукописи для публикации; *Фаткуллин Б.Ш., Созинова Ю.М.* – анализ литературы, написание текста статьи.

Information about the authors

Alexander Yu. Kazantsev – Cand. Sci. (Med.), neurologist, Department of neurology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; neurologist, Republican Clinical Infectious Hospital named by Professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia; neurologist, Clinical center “Neuroclinic of Professor Yakupov”, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9800-9940>

Irina V. Nikolaeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of infectious diseases, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0104-5895>

Irina F. Khafizova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology with courses in psychiatry, clinical psychology and medical genetics, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; neurologist, Head, Myasthenic Center, Clinical center “Neuroclinic of Professor Yakupov”, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2561-7456>

Bulat Sh. Fatkullin – Cand. Sci. (Med.), Head, Department of intensive care unit No. 1, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-3505-2166>

Julia M. Sozinova – Cand. Sci. (Med.), Chief, Medical Department, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-0126-8808>

Author contribution: *Kazantsev A.Yu.* – data collection and interpretation, data analysis, writing the text of the article; *Nikolaeva I.V.* – data analysis, writing the text of the article, justification and final approval of the manuscript for publication; *Khafizova I.F.* – writing the text of the article, data analysis, justification and final approval of the manuscript for publication; *Fatkullin B.Sh.* – analysis of literature and writing the text of the article; *Sozinova Ju.M.* – analysis of literature and writing the text of the article.



Атипичное клиническое проявление дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли

В.С. Халилов^{1, 2}, А.Н. Кисляков³, Н.А. Медведева^{1, 4}, Н.С. Серова⁴

¹Федеральный научно-клинический центр детей и подростков, Москва, Россия;

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

³Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия;

⁴Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация

Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) – доброкачественное глионейрональное новообразование, как правило, встречающееся у детей и подростков, в подавляющем большинстве случаев ассоциированное с фармакорезистентной эпилепсией. Обычно эпилептические приступы являются основным и в большинстве случаев единственным клиническим проявлением ДНЭО. Несмотря на то что ДНЭО – доброкачественная, биологически стабильная опухоль с единичными упоминаниями о случаях малигнизации, она является одной из наиболее частых причин хирургического лечения эпилепсии. Эпилептогенный потенциал этой опухоли настолько высок, что ДНЭО, наряду с ганглиоглиомой, получили неофициальный термин «эпилептомы» и с большим отрывом лидируют в группе опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с длительным течением эпилепсии. Есть мнение, что такая эпилептогенность обусловлена локализацией опухоли в неокортексе и частой ассоциацией её с фокальными кортикальными дисплазиями. Нами обнаружены единичные упоминания о ДНЭО, не ассоциированных с эпилепсией.

В статье представлен опыт комплексной междисциплинарной диагностики ДНЭО у ребёнка без эпилепсии, который обратился с жалобами на частые приступы головной боли. В ходе комплексного обследования при магнитно-резонансной томографии головного мозга был обнаружен кортикально-субкортикальный патологический субстрат в левой височной доле, имеющий радиологические признаки ДНЭО. При видео-ЭЭГ-мониторинге ночного сна не было зарегистрировано эпилептиформных знаков. В анамнезе не отмечалось эпилептических приступов или иных пароксизмов. При повторной магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружено увеличение размеров патологического субстрата, что послужило поводом для хирургического лечения. Патоморфологическое исследование выявило микроскопические признаки ДНЭО. Этот случай отсутствия эпилепсии у ребёнка с кортикальной ДНЭО в коре височной доли позволяет предположить, что спектр её клинических проявлений и течения раскрыт не полностью и требует дальнейшего всестороннего изучения.

Ключевые слова: дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль; глионейрональные опухоли; пациент без эпилепсии; нейровизуализация эпилепсии

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациента.

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: 115409, Москва, ул. Москворечье, д. 20. Федеральный научно-клинический центр детей и подростков. E-mail: khalilov.mrgi@gmail.com. Халилов В.С.

Для цитирования: Халилов В.С., Кисляков А.Н., Медведева Н.А., Серова Н.С.. Атипичное клиническое проявление дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):109–115.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1126>

Поступила 15.05.2024 / Принята в печать 03.06.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Atypical Presentation of Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor

Varis S. Khalilov^{1, 2}, Alexey N. Kislyakov³, Natalia A. Medvedeva^{1, 4}, Natalia S. Serova⁴

¹Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Morozov Children Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET) is a benign glioneuronal neoplasm, usually found in children and adolescents, in the vast majority of cases associated with drug-resistant epilepsy. Typically, epileptic seizures are the main, and in most cases, their only clinical manifestation. Although DNET is a benign, biologically stable tumor with few reports of malignancy, it is one of the most common reasons for epileptic surgery. The epileptogenic potential of this tumor is so high that DNETs, along with ganglioglioma, have received the informal term “epileptomas” and are by far the leaders in the group of low-grade tumors associated with long-term epilepsy-associated tumors (LEAT). It is believed that this epileptogenicity is due to localization in the neocortex and frequent association with focal cortical dysplasias (FCD). In the world literature, there are only a few mentions of DNETs not associated with epilepsy. The article presents the experience of complex, interdisciplinary diagnosis of DNET in a child without epilepsy who complained of frequent headaches. During a comprehensive MRI examination, a cortical-subcortical pathological substrate was discovered in the left temporal lobe with radiological signs of DNET. During video-EEG monitoring of night sleep, no epileptiform signs were recorded. There was no history of epileptic seizures or other paroxysms. A control MRI revealed a slight increase in the size of the pathological substrate, which was the reason for surgical treatment. Pathological examination revealed microscopic features of DNET. This case of absence of epilepsy in a child with cortical DNET in the temporal lobe cortex suggests that the spectrum of its clinical manifestations and biological behavior is not fully understood and requires further comprehensive study.

