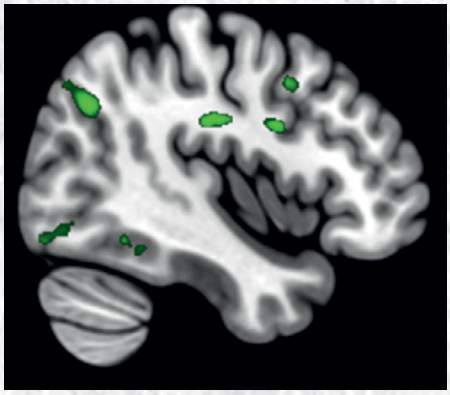
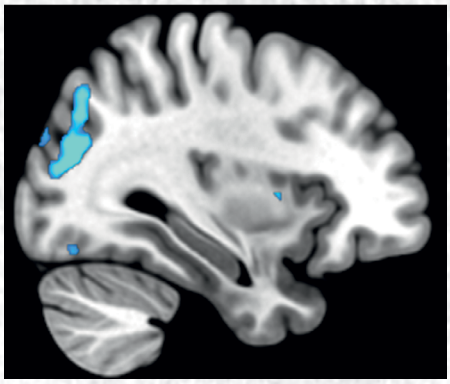
Annals of Clinical and Experimental Neurology
Vol. 19 N 1 2025
www.annaly-nevrologii.com

ISSN 2075-5473 (PRINT)
ISSN 2409-2533 (ONLINE)

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

Том 19 № 1





Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Интракраниальный атеросклероз
Спутанность сознания при ишемическом инсульте
Метаболические предикторы ишемического инсульта
Радиомика в диагностике глиобластомы

Экспериментальная неврология

Полиморфные варианты гена *SNCA* и риск развития синуклеинопатий

Обзоры

Научный обзор

Дисфункция нервно-мышечных синапсов при боковом амиотрофическом склерозе
Биохимические маркеры эпилепсии

Технологии

Фармакологическая магнитно-резонансная томография в неврологии

Клинические разборы

Болезнь Помпе с поздним началом
Тромбоэмболический тип течения церебральных аневризм

Периодическое печатное издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, реестровая запись 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: 30.03.2025

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 12673.

Отпускная цена свободная.

На 1-й стр. обложки: фрагмент рис. 1 к статье А.А. Раскуражева и соавт. (стр. 68).

Анналы
клинической и экспериментальной
НЕВРОЛОГИИ

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 19 № 1 2025
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)*
Габибов 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)*
Залялова 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 shosse, 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: 30.03.2025

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

On the front cover: part of the Figure 1 from the article of A.A. Raskurazhev et al. (p. 68).

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Volume 19 No. 1 2025
www.annaly-nevrologii.com

EDITOR-IN-CHIEF
Piradov M.A. – *Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)*

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF
Illarioshkin S.N. – *Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)*
Tanashyan M.M. – *Prof., D. Sci. (Med.), Corr. member of RAS (Moscow, Russia)*

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

EDITORIAL BOARD

Aleksandrov A.V. – *Prof. (Memphis, USA)*
Bogdanov E.I. – *Prof., D. Sci. (Med.) (Kazan, Russia)*
Feigin V.L. – *Prof., D. Sci. (Med.), For. Full member of RAS (Auckland, New Zealand)*
Gabibov A.G. – *Prof., D. Sci. (Chem.), Full member of RAS (Moscow, Russia)*
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.) (Nizhniy Novgorod, Russia)*
Odinak M.M. – *Prof., D. Sci. (Med.), Corr. member of RAS (Saint Petersburg, Russia)*
Pronin I.N. – *Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)*
Reilmann R. – *Prof., MD (Muenster, Germany)*
Růžička E. – *Prof., MD, DSc. (Prague, Czech Republic)*
Salmina A.B. – *Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)*
Selikhova M.V. – *D. Sci. (Med.) (Bristol, UK)*
Serova N.S. – *D. Sci. (Med.), Prof., Corr. member of RAS (Moscow, Russia)*
Skrebitskiy 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)*
Likhterman 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)*

Анналы клинической и экспериментальной неврологии
Том 19 № 1 2025

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Интракраниальный атеросклероз: структура, клинические аспекты и факторы риска 5
М.М. Танашян, А.С. Мазур, А.А. Раскуражев, А.Н. Берлянд, М.В. Древаль, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода

Спутанность сознания в остром периоде ишемического инсульта: факторы риска, последствия, патогенетическая коррекция 14
И.В. Литвиненко, Ю.В. Хлыстов, Н.В. Цыган, М.М. Одинак, Е.С. Курасов, К.В. Сапожников

Метаболические предикторы течения ишемического инсульта у молодых 21
М.С. Пономарева, Л.А. Щепанкевич, К.В. Рерих, А.В. Затынко, К.В. Антонова, М.М. Танашян

Радиомика в дифференциальной диагностике глиобластомы в условиях первичной нейроонковизуализации 30
Н.Е. Маслов, Д.А. Валенкова, А.М. Синица, Г.Е. Труфанов, В.М. Моисеенко, А.Ю. Ефимцев, В.В. Чернобривцева

Экспериментальная неврология

Полиморфные варианты гена *SNCA* и риск развития синуклеинопатий 43
Н.Ю. Абрамычева, Л.С. Карань, А.О. Протопопова, И.В. Минаев, И.А. Бердалина, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

Обзоры

Научный обзор

Механизмы развития дисфункции нервно-мышечных синапсов при боковом амиотрофическом склерозе 53
А.Н. Хабибрахманов, Л.А. Ахмадиева, К.К. Нагиев, М.А. Мухамедьяров

Потенциальные биохимические маркеры эпилепсии 62
М.Ю. Максимова, Е.М. Аббасова, А.Д. Шитова

Технологии

Технология фармакологической функциональной МРТ: потенциал использования в неврологии 68
А.А. Раскуражев, М.М. Танашян, С.Н. Морозова, П.И. Кузнецова, В.А. Аннушкин, А.С. Мазур, А.А. Панина, Н.Е. Спрышков, М.А. Пирадов

Клинические разборы

Болезнь Помпе с поздним началом у пациентки с кровоизлиянием в мозжечок 77
В.В. Голдобин, Е.Г. Клочева, Т.Г. Вставская, Х.Ф. Юлдашев, А.Д. Мунасипова

Тромбоэмболический тип течения церебральных аневризм 85
П.Г. Шнякин, В.В. Рославцева, А.О. Гаврилова

Annals of Clinical and Experimental Neurology
Vol. 19 No. 1 2025

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Intracranial atherosclerosis: structure, clinical aspects and risk factors 5
M.M. Tanashyan, A.S. Mazur, A.A. Raskurazhev, A.N. Berliand, M.V. Dreval, P.I. Kuznetsova, O.V. Lagoda

Delirium in acute ischemic stroke: risk factors, sequelae, and pathogenetic treatment 14
I.V. Litvinenko, Yu.V. Khlystov, N.V. Tsygan, M.v M. Odinak, E.S. Kurasov, K.V. Sapozhnikov

Metabolic predictors of ischemic stroke in young adults 21
M.S. Ponomareva, L.A. Shchepankevich, K.V. Rerikh, A.V. Zatynko, K.V. Antonova, M.M. Tanashyan