Keywords: DNET; glioneuronal tumors; patient without epilepsy; neuroimaging epilepsy.

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of legal representatives of the patients.

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: 20 Moskvorechye str., Moscow, 115409, Russia. Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents. E-mail: khalilov.mri@gmail.com. Khalilov V.S.

For citation: Khalilov V.S., Kislyakov A.N., Medvedeva N.A., Serova N.S. Atypical presentation of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2024;18(3):109–115.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1126>

Received 15.05.2024 / Accepted 03.06.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Впервые термин «дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль» (ДНЭО) в 1988 г. предложили С. Daumas-Duport и соавт., которые выделили группу опухолей с уникальными морфологическими особенностями, включающими кортикальную локализацию, многоузловую архитектуру, гетерогенный клеточный состав и наличие специфического глионейронального элемента [1]. На настоящий момент выделяют три формы ДНЭО: простую, сложную и неспецифическую; вне зависимости от такого полиморфизма, она относится к опухолям низкой степени злокачественности, с единичными упоминаниями о случаях анапластической трансформации [2, 3]. ДНЭО являются вторыми по распространённости опухолями, ассоциированными с хронической труднокурабельной эпилепсией и, наряду с ганглиоглиомами, входят в круг традиционных представителей группы опухолей низкой степени злокач-

ственности, ассоциированных с длительным течением эпилепсии (low-grade tumors associated with long-term epilepsy associated tumors, LEAT) [2, 4]. Для опухолей группы LEAT характерен набор общих клинико-патоморфологических и радиологических критериев: ассоциация с фармакорезистентной либо труднокурабельной эпилепсией, возраст дебюта до 20 лет, частая локализация в височной доле, отсутствие выраженного неврологического дефицита и крайне редкие случаи малигнизации [2, 3, 5]. Ганглиоглиомы и ДНЭО лидируют в группе LEAT с большим отрывом. Например, в одной из самых больших когорт пациентов, прошедших хирургическое лечение эпилепсии по поводу опухолей группы LEAT, они составляли более 70% всех новообразований [6]. Во множестве исследований эпилептогенность ДНЭО доходит до 100%, и они заслуженно получили неофициальное название «эпилептомы», применяемое специалистами, занимающимися изучением опухолей группы LEAT [7, 8].

В нашей статье описан случай обнаружения ДНЭО с атипичным клиническим течением у ребёнка, не страдающего эпилепсией, прошедшего хирургическое лечение по поводу опухоли.

Описание клинического случая

Пациент Г., 12 лет, обратился к неврологу с жалобами на периодически возникающую головную боль, беспокоящую его около года после полученной закрытой черепно-мозговой травмы, и нарушение речи, которое родители описывали как тихую нечленораздельную и возникающую при волнении. В рамках комплексного обследования, включающего проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ), у ребёнка был выявлен патологический субстрат в левой височно-теменной доле. Основываясь на радиологической картине и локализации, предположили наличие у пациента опухоли, предположительно ДНЭО, с дифференциальным диагнозом иной опухоли группы LEAT (рис. 1).

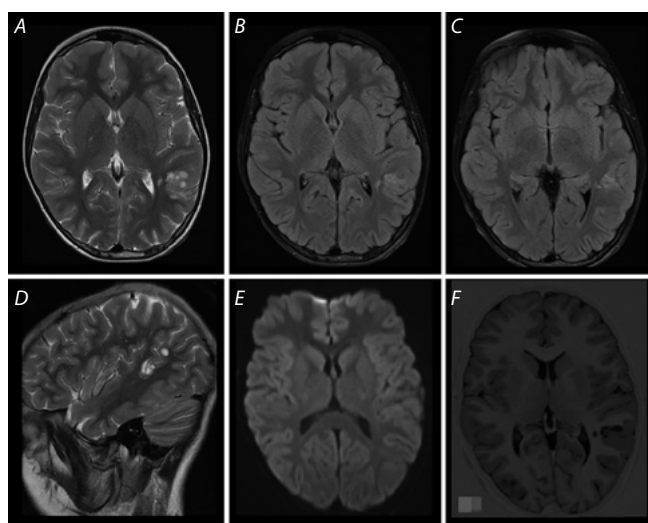


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента Г. при первом обследовании.

Дополнительное образование в заднелатеральных отделах левой височной доли с вовлечением теменной доли с характерной для ДНЭО мультикистозной структурой («soap-bubble pattern»), субкортикально/кортикальной локализацией и трансмантийным распространением в область заднего рога гомолатерального бокового желудочка (A, B, C). На сагиттальных срезах отчётливо определяется вовлечение теменной доли левого полушария (D). Образование не демонстрирует рестрикции диффузии и перифокальной реакции (E). На изображениях T1 SPC ISO с толщиной среза 1 мм отчётливо визуализируются мультикистозное строение образования и преимущественная локализация в кортикотомедулярной зоне (F).

Fig. 1. Brain MRI of patient G. at his first examination.

A lesion is seen in the posterolateral area of the left temporal lobe with involvement of the parietal lobe, with a multicystic structure («soap-bubble pattern») typical for DNET, with subcortical/cortical location and transmantle spread to the posterior horn of the homolateral lateral ventricle (A, B, C). On sagittal slices, involvement of the parietal lobe of the left hemisphere is clearly seen (D). The lesion does not demonstrate restricted diffusion or perifocal reaction (E). T1 SPC ISO images with a slice thickness of 1 mm clearly show the multicystic structure of the lesion and its predominant location in the corticomedullary area (F).

Учитывая жалобы пациента на эпизоды головной боли и полиморфизм возможных атипичных проявлений височной эпилепсии, было принято решение о консультации эпилептолога и проведении видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭЭГ) ночного сна. По результатам ВЭЭГ-мониторинга было сформировано следующее заключение: регистрируются медленные и диффузные биопотенциалы резидуально-органического характера с фокусом медленной патологической активности в левой лобно-центральной области в виде частых вспышек высокоамплитудного, пароксизмального тета-ритма. Четкой, локальной и межполушарной асимметрии не выявлено. Типичная эпилептическая активность не регистрируется. Толерантность к гипоксии сохранена. Кортикальный эпилептогенез соответствует возрасту.

При изучении неврологического статуса не было обнаружено изменений со стороны высших психических функций, в двигательной и чувствительной сфере, а также со стороны черепных нервов.

При сборе анамнестических данных пациент и родители не отмечали каких-либо заслуживающих внимания эпи-

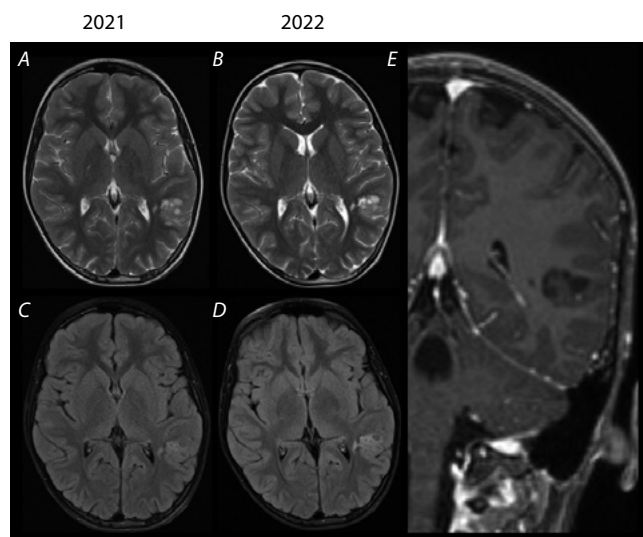


Рис. 2. Динамические МРТ головного мозга пациента Г. через 1 год.

При анализе изображений от 2021 и 2022 гг. определяются более высокие релаксационные характеристики образования в импульсных последовательностях T2 и FLAIR. Более отчётливая визуализация мультикистозной структуры и трансмантийного распространения в область заднего рога левого бокового желудочка. При ретроспективном сравнении явных признаков прогрессии размеров, присоединения перифокальной реакции и масс-эффекта не отмечается (A–D). При внутривенном введении магнитно-резонансного контрастного средства патологической аккумуляции контрастного вещества в структуре патологического субстрата не выявлено (E).

Fig. 2. Follow-up brain MRIs of patient G. 1 year later.

When images from 2021 and 2022 are compared, higher relaxation properties of the lesion are determined in the T2 and FLAIR MRI sequences. The multicystic structure and transmantle spread to the posterior horn of the left lateral ventricle are visualized more clearly. The retrospective comparison shows no signs of enlargement, perifocal reaction, or mass effect (A to D). No abnormal accumulation of an intravenous MRI contrast agent is seen in the structure of the lesion (E).

зодов потери сознания или судорог. При междисциплинарном обсуждении тактики ведения пациента с учётом выявленных изменений в левой височно-теменной доле, отсутствия эпилептических приступов, изменений в неврологическом статусе, результатов ВЭЭГ-мониторинга был выставлен диагноз «Нейроэпителиальная опухоль левой височной доли, предположительно ДНЭО» и рекомендовано динамическое наблюдение.

При контрольной МРТ через 1 год были выявлены неочевидные признаки биологической нестабильности патологического образования (рис. 2), в связи с чем нейрохирургами было принято решение об оперативном лечении.

Было проведено микрохирургическое удаление опухоли левой височной доли головного мозга слева под контролем нейрофизиологического мониторинга. По результатам патоморфологического исследования резецированной ткани выявлены микроскопические и иммуногистохимические признаки простой формы ДНЭО низкой степени

злокачественности (рис. 3). При детальном изучении резецированных фрагментов коры данных об ассоциации с фокальной кортикальной дисплазией (ФКД) не получено. Дополнительно проведено молекулярно-генетическое тестирование ткани опухоли методом FISH с ДНК-зондами, мутаций *BRAF V600E* и слияния *KIAA1549-BRAF* не выявлено.

Время постоперационного наблюдения пациента Г. на момент публикации составляет 11 мес; эпилептических приступов, патологических изменений в неврологическом статусе не отмечено.