Radiomics in the differential diagnosis of glioblastoma under the primary neurooncoimaging conditions 30
N.E. Maslov, D.A. Valenkova, A.M. Sinitca, G.E. Trufanov, V.M. Moiseenko, A.Yu. Efimtsev, V.V. Chernobrivtseva

Experimental neurology

Polymorphisms in the *SNCA* gene and the risk of synucleopathy 43
N.Yu. Abramycheva, L.S. Karan, A.O. Protopopova, I.V. Minaev, I.A. Berdalina, E.Yu. Fedotova, S.N. Illarioshkin

Review articles

Reviews

Mechanisms of neuromuscular junction dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis 53
A.N. Khabibrakhmanov, L.A. Akhmadieva, K.K. Nagiev, M.A. Mukhamedyarov

Potential biochemical markers of epilepsy 62
M.Yu. Maksimova, E.M. Abbasova, A.D. Shitova

Technologies

Pharmacological functional MRI technology: potential for use in neurology 68
A.A. Raskurazhev, M.M. Tanashyan, S.N. Morozova, PI. Kuznetsova, V.A. Annushkin, A.S. Mazur, A.A. Panina, N.E. Spryshkov, M.A. Piradov

Case reports

Late-onset Pompe disease in a patient with cerebellar hemorrhage 77
V.V. Goldobin, E.G. Klocheva, T.G. Vstavskaya, Kh.F. Yuldashev, A.D. Munasipova

Thromboembolic cerebral aneurysms 85
P.G. Shnyakin, V.V. Roslavtseva, A.O. Gavrilova

© Танашян М.М., Мазур А.С., Раскуражев А.А., Берлянд А.Н., Древаль М.В., Кузнецова П.И., Лагода О.В., 2025

Интракраниальный атеросклероз: структура, клинические аспекты и факторы риска

М.М. Танашян, А.С. Мазур, А.А. Раскуражев, А.Н. Берлянд, М.В. Древаль, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. *Атеросклероз – сложный патофизиологический процесс с огромным диапазоном клинических проявлений. Активно изучается распространённость интракраниального атеросклероза среди населения различных этнических групп, роль модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в развитии данной патологии, совершенствуются алгоритмы обследования пациентов с экстра-/интракраниальным атеросклерозом.*

Цель *исследования – оценка проявлений интракраниального атеросклероза (характер поражения интракраниальных артерий, в том числе с учётом патоморфологических данных), а также выявление у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями возможных ассоциаций известных факторов риска.*

Материалы и методы. *На первом этапе проведён ретроспективный анализ протоколов вскрытия 166 пациентов (66% – мужчины), находившихся на стационарном лечении в Научном центре неврологии в 1976–2007 гг. На втором этапе изучены клинико-лабораторно-инструментальные данные 120 пациентов (59% – мужчины) с атеросклеротическим процессом брахиоцефальных артерий, которые были разделены на две подгруппы: основную – с поражением интракраниальных артерий в сочетании с экстракраниальным атеросклерозом (n = 60) и группу контроля – с поражением исключительно экстракраниальных артерий (n = 60).*

Результаты. *В результате патоморфологического исследования установлена высокая частота атеросклеротического поражения артерий каротидной системы как на экстра-, так и на интракраниальном уровне. У трети пациентов атеростеноз ⩾ 50% определялся в интракраниальных артериях в отсутствие выраженного атеростеноза экстракраниальных артерий. Наиболее значимыми независимыми клинико-лабораторными факторами, ассоциированными с интракраниальным атеросклерозом, по данным многофакторной логистической регрессии, стали ожирение – отношение шансов (ОШ = 3,22), мужской пол (ОШ = 6,17) и уровень липопротеидов низкой плотности (ОШ = 2,5).*

Заключение. *Интракраниальный атеросклероз является потенциально недооценённой причиной развития нарушений мозгового кровообращения. Общность неврологических и общесоматических проявлений изолированных интра- и экстракраниального атеросклероза может создавать обманчивое впечатление об истинной распространённости интракраниального атеросклероза.*

Ключевые слова: *интракраниальный атеросклероз; факторы риска; ишемический инсульт*

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 9-5/22 от 19.10.2022).

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

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: mazur@neurology.ru. Мазур А.С.

Для цитирования: Танашян М.М., Мазур А.С., Раскуражев А.А., Берлянд А.Н., Древаль М.В., Кузнецова П.И., Лагода О.В. Интракраниальный атеросклероз: структура, клинические аспекты и факторы риска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(1):5–13.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1266

Поступила 17.01.2025 / Принята в печать 28.01.2025 / Опубликована 30.03.2025

Intracranial Atherosclerosis: Structure, Clinical Aspects and Risk Factors

Marine M. Tanashyan, Andrey S. Mazur, Anton A. Raskurazhev, Anna N. Berliand, Marina V. Dreval, Polina I. Kuznetsova, Olga V. Lagoda

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. *Atherosclerosis is a complex pathophysiological process with a wide range of clinical manifestations. Active research is underway to determine the prevalence of intracranial atherosclerosis across different ethnic groups, the role of modifiable and non-modifiable risk factors in its pathogenesis, and the advances in diagnostic algorithms for patients with extra-/intracranial atherosclerosis.*

The ***aim*** *was to evaluate manifestations of intracranial atherosclerosis (patterns of intracranial artery lesions, including pathomorphological findings) and identify potential associations between known risk factors and intracranial atherosclerosis in patients with cerebrovascular disease.*

Materials and methods. *During the first phase, a retrospective analysis of autopsy protocols was conducted for 166 patients (66% men) hospitalized at the Research Center of Neurology between 1976 and 2007. The second phase involved clinical, laboratory, and imaging data from 120 patients (59% men) with atherosclerotic disease of the brachiocephalic arteries. These patients were divided into two subgroups: a main subgroup with intracranial artery involvement combined with extracranial atherosclerosis (n = 60) and a control subgroup with isolated extracranial artery involvement (n = 60).*

Results. *Pathomorphological assessment revealed a high rate of atherosclerotic lesions in the carotid artery system at both extra- and intracranial levels. One-third of patients had ⩾50% atherosclerotic stenosis in intracranial arteries without significant extracranial stenosis. Multivariate logistic regression analysis identified obesity (odds ratio [OR] 3.22), male sex (OR 6.17), and low-density lipoprotein levels (OR 2.5) as the most significant independent clinical laboratory factors associated with intracranial atherosclerosis.*

Conclusion. *The role of intracranial atherosclerosis in cerebrovascular events is underestimated. Overlapping neurological and generalized manifestations of isolated intra- and extracranial atherosclerosis may give a misleading impression of the true prevalence of intracranial atherosclerosis.*

Keywords: *intracranial atherosclerosis; risk factors; ischemic stroke*

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 9-5/22, October 19, 2022).