Обсуждение

Основным, а во многих случаях и единственным клиническим проявлением ДНЭО являются эпилептические приступы, трудно поддающиеся коррекции с помощью противосудорожной терапии. До настоящего времени в общедоступной медицинской литературе описан

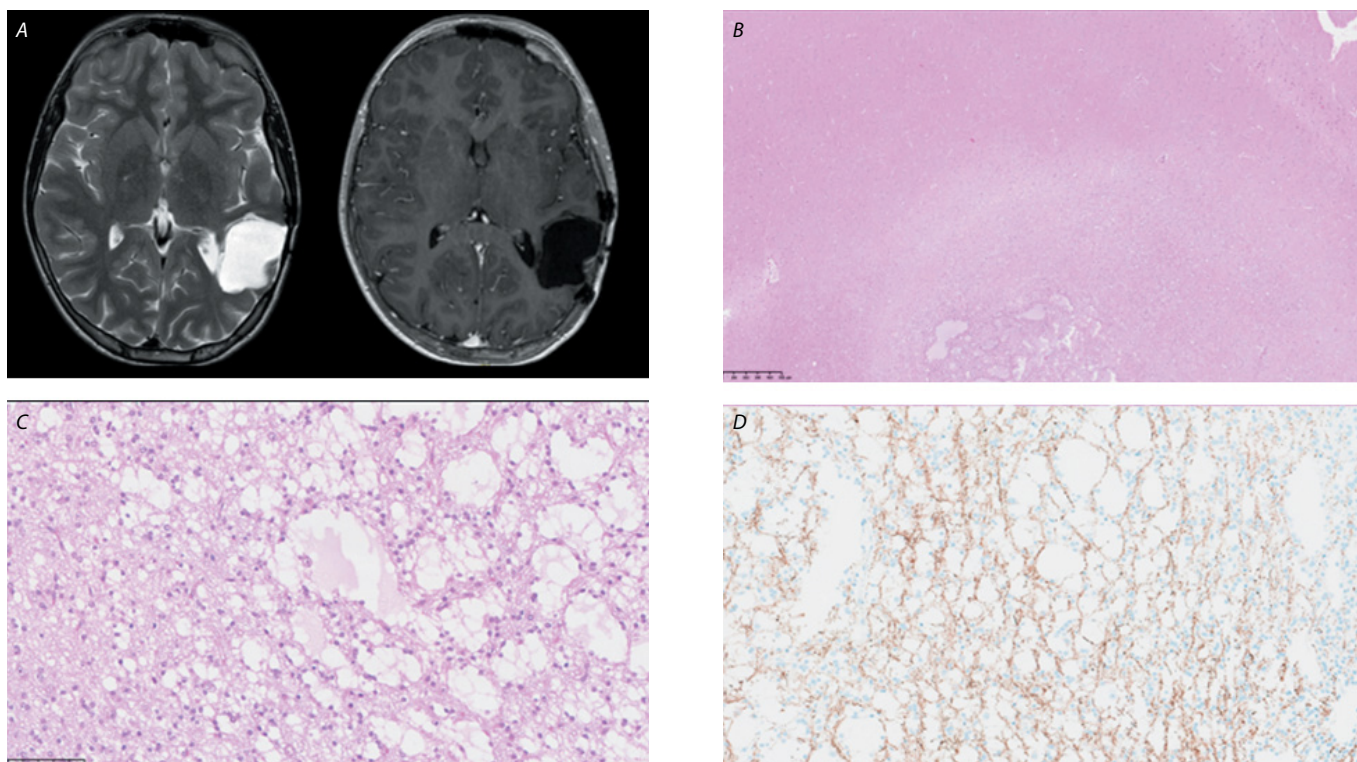


Рис. 3. Постоперационная МРТ пациента Г. и результаты патоморфологического исследования.

МРТ демонстрирует тотальное удаление опухоли левой височно-теменной области с трансмантальной дорожкой и соседней корой (А). На границе серого и белого вещества визуализируется опухолевая ткань, построенная из клеток, морфологически схожих с олигодендроцитами, которые формируют однонаправленные цепочки. Среди описанных цепочек наблюдаются микроцисты, заполненные мукоидным субстратом (В). В отдельных микроцистах встречаются расположенные в мукоидном материале нейроны («плавающие» нейроны) (С). Характерными для ДНЭО являются аксоны нейронов, формирующие параллельные тяжи, имеющие то же направление, что и колонны олигодендроглиальных клеток. Описанные структуры называются специфическими глионейрональными элементами, типичными для данной опухоли. Иммуноокрашивание с антителом к белку нейрофиламентов (D).

Fig. 3. Postoperative MRI and morphological findings of patient G.

MRI demonstrated total removal of the tumor from the left temporoparietal region with the transmantle track and adjacent cortex (A). At the border of the gray and white matter, tumor tissue was seen, which consisted of cells morphologically similar to oligodendrocytes, which formed unidirectional chains. Microcysts filled with mucoid substrate were observed in these chains (B). In individual microcysts, there were neurons located in the mucoid material ("floating" neurons) (C). In DNETs, neuronal axons form parallel cords that have the same direction as the columns of oligodendroglial cells. These structures are called specific glioneuronal elements, and they are typical for this tumor. Immunostaining with anti-neurofilament protein antibody (D).

единичный случай ДНЭО у взрослого пациента без приступов. Авторы связывали такое нетипичное поведение с отсутствием ФКД в перитуморальной коре [9]. Вместе с тем ассоциация с ФКД считается одним из основных, но далеко не единственным фактором высокой эпилептогенности ДНЭО [6, 10]. На сегодняшний день акцент сделан на трёх основных гипотезах, объясняющих происхождение эпилепсии при опухолях. Две из них (эпилептоцентрическая и опухолецентрическая) подчёркивают ключевую роль опухоли, а третья – роль обнаруживаемых в её ткани молекулярно-генетических aberrаций [3, 6, 11, 12].