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

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

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

For citation: Tanashyan M.M., Mazur A.S., Raskurazhev A.A., Berliand A.N., Dreval M.V., Kuznetsova P.I., Lagoda O.V. Intracranial atherosclerosis: structure, clinical aspects and risk factors. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(1):5–13.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1266

Received 17.01.2025 / Accepted 28.01.2025 / Published 30.03.2025

Введение

Атеросклероз (АС) – сложный патофизиологический процесс с огромным диапазоном звучания и различными клиническими проявлениями. Многолетние исследования проблемы церебрального АС предоставили убедительные данные о значимости поражения экстракраниальных сосудов в развитии и прогрессировании нарушений мозгового кровообращения (НМК) [1, 2]. Изучение интракраниального АС (ИКАС), также представляющего собой серьёзную глобальную задачу общественного здравоохранения ввиду высокого риска возникновения НМК [3], на сегодняшний день недооценено. По данным разных авторов, частота повторных инсультов у пациентов с ИКАС колеблется от 9,4% (в краткосрочной перспективе) до 15,1% (более 1 года), несмотря на оптимальную превентивную терапию [4], а показатель смертности в течение 1 года от перенесённого НМК доходит до 13,2% [5]. Вместе с тем возможности современной диагностики актуализировали правила особого внимания к стратегиям медикаментозного лечения и профилактики, развитию безопасных эндоскопических методик оперативного вмешательства по поводу стенозов именно интракраниальных артерий. Активно изучается вопрос диссоциации распространённости ИКАС среди населения различных этнических групп [6], определения роли модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в развитии данной патологии, а также несовершенство существующих алгоритмов исследования пациентов с экстракраниальным АС (ЭКАС) и ИКАС [7]. Согласно результатам многочисленных исследований, для пациентов с ЭКАС наиболее характерны такие факторы риска, как мужской

пол, дислипидемия и сахарный диабет, в то время как для ИКАС – артериальная гипертензия (АГ) и метаболические нарушения (ожирение и сахарный диабет) [8, 9].

Особенности влияния различных факторов риска на развитие и прогрессирование ИКАС можно объяснить различиями в морфологических характеристиках интракраниальных и экстракраниальных артерий [10]. Интракраниальные артерии обладают более мощной внутренней эластической пластинкой и малым представительством *vasa vasorum*, что подтверждает теорию просветной диффузии и частично объясняет более стабильный фенотип атеросклеротических бляшек (АСБ), при этом в артериях отсутствует внешняя эластическая пластинка и содержится меньше гладкомышечных клеток. Помимо этого, важно учитывать особые гемодинамические параметры, обусловленные извитостью хода интракраниальных артерий, большим количеством перфорирующих ветвей, и возможности антиоксидантной системы, позволяющие долгое время защищать сосудистую стенку от повреждения. При этом экстракраниальные артерии, как известно, являются артериями эластического и мышечно-эластического типов, богатыми коллагеновыми и эластиновыми нитями в средней оболочке, имеющими внешнюю эластическую пластинку [11].

Принимая во внимание неоднозначные данные по распространённости АСБ в интракраниальных артериях у представителей различных этнических групп, было принято решение о проведении двухэтапного исследования, позволяющего на первом этапе провести анализ морфологического материала, а на втором – клинико-инструментальное сопоставление в группе пациентов с церебральным АС.

Целью данного исследования явилась оценка проявлений ИКАС (характер поражения интракраниальных артерий, в том числе с учётом патоморфологических данных), а также выявление у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями возможных ассоциаций известных факторов риска.

Материалы и методы

Первый этап

Проведён ретроспективный анализ протоколов вскрытия 166 пациентов, находившихся на стационарном лечении в Научном центре неврологии в 1976–2007 гг. В исследование были включены 110 мужчин и 56 женщин в возрасте 38–89 лет (средний возраст 63,1 ± 11,0 года). Причинами смерти пациентов являлись инфаркт головного мозга (n = 68), острая сердечная недостаточность (n = 41), тромбоэмболия лёгочной артерии (n = 41) или иные причины (n = 16). Во всех проанализированных случаях в головном мозге обнаруживались инфаркты разной величины, локализации и степени организации (от 1 до 15 инфарктов в 1 секционном случае, в среднем 3,1 ± 2,4 инфаркта). Инфаркты в бассейне артерий каротидной системы (АКС) или зонах смежного кровоснабжения артерий каротидной и вертебробазилярной систем отмечены в 79,5% случаях (в среднем 2,2 ± 1,6 инфаркта в 1 случае): обширные или большие инфаркты – 55 случаев, средние инфаркты – 73, малые глубинные и малые поверхностные инфаркты – 51.

На основании результатов макроскопического исследования церебральных артерий, представленных в протоколах вскрытия, оценена распространённость атеросклеротического поражения и степень атеростеноза АКС.

Статистический анализ проводили в программе «Statistica v. 13.0» («StatSoft»). Для выявления различий использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0{,}05$.

Второй этап

В группу исследования вошли 120 пациентов с атеросклеротическим процессом брахиоцефальных артерий (верифицированным по данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МР) ангиографии), которые были разделены на две подгруппы: основная – с поражением интракраниальных артерий в сочетании с ЭКАС (n = 60) и группа контроля – с поражением исключительно экстракраниальных артерий (n = 60). Средний возраст в основной группе составил 64,8 ± 9,7 [58; 71,5] года, 43 (72%) пациента были мужского пола. Средний возраст группы контроля составил 68,7 ± 6,99 [63; 73] года, 32 (53%) пациента были мужского пола. Атеросклеротический процесс на экстракраниальном уровне был представлен стенозами внутренних сонных и позвоночных артерий разной степени выраженности. Критериями невключения явились острые НМК (менее 6 мес в анамнезе), выраженные когнитивные нарушения, тяжёлые соматические, онкологические и инфекционные заболевания, отягощённый аллергический анамнез (на йод- и гадолиний-содержащие контрастные препараты).

Всем пациентам проведено детальное клинико-неврологическое обследование, анализ результатов ультразвукового и ангионейровизуализационного исследований брахиоцефальных артерий (КТ-ангиография на экстра-/интракраниальном уровнях для пациентов из двух групп, МР-томография сосудистой стенки с высоким разрешением для пациентов основной группы).

КТ-ангиографию экстра- и интракраниальных артерий проводили на компьютерном томографе «Siemiens SOMATOM Definition AS» («Siemiens») с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного препарата (омнипак 350 в дозе 1–2 мл/кг массы тела) скорость введения препарата 5 мл/с. МР-томографию сосудистой стенки высокого разрешения проводили на МР-томографе «Siemens Magnetom Prisma» («Siemens») с величиной магнитной индукции 3 Т с внутривенным болюсным введением гадолинийсодержащего контрастного препарата (в дозе 0,1 ммоль/кг) со скоростью 4 мл/с.

Статистический анализ выполняли в программе «R v. 4.2.1». Количественные показатели сравнивали при помощи критерия Манна–Уитни, качественные – при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Проводили однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Полученная модель множественной

регрессии оценена ROC-анализом с вычислением площади под кривой (AUC); также определены чувствительность и специфичность данной модели. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

В результате патоморфологического исследования установлена высокая частота атеросклеротического поражения АКС как на экстра-, так и на интракраниальном уровне (рис. 1): АСБ обнаружены в 96,4% случаев, при этом в интракраниальных артериях они выявлялись даже несколько чаще, чем в экстракраниальных (88,6 и 80,1% случаев соответственно). Наиболее выраженные атеросклеротические изменения отмечены в синусе внутренней сонной артерии (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА, преимущественно сегмент М1), которые были сопоставимы по частоте встречаемости АСБ и степени атеростеноза ($p = 0,66$). АСБ в указанных артериях обнаружены более чем в 75% случаев ($p < 0,0001$). На 2-м месте с учётом частоты встречаемости АСБ и степени атеростеноза находилась интракраниальная часть ВСА (мозговая часть и сонный сифон), АСБ в которой обнаружены в 68,7% случаев ($p < 0,0001$). Атеросклеротические изменения передней мозговой артерии были выражены в наименьшей степени (АСБ выявлены в 39,2% случаев).

Преобладало множественное атеросклеротическое поражение — в 97,5% случаев атеросклероза АКС выявлялось от 2 до 13 АСБ (в среднем 6,13 ± 2,84). В большинстве случаев (75%) АСБ присутствовали как в экстра-, так и в интракраниальных артериях, причём в основном (55,6% случаев) на 3 анализируемых уровнях каротидной системы: в общей сонной артерии или синусе ВСА, интракраниальной части ВСА и мозговых артериях (передняя мозговая артерия и/или СМА). Множественные АСБ в интракраниальных артериях при отсутствии поражения экстракраниальных артерий отмечены в 14,4% случаев, тогда как изолированные АСБ в экстракраниальных артериях наблюдались в единичных случаях.

АСБ, как правило, выявлялись в системе обеих ВСА (91% случаев), причём в 50% из них атеросклеротическое поражение АКС было абсолютно симметричным. Чаще всего двустороннее атеросклеротическое поражение наблюдалось в синусе и сифоне ВСА, а также СМА, достигая 74–75% случаев атеросклеротических изменений соответствующих отделов. Множественные АСБ в системе только одной ВСА (одностороннее атеросклеротическое поражение АКС) отмечено в единичных случаях (2,4% случаев).

Выявленные АСБ преимущественно были плоскими или незначительно суживали просвет артерий (82% бляшек). АСБ, стенозирующие просвет на 50% и более, выявлены в 53,1% случаев (1,1 ± 1,6 АСБ в 1 случае), в 75% которых обнаруживалась 1 или 2 гемодинамически значимые АСБ. Чаще всего (40,6% случаев) атеростеноз ⩾ 50% определялся в интракраниальных артериях, причём преимущественно (30,6% случаев) изолированно при отсутствии выраженного атеростеноза экстракраниальных артерий. Сочетанный атеростеноз экстра- и интракраниальных артерий на 50% и более отмечен в 6,3% случаев, множественные гемодинамически значимые АСБ в интракраниальных артериях при отсутствии ЭКАС — в 3,1% случаев.

При рассмотрении клинических характеристик пациентов с ИКАС и ЭКАС (табл. 1) показано, что самым важным фактором риска была АГ (100% пациентов), за которой следовали мужской пол (73%), ожирение (43%) и курение (38%).

У большинства пациентов с ИКАС был поражён передний бассейн кровообращения: чаще всего АСБ локализовались в интракраниальных отделах ВСА (39%), за которой следовали СМА (23%) и передняя мозговая артерия (4%). В заднем бассейне кровообращения атеросклеротический процесс наиболее часто встречался в V4 сегментах позвоночных артерий (15%), за которыми следовали задние мозговые артерии (10%) и базилярная артерия (9%). Распределение атеросклеротической нагрузки на интракраниальные артерии (по данным ангионейровизуализации) представлено на рис. 2.

Среди 60 пациентов с ИКАС при разделении на подгруппы согласно выраженности атеросклеротического процесса на экстракраниальном уровне наибольшее количество пациентов ($n = 30$; 50%) составила подгруппа с ИКАС без выраженного ЭКАС (стеноз до 50%), чуть меньше ($n = 25$; 42%) — подгруппа ИКАС в сочетании с ЭКАС (стеноз 50% и более) и наименьшее количество ($n = 5$; 8%) — подгруппа ИКАС без ЭКАС.

При сравнительном анализе факторов риска между пациентами с ИКАС и ЭКАС выявлены следующие значимые различия:

- среди немодифицируемых факторов риска: пациенты с ИКАС были моложе (66 [58; 72] *vs* 70 [63; 73] лет; $p = 0,027$) при сравнении с группой контроля, кроме того в основной группе преобладали лица мужского пола (44 (73%) *vs* 31 (52%); $p = 0,014$).
- среди модифицируемых факторов риска: у основной группы были зафиксированы наибольшие значения систолического (190 [180; 200] *vs* 180 [160; 190] мм рт. ст.; $p < 0,001$) и диастолического (100 [90; 110] *vs* 90 [90; 100] мм рт. ст.; $p = 0,005$) артериального давления при сравнении с группой контроля. Пациенты с ИКАС были больше подвержены метаболическим нарушениям, что отразилось в наиболее высоких значениях индекса массы тела (29,2 [27,4; 32,5] *vs* 27,6 [24,9; 29,0]; $p = 0,020$) и, соответственно, большем количестве пациентов с ожирением (26 (43%) *vs* 12 (20%); $p = 0,006$). Напротив, частота курения (23 (38%) *vs* 38 (63%); $p = 0,006$) и уровень общего холестерина (4,40 [3,75; 5,80] *vs* 5,40 [4,55; 7,05]; $p = 0,002$) были значимо повышены у пациентов группы контроля.

У обследованных не отмечалось значимого различия по количеству пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, однако у пациентов с ИКАС на фоне диабета выявлена ассоциация с множественным поражением интракраниальных артерий.

С целью определения значимости каждого фактора риска на дифференциацию уровня атеросклеротического