Согласно эпилептоцентрическому подходу, изменения, приводящие к гипервозбудимости в перитуморальной коре, играют ключевую роль в возникновении эпилепсии. Это связано с метаболическими, морфологическими, нейротрансмиттерными и иммунологическими изменениями в опухолевой и перитуморальной ткани [11, 13]. Различные нарушения кортикального развития, особенно ФКД, часто обнаруживаются рядом с педиатрическими опухолями головного мозга, играя важную роль в развитии эпилепсии. Как правило, это ФКД I типа, которые сами по себе обладают высоким эпилептогенным потенциалом, а ассоциация с опухолью группы LEAT делает такой субстрат суперэпилептогенным. Анализ литературы говорит о широком диапазоне частоты обнаружения ассоциации нейроэпителиальных опухолей с ФКД – 20–80% [6, 10, 14]. У пациента Г. не было обнаружено нарушений архитектоники перитуморальной коры в материалах, предоставленных для патоморфологического исследования. И этот аргумент рассматривался нами как возможный фактор, повлиявший на отсутствие у пациента эпилепсии. Однако это не может считаться единственно верным предположением, потому что некоторые опухоли группы LEAT, ассоциированные с ФКД или иными кортикальными дизгенезиями, всё чаще обнаруживаются у пациентов, не страдающих эпилепсией [14, 15]. Поэтому вопрос о роли перитуморальной ФКД в развитии эпилептических приступов остаётся открытым, исследования в этой области должны быть продолжены.

Опухолецентрический подход заключается в том, что эпилептическая активность спровоцирована самой опухолью, возникает из-за её прямого механического воздействия. Масса опухоли и отёк вызывают повышение внутричерепного давления, что приводит к гипоперфузии мозга. Это способствует локальному разрушению ткани, ишемии, некрозу, формированию новых сосудов, вызывает микрогеморрагии и воспаление [11, 13]. В случае с пациентом Г. не было отмечено типичных признаков неопластического процесса, таких как масс-эффект, перифокальный отёк или неоваскуляризация. Разница релаксационных характеристик и более отчётливые границы кистозного компонента, без значительного увеличения размеров, которые были приняты специалистами за прогрессию, могут объясняться различными марками МР-сканеров, на которых были проведены динамические исследования.

Таким образом, обнаруженная у пациента опухоль была относительно биологически стабильна, что теоретически

могло повлиять на её эпилептогенность, исходя из опухолецентрической теории. Вместе с тем здесь надо обязательно отметить, что опухолецентрическая гипотеза была опробована на глиомах и более применима к высокоагрессивным формам этих опухолей, характеризующимся быстрым прогрессированием [6].

В литературе появляется всё больше сообщений о возможной связи определённых генетических мутаций, обнаруживаемых в опухолях, с возникновением эпилептических приступов. Новая классификация опухолей, введённая с 2021 г., учитывает не только гистологическую структуру, но и наличие конкретных генетических мутаций [16]. Исследования выявили несколько генетических факторов, связанных с развитием эпилепсии при опухолях головного мозга, таких как делеция *1p/19q* и мутации *IDH1/IDH2*. Они предполагают, что эти мутации могут влиять на баланс между торможением и возбуждением в мозге, вызывая эпилептические приступы [17, 18]. Однако традиционные опухоли группы LEAT не связаны с этими мутациями, что ставит под сомнение это предположение. Вероятнее всего, генетические изменения, ответственные за опухолевый эпилептогенез при опухолях группы LEAT, могут находиться в путях саркомы крысы, митогенактивируемой протеинкиназы (RAS/MAPK) и фосфоинозитид-3-киназы, протеинкиназы B, мишени рапамицина у млекопитающих (PIK3-AKT/mTOR) [19]. Например, мутации *FGFR1* и *BRAF V600E*, связанные с этими путями, обнаруживаются в ДНЭО [3, 16]. Есть публикации, в которых указывается, что обнаружение мутации *BRAF V600E* в ткани опухоли может коррелировать с худшим прогнозом постоперационного исхода эпилепсии и провоцировать рецидив неопластического процесса [20].

В нашем случае мы имели ограниченные возможности для проведения молекулярно-генетического тестирования ткани опухоли. В нашем распоряжении была возможность поиска мутаций *BRAF V600E* и слияния *KIAA1549-BRAF* методом FISH с ДНК-зондами, который не дал результатов. Мы не смогли провести поиск наиболее характерной для ДНЭО мутации *FGFR1*, однако мы не нашли в литературе данных о её участии в возникновении опухолевого эпилептогенеза, в отличие от *BRAF V600E* и слияния *KIAA1549-BRAF*.

Ещё одним возможным фактором отсутствия эпилепсии у пациента Г. мог быть юный возраст. Несмотря на то что более 90% пациентов с ДНЭО страдают эпилепсией в возрасте до 20 лет, появляются сообщения о случаях поздней манифестации приступов, связанных с этой опухолью [2, 21]. В одном из крупнейших исследований пациентов с ДНЭО средний возраст дебюта эпилепсии составил 14,6 года (от 3 мес до 54 лет), а возраст на момент операции – 30,5 года (6–65 лет) [22]. Если учесть, что возраст пациента Г. на момент операции составил 12 лет, то существует вероятность, что эпилепсия могла дебютировать в более позднем возрасте. Однако в другом исследовании, проведённом среди детей, средний возраст дебюта эпилептических приступов составил 8,1 года (от 2 мес до 14 лет), а возраст на момент операции – 12,4 года (3,25–18,5 года), что также ставит под сомнение такое предположение [23].