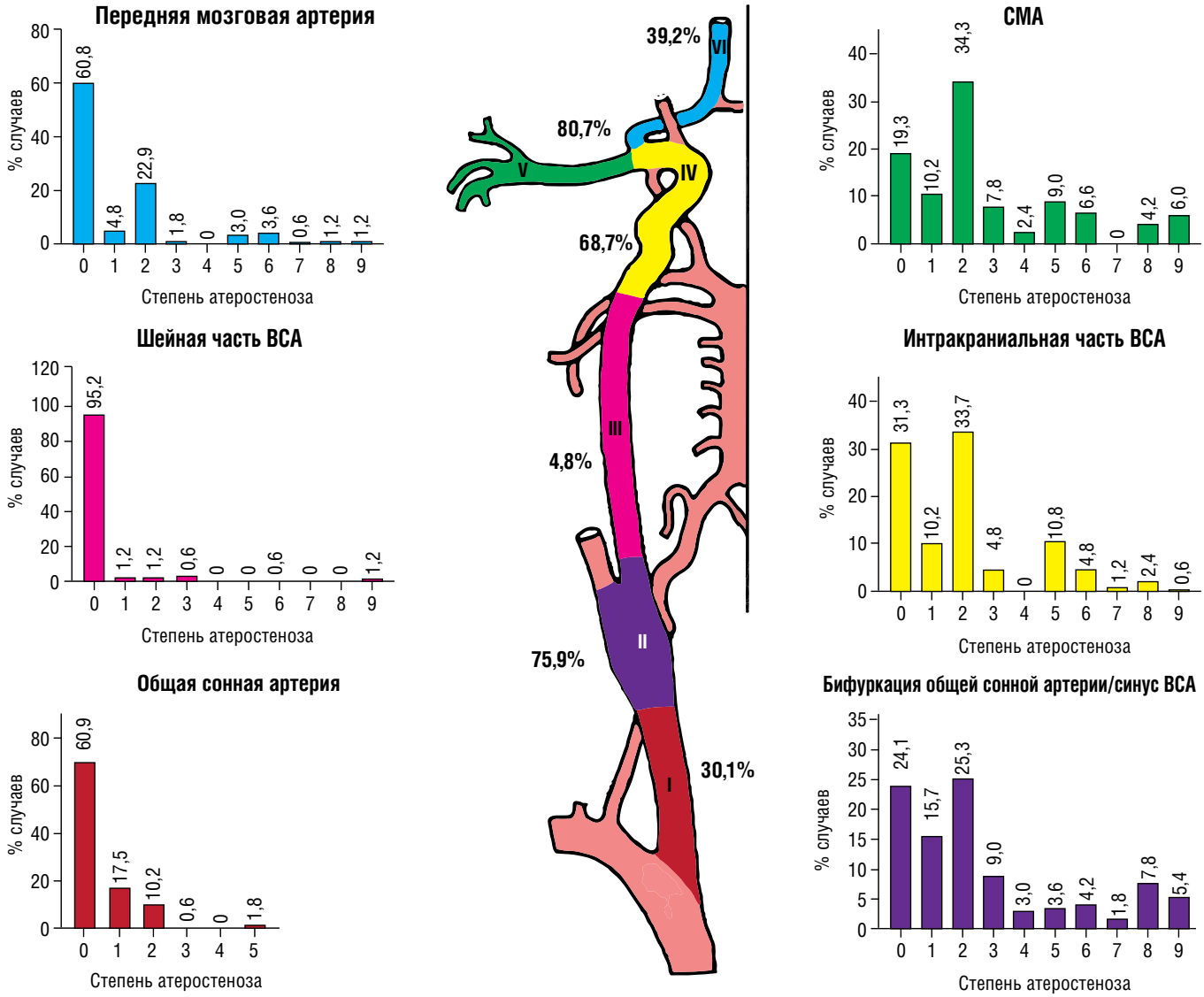


Рис. 1. Частота встречаемости АСБ в артериях каротидной системы (учитывали АСБ с обеих сторон, при наличии двустороннего поражения – максимальный атеростеноз).
I – общая сонная артерия до бифуркации; II – область бифуркации общей сонной артерии с синусом ВСА; III – шейный отдел ВСА; IV – интракраниальный отдел ВСА; V – СМА; VI – передняя мозговая артерия.
Степень атеростеноза: 0 – АСБ отсутствуют; 1 – плоские бляшки; 2 – атеростеноз < 20%; 3 – атеростеноз ⩾ 20% и < 30%; 4 – атеростеноз ⩾ 30% и < 40%; 5 – атеростеноз ⩾ 40% и < 50%; 6 – атеростеноз ⩾ 50% и < 60%; 7 – атеростеноз ⩾ 60% и < 70%; 8 – атеростеноз ⩾ 70% и < 80%; 9 – атеростеноз ⩾ 80%.

поражения церебральных артерий использовали модели однофакторного и многофакторного анализа (табл. 2). В модели многофакторной логистической регрессии независимыми предикторами, ассоциированными с большей вероятностью выявления ИКАС, являлись возраст, пол, систолическое артериальное давление, более низкий уровень общего холестерина, курение, высокий уровень липопротеидов низкой плотности и ожирение (рис. 3).

Проведён ROC-анализ для определения возможности использования данной модели в качестве предиктора верификации ИКАС. Оптимальные пороговые значения были выбраны по максимальному индексу Йодена. AUC составила 0,882 (95% доверительный интервал 0,826–0,939), что соответствует отличной предсказательной способности. Чувствительность и специфичность составили 78 и 80% соответственно.

С целью дальнейшего поиска особенностей НМК у пациентов с ИКАС среди двух групп пациентов проведён анализ с определением характерной локализации «симптомной» АСБ, клинической картины ишемического нарушения и тяжести инсульта (табл. 3). Количество НМК (41 (68%) *vs* 28 (47%); $p = 0{,}016$) и повторных ишемических событий (23 (56%) *vs* 5 (18%); $p = 0{,}0024$) было значимо выше у пациентов с ИКАС. Локализация «симптомных» АСБ

Таблица 1. Характеристика пациентов с ИКАС и ЭКАС

Показатель	Пациенты с ИКАС (*n* = 60)	Пациенты с ЭКАС (*n* = 60)	*p*
Возраст, лет, Me [Q_1; Q_3]	66 [58; 72]	70 [63; 73]	0,027
Мужской пол, *n* (%)	44 (73%)	31 (52%)	0,014
Женский пол, *n* (%)	16 (27%)	29 (48%)	0,014
АГ, *n* (%)	60 (100%)	55 (92%)	0,057
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me [Q_1; Q_3]	190 [180; 200]	180 [160; 190]	< 0,001
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me [Q_1; Q_3]	100 [90; 110]	90 [90; 100]	0,005
Сахарный диабет, *n* (%)	28 (47%)	19 (32%)	0,092
ИМТ, Me [Q_1; Q_3]	29,2 [27,4; 32,5]	27,6 [24,9; 29,0]	0,020
Ожирение, *n* (%)	26 (43%)	12 (20%)	0,006
Курение, *n* (%)	23 (38%)	38 (63%)	0,006
Уровень холестерина, Me [Q_1; Q_3]	4,40 [3,75; 5,80]	5,40 [4,55; 7,05]	0,002
Уровень липопротеидов низкой плотности, Me [Q_1; Q_3]	1,97 [1,42; 2,48]	1,88 [1,14; 2,49]	0,3
Наследственность, *n* (%)	27 (45%)	26 (43%)	0,9
Ишемическая болезнь сердца, *n* (%)	28 (47%)	25 (42%)	0,6
Атеросклероз нижних конечностей, *n* (%)	19 (32%)	24 (40%)	0,3
НМК, *n* (%)	41 (68%)	28 (47%)	0,016

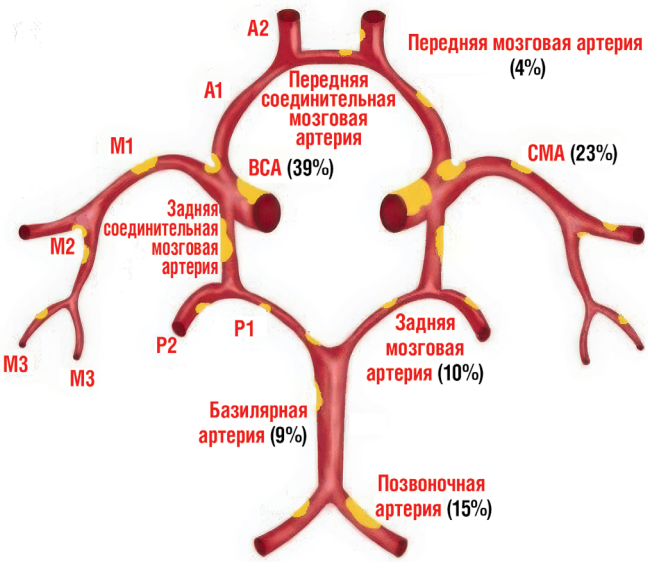


Рис. 2. Атеросклеротическая нагрузка на интракраниальные артерии.
M1–M3 – сегменты СМА; A1, A2 – сегменты передней мозговой артерии; P1, P2 – сегменты задней мозговой артерии.