Хорошо известен полиморфизм клинических проявлений эпилепсии, особенно если её структурная основа локализуется в височной доле. Довольно часто симптомы отличаются от классических проявлений эпилепсии, что может быть неверно истолковано специалистами, не знакомыми с проблемой, и по этой причине пациенты могут не получать актуальных диагностических манипуляций и терапии. В случае с пациентом Г. было проведено комплексное обследование, где при ВЭЭГ-мониторинге не зарегистрировано типичной эпилептической активности в бодрствовании и во сне, а также при проведении функциональных проб. Родители и ребёнок наличие эпизодов судорожных приступов или иных пароксизмов в анамнезе не отмечали. В неврологическом статусе не было обнаружено патологической симптоматики, а основным клиническим проявлением были жалобы на

эпизоды головной боли. Это позволяет с определённой уверенностью говорить об отсутствии у пациента эпилепсии на момент хирургического лечения.

Заключение

Несмотря на то что эпилептические приступы – основной, а в некоторых случаях и единственный клинический симптом ДНЭО, справедливо относящий данное образование к неофициальному термину «эпилептома», возможно обнаружение этой опухоли у пациентов без приступов. Такое атипичное течение требует более детального изучения традиционных механизмов, которые индуцируют эпилептогенез, связанный с опухолями группы LEAT, и возможного участия в нём молекулярно-генетических aberrаций.

Список источников / References

1. Dumas-Duport C., Scheithauer B.W., Chodkiewicz J.P. et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery*. 1988;23(5):545–556. DOI: 10.1227/00006123-198811000-00002
2. Suh Yeon-Lim. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J. Pathol. Transl. Med.* 2015;49(6):438–449. DOI: 10.4132/jptm.2015.10.05
3. Xie M., Wang X., Duan Z., Luan G. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors: tumor spectrum and diagnosis based on genetic alterations. *Front. Neurosci.* 2023;16:1071314. DOI: 10.3389/fnins.2022.1071314
4. Luyken C., Blümcke I., Fimmers R. et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long term seizure and tumor outcome and neuro surgical aspects. *Epilepsia*. 2003;44(6):822–830. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.56102.x
5. Халилов В.С., Холин А.А., Кисляков А.Н. и др. Нейрорадиологические и патоморфологические особенности опухолей, ассоциированных с эпилепсией. *Лучевая диагностика и терапия*. 2021;12(2):7–21. DOI:10.22328/2079-5343-2021-12-2-7-21
6. Khalilov V.S., Kholin A.A., Kisyakov A.N. et al. Neuroradiological and pathomorphological features of epilepsy associated brain tumors. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2021;12(2):7–21. DOI:10.22328/2079-5343-2021-12-2-7-21
7. Slegers R.J., Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol. Commun.* 2020;8(1):27. DOI: 10.1186/s40478-020-00904-x
8. Blümcke I., Aronica E., Becker A. et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours – the 2016 WHO classification. *Nat. Rev. Neurol.* 2016. 12(12):732–740. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.173 sciub.se/10.1038/nrneurol.2016.173
9. Japp A., Gielen G.H., Becker A.J. Recent aspects of classification and epidemiology of epilepsy-associated tumors. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl. 9):5–11. DOI: 10.1111/epi.12436
10. Vivanco R.A., Aguirre A.S., Montero M. et al. Atypical presentation of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in an adult without epilepsy: a case report. *Int. J. Neurosci.* 2023;1–4. DOI: 10.1080/00207454.2023.2268269
11. Cossu M., Fuschillo D., Brameri M. et al. Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl. 9):115–122. DOI: 10.1111/epi.12455
12. Толстых Н.В., Гурчин А.Ф., Королева Н.Ю., Столяров И.Д. Современные представления о патогенезе опухоли-ассоциированной эпилепсии. *Медицинский академический журнал*. 2019;19(2):13–25. Tolstykh N.V., Gurchin A.F., Koroleva N.Yu., Stolyarov I.D. Modern conceptions about the pathogenesis of tumor-related epilepsy. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):13–25. DOI:10.17816/MAJ19213-25
13. Медведева Н.А., Халилов В.С., Кисляков А.Н. и др. Атипичные результаты МР-перфузии при диагностике опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгорочной эпилепсией. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2022;12(3):94–108.