как у пациентов с ИКАС, так и у пациентов с ЭКАС чаще отмечалась в каротидном (переднем) бассейне кровоснабжения (29 (71%) *vs* 12 (29%); *p* = 0,395). Статистически значимо различалась тяжесть ишемического инсульта у пациентов с ИКАС и ЭКАС, определяемая с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (3 [2; 3] *vs* 2 [2; 3]; *p* = 0,036) и индекса мобильности Ривермид (11 [11; 13] *vs* 12 [10; 12]; *p* = 0,043). Не зафиксировано значимой разницы в клинической картине НМК среди двух групп, за исключением речевых нарушений (16 (39%) *vs* 19 (68%); *p* = 0,027).

Обсуждение

Представленный анализ морфологических данных демонстрирует высокую частоту атеросклеротического поражения артерий каротидной системы с небольшим превалированием поражения интракраниального отдела. Это в очередной раз подчёркивает актуальность данной проблемы и необходимость модернизации существующей системы традиционных ангиографических методик, не позволяющих отразить истинную распространённость ИКАС. Важно отметить, что 82% АСБ были плоскими или незначительно суживали просвет артерии, в связи с чем просвет-ориентированные методики (цифровая субтракционная ангиография и КТ-ангиография) могут пропустить изменения, происходящие в интракраниальном сегменте артерий головного мозга. Данное наблюдение подтверждается результатами исследования H. Yan и соавт., в котором определена более высокая распространённость положительного ремоделирования АСБ вертебрально-базилярного бассейна; более того, авторами делается схожий вывод о возможной недооценке этих изменений при ангиографических исследованиях [12].

Различия в распространённости факторов риска между ИКАС и ЭКАС остаются недостаточно изученными. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа, посвящённого определению факторов риска развития ИКАС за 1995–2018 гг., среди 31 фактора риска наиболее значимыми оказались пожилой возраст, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и АГ [13].

В нашем исследовании продемонстрирована статистически значимая роль АГ в инициации и прогрессировании и ИКАС при сравнении с экстракраниальным атеросклеротическим процессом. Отмечено, что у пациентов с ИКАС в подавляющем большинстве случаев была АГ 3-й степени с кризовым вариантом течения заболевания. Эти данные согласуются с более ранними предпо-

Таблица 2. Модель однофакторной логистической регрессии ассоциации клинических и лабораторных факторов с ИКАС

Фактор риска	Модель однофакторной логистической регрессии		
	отношение шансов	95% доверительный интервал	*p*
Возраст	0,95	0,90–0,99	0,015
Мужской пол	2,57	1,21–5,62	0,015
Систолическое артериальное давление	1,05	1,03–1,08	< 0,001
Диастолическое артериальное давление	1,05	1,02–1,10	0,007
Сахарный диабет 2-го типа	1,89	0,90–4,02	0,094
Уровень общего холестерина	0,68	0,52–0,86	0,002
Курение	0,36	0,17–0,75	0,007
Хроническая ишемия нижних конечностей	0,70	0,33–1,47	0,3
Наследственность	1,07	0,52–2,21	0,9
Ишемическая болезнь сердца	1,23	0,60–2,53	0,6
Уровень липопротеидов низкой плотности	1,21	0,79–1,86	0,4
Ожирение	3,06	1,38–7,09	0,007
ИМТ	1,10	1,00–1,22	0,053
Инсульт в анамнезе	2,47	1,18–5,26	0,017

Таблица 3. Характеристика перенёсших инсульт пациентов с ИКАС и ЭКАС, *n* (%)

Характеристика		ИКАС (*n* = 60)	ЭКАС (*n* = 60)	*p*
НМК		41 (68)	28 (47)	0,016
Повторные НМК		23 (56)	5 (18)	0,0024
Локализация симптомной АСБ (бассейн кровообращения)	передний	29 (71)	23 (82)	0,395
	задний	12 (29)	5 (18)	0,395
Клиника инсульта	пирамидный синдром	30 (73)	21 (75)	0,167
	синдром чувствительных нарушений	21 (51)	14 (50)	0,098
	вестибулоатактический синдром	34 (83)	23 (82)	0,086
	синдром когнитивных нарушений	28 (68)	22 (79)	0,954
	синдром речевых нарушений	16 (39)	19 (68)	0,027
Тяжесть инсульта, Me [Q_1; Q_3]	Рэнкин	3 [2; 3]	2 [2; 3]	0,036
	Ривермид	11 [11; 13]	12 [10; 12]	0,043

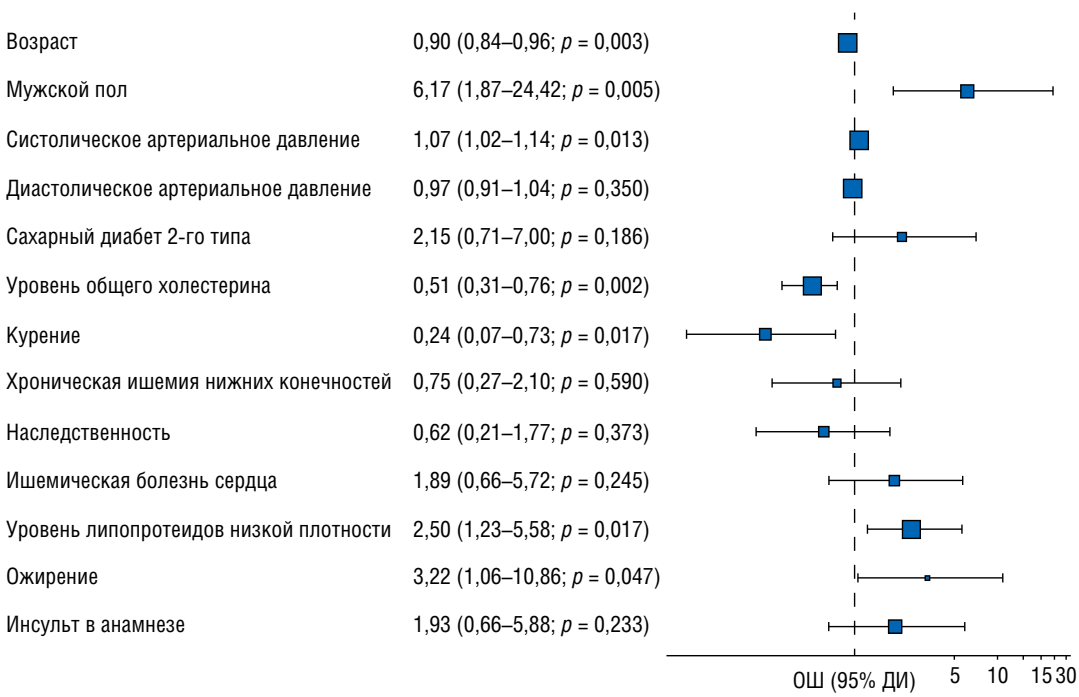


Рис. 3. Модель многофакторной логистической регрессии ассоциации факторов риска с ИКАС.