14. Medvedeva N.A., Khalilov V.S., Kisyakov A.N. et al. Atypical results of MR-perfusion in the diagnosis of long-term epilepsy associated tumors. *REJR*. 2022;12(3):94–108. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-3-94-108
15. Sánchez Fernández I., Lodenkemper T. Seizures caused by brain tumors in children. *Seizure*. 2017;44:98–107. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.028
16. Халилов В.С., Кисляков А.Н., Холин А.А. и др. Верификация ганглиogliомы, ассоциированной с нейрональной гетеротопией, у взрослого пациента без эпилепсии с применением мультимодального подхода к визуализации. *Лучевая диагностика и терапия*. 2022;13(1):21–29. Khalilov V.S., Kisyakov A.N., Kholin A.A. et al. Multimodal neuroimaging verification of ganglioglioma associated with neuronal heterotopy in an adult patient without epilepsy. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022;13(1):21–29. DOI:10.22328/2079-5343-2022-13-1-21-29
17. MacLean M.A., Easton A.S., Pickett G.E. Focal cortical dysplasia type IIIb with oligodendroglioma in a seizure-free patient. *Can. J. Neurol. Sci.* 2018;45(3):360–362. DOI: 10.1017/cjn.2017.295
18. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro. Oncol.* 2021;23(8):1231–1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
19. de Jong J.M., Broekaart D.W.M., Bongaarts A. et al. Altered extracellular matrix as an alternative risk factor for epileptogenicity in brain tumors. *Bio-medicines*. 2022;10(10):2475. DOI: 10.3390/biomedicines10102475
20. Chen X., Pan C., Zhang P. et al. BRAF V600E mutation is a significant prognosticator of the tumour regrowth rate in brainstem gangliogliomas. *J. Clin. Neurosci.* 2017;46:50–57. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.09.014
21. Hoffmann L., Coras R., Kobow K. et al. Ganglioglioma with adverse clinical outcome and atypical histopathological features were defined by alterations in PTPN11/KRAS/NF1 and other RAS-/MAP-kinase pathway genes. *Acta Neuropathol.* 2023;145(6):815–827. DOI: 10.1007/s00401-023-02561-5
22. Prabowo A.S., van Thuijl H.F., Scheinin I. et al. Landscape of chromosomal copy number aberrations in gangliogliomas and dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2015;41(6):743–755. DOI: 10.1111/nan.12235
23. Burneo J.G., Tellez-Zenteno J., Steven D.A. et al. Adult-onset epilepsy associated with dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Seizure*. 2008;17(6):498–504. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.01.006
24. Thom M., Toma A., An Sh. et al. One hundred and one dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an adult epilepsy series with immunohistochemical, molecular genetic, and clinical correlations and a review of the literature. *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 2011;70(10):859–878. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182302475
25. Lee J., Lee B.L., Joo E.Y. et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in pediatric patients. *Brain Dev.* 2009;31(9):671–681. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.10.002

Информация об авторах

Халилов Варис Садрутдинович – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФНКЦ детей и подростков, Москва, Россия; докторант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5696-5029>

Кисляков Алексей Николаевич – зав. патолого-анатомическим отделением Морозовской ДГКБ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

Медведева Наталья Александровна – канд. мед. наук, доцент каф. лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; врач-рентгенолог отд. лучевой диагностики ФНКЦ детей и подростков, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2371-5661>

Серова Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор каф. лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7003-9387>

Вклад авторов: *Халилов В.С., Кисляков А.Н., Медведева Н.А.* – сбор и анализ материалов, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; *Серова Н.С.* – научное руководство исследованием, редактирование текста рукописи.

Information about the authors

Varis S. Khalilov – Cand. Sci. (Med), radiologist, Radiology department, Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow, Russia; doctoral student, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics named after Academician L.O. Badalyan, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5696-5029>

Alexey N. Kislyakov – Head, Pathology department, Morozov Children City Hospital, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

Natalia A. Medvedeva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of radiation diagnostics and radiation therapy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; radiologist, Radiology department, Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2371-5661>

Natalia S. Serova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of radiation diagnostics and radiation therapy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7003-9387>

Author contribution: *Khalilov V.S., Kislyakov A.N., Medvedeva N.A.* – collection and analysis of materials, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; *Serova N.S.* – scientific management of the research, editing the text of the manuscript.

НЕЙРОФОРУМ-2024 – ключевое событие в области неврологии и нейронаук



Дирекция Научного центра неврологии вручила благодарственные грамоты за вклад в организацию мероприятия.

На современной площадке Цифрового делового пространства 27–28 июня 2024 года состоялось одно из самых ожидаемых событий неврологического сообщества – НЕЙРОФОРУМ-2024. Мероприятие было организовано Научным центром неврологии – крупнейшим научно-исследовательским и клинично-диагностическим центром, Российской Академией наук и Министерством науки и образования Российской Федерации. Встреча прошла в очном формате с дополнительной онлайн-трансляцией.

Обращаясь к участникам, **Михаил Александрович Пирадов**, академик РАН, вице-президент РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», отметил, что мероприятие – одно из крупнейших событий, посвящённых празднованию 300-летия Российской академии наук: *«Программа НЕЙРОФОРУМА-2024 охватывает все области нейронаук, позволяющих изучать мозг человека: омиксные технологии, методы нейровизуализации, клеточной биологии, нейробиологии и другие достижения».*



Директор ФГБНУ НЦН, вице-президент РАН М.А. Пирадов на открытии НЕЙРОФОРУМА-2024.

Подтверждением этих слов явилась междисциплинарная программа НЕЙРОФОРУМА-2024, которая привлекла внимание специалистов различных направлений: неврологов, нейрохирургов, кардиологов, реаниматологов, терапевтов, врачей общей практики, рентгенологов, реабилитологов, генетиков и фармацевтов. Мероприятие посетили 2614 человек: 1120 очно и 1494 в онлайн-формате. Обширная география участников охватила 85 регионов Российской Федерации и 13 зарубежных стран (Австралия, Австрия, Азербайджан, Армения, Беларусь, Ирландия, Китай, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Таджикистан, Узбекистан и Украина). По словам **Сергея Николаевича Иллариошкина**, академика РАН, заместителя директора по научной работе, директора Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», такой высокий отклик вполне объясним: *«Врачи приезжают на НЕЙРОФОРУМ в надежде не просто услышать о препаратах и методах лечения, а узнать новости с самого переднего края нейронаук в мире».*



Академик РАН С.Н. Иллариошкин приветствует участников шахматного турнира.



Нейрохирург и композитор Д.В. Петросян исполняет соло на рояле во время премьеры «Tango Mental».

Насыщенная программа мероприятия подробно раскрыла ключевые вопросы и направления российской и мировой неврологической науки. Участникам были предложены 26 симпозиумов, наполненных актуальной научной и практической информацией. Знаниями о современных подходах к диагностике и лечению острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, эпилепсии и др. поделились 98 докладчиков. Лекторы обсудили возможности применения новых технологий в диагностике и нейрореабилитации, а также перспективы развития неврологии с учётом вызовов и проблем современности. Ярким дополнением научной программы стали Международная российско-китайская школа молодых учёных и мастер-класс по медицинскому праву. Кроме научно-образовательной части, для участников были организованы интерактивный музыкальный симпозиум, два шахматных турнира, интерактивная викторина «НЕЙРОБЛИЦ». Также на площадке НЕЙРОФОРУМА-2024 состоялась видеосессия с обсуждением 14 клинических случаев, представленных участниками.

Отличительной чертой форума остается его выраженная научно-практическая, а также «молодёжная» направлен-

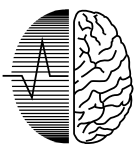
ность. Как заметила **Маринэ Мовсесовна Танашян**, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научный центр неврологии», «участники делятся не только научными достижениями, но и их клинической имплементацией. Участие молодых коллег – воспитание своего рода неврологического патриотизма. Это совершенно новый подход на общем фоне неврологической жизни».

На традиционном Конкурсе молодых учёных были представлены 12 устных докладов по клинической и фундаментальной неврологии и целая плеяда постерных докладов. Восемь победителей конкурса устных выступлений и 5 победителей постерных докладов получили в качестве награды денежные призы, а 10 участникам были вручены тревел-гранты для посещения образовательных мероприятий в Москве.

Двухдневную работу форума сопровождала выставка новых лекарственных препаратов и технологического оборудования от 23 компаний-экспонентов, где в большом количестве была представлена продукция отечественных производителей.

«НЕЙРОФОРУМ – это отражение деятельности Научного центра неврологии. Площадка мероприятия объединила не только клиницистов, но и учёных, которые занимаются фундаментальными нейронауками», – такое мнение выразила **Елена Владимировна Гнедовская**, доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-организационной работе, директор Института медицинского образования и профессионального развития ФГБНУ «Научный центр неврологии». Это значимо расширило возможности для профессионального и личного развития, новых знакомств и интересных встреч. Кроме того, участникам запомнились яркая праздничная атмосфера и тёплое дружеское общение с коллегами и единомышленниками.

Завершился НЕЙРОФОРУМ-2024 уникальным концертом классической музыки, где в том числе состоялась премьера написанного специально для мероприятия нейрохирургом Научного центра неврологии Давидом Петросяном произведения «Tango Mental» для квинтета, вызвавшего бурные аплодисменты зала.



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Рецензируемый научный медицинский журнал

Периодичность: 4 номера в год

ПОДПИСКА

В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ:

по телефону: **+7(495)409-83-39**, либо
через e-mail: **podpiska@eco-vector.com**

ЧЕРЕЗ ПОДПИСНОЕ АГЕНТСТВО:

«Пресса России»

объединенный каталог

Тел.: **+7 (495) 680-94-01**, доб. 192

E-mail: **astafeva@arzi.ru**

WEB: **www.pressa-rf.ru**

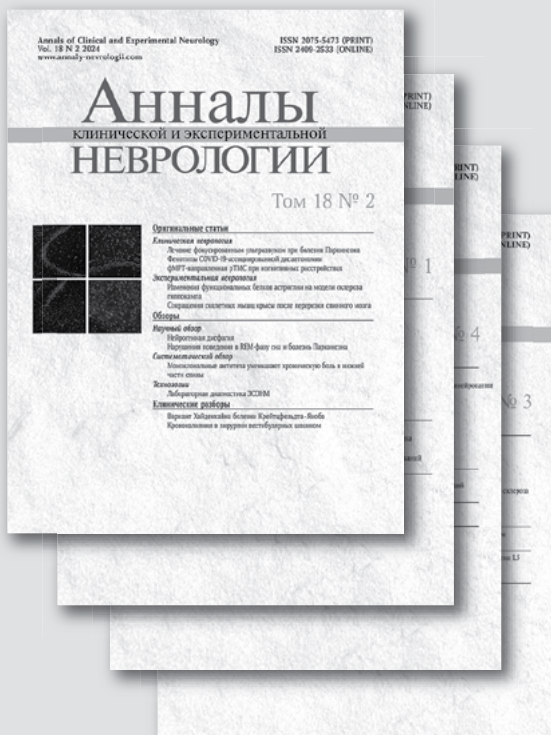
WEB: **www.akc.ru**

ООО «Урал-Пресс Подписка»

Тел.: **+7 (499) 700-05-07**

E-mail: **moscow@ural-press.ru**

WEB: **www.ural-press.ru**



НА САЙТЕ ИЗДАНИЯ:

Для оформления подписки через сайт вам необходимо авторизоваться и войти в личный кабинет, затем в блоке **МОЯ ПОДПИСКА** выбрать и оплатить интересующий вариант онлайн (через платежную систему).

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС

на полугодие **29662**

на год **85825**



САЙТ ЖУРНАЛА