ложениями об этнической диссоциации в распространённости ИКАС среди азиатов, латиноамериканцев и европейцев, в основе которой может лежать частота встречаемости и выраженности АГ, наряду с генетическими факторами риска, среди данных популяционных групп [14]. Кроме того, метаболические нарушения, такие как ожирение и сахарный диабет, вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование ИКАС, что подтвердилось по данным представленного исследования. Несмотря на то что ранее была подтверждена ассоциация СД с выраженностью и прогрессированием ИКАС [15], в нашем исследовании наличие СД не было независимым предиктором выявления интракраниального поражения. При этом ожирение оказалось статистически значимым фактором, наличие которого более чем в 3 раза повышало вероятность диагностирования ИКАС. Одним из объяснений такого расхождения может служить достаточно большая распространённость СД в обеих группах пациентов.

Ранее мы указывали на наличие анатомо-физиологических различий экстра- и интракраниальных артерий, которые, по всей видимости, определяют и дифференцированный паттерн атеросклеротического поражения; однако эти два процесса находятся в тесной взаимосвязи — так, наличие АСБ в сонных артериях на внечерепном уровне является независимым предиктором прогрессирования ИКАС [16].

Мы обнаружили, что у пациентов с ИКАС чаще встречались повторные НМК при сравнении с пациентами с ЭКАС, что обусловливает общемировую тенденцию по более агрессивному ведению пациентов с ИКАС [17]. Примечательно, что среди пациентов из основной группы локализация инсульта была выше в переднем бассейне мозгового кровообращения, в то время как в исследованиях, проведённых корейскими учёными, частота инсультов была выше в заднем бассейне кровообращения [18]. Отсутствие различий в клинической картине НМК, обусловленных ИКАС и ЭКАС, может потенциально приводить к недостаточной оценке ИКАС в условиях рутинной клинической практики. Однако наличие повторных НМК в анамнезе и тяжесть инсульта по результатам настоящего исследования являются индикаторами для более детализированного ангионейровизуализационного исследования, поскольку эти факторы гораздо чаще встречались у пациентов с ИКАС.

Определение ассоциации ИКАС с известными факторами риска позволит повысить уровень настороженности врачей-неврологов в отношении этой патологии среди пациентов, перенёсших НМК. В нашем исследовании впервые в России продемонстрирована роль независимых факторов риска атеросклеротического процесса на двух анатомических уровнях (экстра- и интракраниальном). Ассоциированные с ИКАС факторы риска необходимо учитывать для коррекции тактики введения пациента, принимая во внимание высокий процент развития повторных НМК у данной когорты пациентов. Полученные данные могут быть использованы для разработки персонифицированных алгоритмов диагностики и лечения, а также способствовать созданию программ наблюдения за пациентами с ИКАС. Кроме того, дальнейшее изучение и статистическая обработка результатов позволят создать специализированные шкалы для идентификации ИКАС и стратификации риска развития повторных НМК у пациентов с ИКАС.

Ограничением данного исследования можно считать небольшую выборку пациентов, для уточнения значимости верифицированных факторов риска у пациентов с ИКАС необходимо продолжение исследования на большей когорте пациентов.

Заключение

ИКАС является потенциально недооценённой причиной развития НМК, причём у трети пациентов атеростеноз ⩾ 50% определялся в интракраниальных артериях изолированно (т. е. в отсутствие выраженного атеростеноза экстракраниальных артерий).

Впервые на основании обширного клинико-патоморфологического сопоставления детально проанализированы структура, факторы риска и особенности течения церебрального атеросклероза. Показано, что ИКАС является не продолжением существующего экстракраниального сосудистого поражения, а отдельным нозологическим феноменом, требующим персонифицированного подхода к лечению и профилактике. Так, наиболее значимыми независимыми клинико-лабораторными факторами, ассоциированными с ИКАС, по результатам нашего исследования стали ожирение, мужской пол и уровень липопротеидов низкой плотности.

Общность неврологических и общесоматических проявлений изолированных ИКАС и ЭКАС может формировать обманчивое впечатление об истинной распространённости и этиологической роли ИКАС в развитии цереброваскулярных заболеваний. В нашей работе определён ряд факторов (в частности, наличие повторных НМК в анамнезе, причём с более выраженной симптоматикой), который на этапе первичного осмотра позволит заподозрить интракраниальный уровень поражения и назначить более глубокое ангионейровизуализационное обследование.

Пониманию изменяющегося ландшафта ИКАС может послужить углублённый анализ факторов риска и модификация алгоритмов лабораторно-инструментальных методов исследования, что в конечном счёте приведёт к определению оптимальной тактики лечения и профилактики у пациентов данной группы.

Список источников | References

1. Танашян М.М., Лагода О.В., Евдокименко А.Н. и др. Церебральный атеросклероз: биомаркерный профиль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118 (5):23–29.
Tanashyan MM, Lagoda OV, Evdokimenko AN, et al. Cerebral atherosclerosis: a biomarker profile. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(5):23–29. doi: 10.17116/jnevro20181185123

2. Rosário M, Fonseca AC. Update on biomarkers associated with large-artery atherosclerosis stroke. *Biomolecules*. 2023;13(8):1251. doi: 10.3390/biom13081251
3. Hoh BL, Chimowitz MI. Focused update on intracranial atherosclerosis: introduction, highlights, and knowledge gaps. *Stroke*. 2024;55(2):305–310. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.045513
4. Shi Z, Zhang B, Miao X, et al. High-risk characteristics of recurrent ischemic stroke after intensive medical management for 6-month follow-up: a histogram study on vessel wall MRI. *Eur Radiol*. 2025. doi: 10.1007/s00330-024-11304-3
5. Navarro JC, Pandian JD, Suwanwela NC, et al. Outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses: a prospective cohort study from the Asian Registry of Intracranial Atherosclerosis (ARICAS). *Cerebrovasc Dis Extra*. 2024;19:1–16. doi: 10.1159/000543144
6. Kim JS, Kim YJ, Ahn SH, Kim BJ. Location of cerebral atherosclerosis: why is there a difference between East and West? *Int J Stroke*. 2018;13(1):35–46. doi: 10.1177/1747493016647736
7. Танашян М.М., Мазур А.С., Раскуражев А.А. Интракраниальный атеросклероз: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Артериальная гипертензия*. 2024;30(4):354–363.
Tanashyan MM, Mazur AS, Raskurazhev AA. Intracranial atherosclerosis: the current state of the problem (literature review). *Arterial Hypertension*. 2024;30(4):354–363. doi: 10.18705/1607-419X-2024-2425
8. Танашян М.М., Лагода О.В., Раскуражев А.А. и др. Экстра- versus интракраниальный атеросклероз: две грани одной проблемы. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(3):11–19.
Tanashyan MM, Lagoda OV, Raskurazhev AA, et al. Extra- versus intracranial atherosclerosis: two facets of the same problem. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(3):11–19. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-3-11-19
9. Танашян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(3):5–11.
Tanashyan MM, Orlov SV, Domashenko MA, Ionova VG. Metabolic syndrome and ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;1(3):5–11. doi: 10.17816/psaic432
10. Евдокименко А.Н., Ануфриев П.Л., Куличенкова К.Н. и др. Морфометрическая характеристика неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Архив патологии*. 2018;80(2):24–29.
Evdokimenko AN, Anufriev PL, Kulichenkova KN, et al. Morphometric characteristics of neovascularization of carotid atherosclerotic plaques. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2018;80(2):24–29. doi: 10.17116/patol201880224-29
11. Ritz K, Denswil NP, Stam OC, et al. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation*. 2014;130(16):1407–1414. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011147
12. Yan H, Geng D, Zhao W, et al. Differences in intracranial atherosclerosis plaque between posterior circulation and anterior circulation on high-resolution magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024;33(4):107616. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107616
13. Ma YH, Leng XY, Dong Y, et al. Risk factors for intracranial atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2019;281:71–77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.015
14. Panagiotopoulos E, Stefanou MI, Magoufis G, et al. Prevalence, diagnosis and management of intracranial atherosclerosis in White populations: a narrative review. *Neurol Res Pract*. 2024;6(1):54. doi: 10.1186/s42466-024-00341-4
15. Li RY, Yu JW, Chen XH, et al. Association of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus with intracranial plaque characteristics in patients with acute ischemic stroke. *Br J Radiol*. 2023;96(1143):20220802. doi: 10.1259/bjr.20220802
16. Yu M, Yang D, Zhang R, et al. Carotid atherosclerotic plaque predicts progression of intracranial artery atherosclerosis: a MR imaging-based community cohort study. *Eur J Radiol*. 2024;172:111300. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111300
17. Flusty B, de Havenon A, Prabhakaran S, et al. Intracranial atherosclerosis treatment: past, present, and future. *Stroke*. 2020;51(3):e49–e53. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028528
18. Lee JH, Han SJ, Yun YH, et al. Posterior circulation ischemic stroke in Korean population. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):742–748. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01274.x

Информация об авторах

Танашян Маринэ Мовсесовна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-5883-8119
Мазур Андрей Сергеевич – аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-8960-721X
Раскуражев Антон Алексеевич – канд. мед. наук, врач-невролог, с. н. с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0003-0522-767X
Берлянд Анна Николаевна – канд. мед. наук, с. н. с. лаборатории нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, http://orcid.org/0000-0003-2880-0547
Древаль Марина Владимировна – канд. мед. наук, н. с., врач-рентгенолог отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-7554-9052
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
Лагода Ольга Викторовна – канд. мед. наук, с. н. с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-7562-4991

Вклад авторов: *Танашян М.М.* – концептуализация и проверка исследования; *Мазур А.С., Берлянд А.Н.* – проведение исследования, сбор клинических данных, описание и регистрация результатов; *Раскуражев А.А.* – проведение исследования, описание и регистрация результатов; *Древаль М.В., Кузнецова П.И.* – проверка и актуализация исследования; *Лагода О.В.* – проверка и актуализация исследования, консультация по клиническим аспектам.

Information about the authors

Marine M. Tanashyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research, Head, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-5883-8119
Andrey S. Mazur – postgraduate student, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-8960-721X
Anton A. Raskurazhev – Cand. Sci. (Med.), neurologist, senior researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0003-0522-767X
Anna N. Berliand – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of neuromorphology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, http://orcid.org/0000-0003-2880-0547
Marina V. Dreval – Cand. Sci. (Med.), researcher associate, radiologist, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-7554-9052
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
Olga V. Lagoda – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-7562-4991

Authors' contribution: *Tanashyan M.M.* – conceptualization and verification of the research; *Mazur A.S., Berliand A.N.* – conducting research, collection of clinical, data describing and recording results; *Raskurazhev A.A.* – conducting research, describing and recording results; *Dreval M.V., Kuznetsova P.I.* – verification and actualization of the research; *Lagoda O.V.* – verification and actualization of the research, consultations on clinical issues.

© Литвиненко И.В., Хлыстов Ю.В., Цыган Н.В., Одинак М.М., Курасов Е.С., Сапожников К.В., 2025

Спутанность сознания в остром периоде ишемического инсульта: факторы риска, последствия, патогенетическая коррекция

И.В. Литвиненко, Ю.В. Хлыстов, Н.В. Цыган, М.М. Одинак, Е.С. Курасов, К.В. Сапожников

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

Аннотация

Введение. *Спутанность сознания (СпС)– частое осложнение острых нарушений мозгового кровообращения, возникающее в остром периоде инсульта в 10–48% случаев. Развитие СпС в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) способствует увеличению продолжительности госпитализации и стоимости лечения, частоты внутригоспитальных и отсроченных летальных исходов, вероятности инвалидизации, снижению реабилитационного потенциала.*

Цель *исследования – установить факторы риска СпС в остром периоде ИИ, её влияние на вероятность летального исхода, постинсультную динамику когнитивных функций, а также возможности медикаментозной коррекции СпС.*

Материалы и методы. *В исследование были включены 138 пациентов – 93 мужчины и 45 женщин в возрасте 71 [69,0; 74,8] год. Спутанность сознания оценивали по шкале CAM, степень выраженности спутанности сознания и её динамику – по шкале DRS. Доинсультный уровень когнитивных нарушений ретроспективно оценивали по анкете состояния когнитивных функций у пожилого пациента IQCODE. Нейропсихологическое тестирование пациентов и оценку нагрузки на родственников пациента по шкале CBS выполняли через 3, 6 и 18 мес после дебюта ИИ.*

Результаты. *Доинсультные когнитивные нарушения более 91 балла по анкете IQCODE являются фактором риска выраженной СпС в остром периоде ИИ ($p < 0,001$). Развитие выраженной СпС сопровождалось большим когнитивным дефицитом у пациента ($p < 0,05$), а также большей нагрузкой на родственников пациента ($p < 0,01$) через 3 и 6 мес. Факторами риска летального исхода в течение 18 мес после дебюта инсульта явились выраженность СпС более 15 баллов по шкале DRS (ОШ = 3,58; 95% ДИ 1,4–9,19; $p = 0,008$) и продолжительность СпС более 10 дней (ОШ = 2,56; 95% ДИ 1,03–6,38; $p < 0,044$). Применение центрального ингибитора холинэстеразы способствовало уменьшению продолжительности СпС ($p = 0,015$), улучшению когнитивных функций через 3, 6 и 18 мес ($p < 0,01$), уменьшению нагрузки на родственников пациента через 3 и 6 мес после дебюта инсульта ($p < 0,05$).*

Заключение. *СпС в остром периоде ИИ способствует развитию постинсультных когнитивных нарушений и увеличивает нагрузку на родственников пациента. Когнитивные нарушения могут быть скорректированы применением центрального ингибитора холинэстеразы.*

Ключевые слова: *спутанность сознания; ишемический инсульт; факторы риска; когнитивные нарушения; нагрузка на родственников пациента; центральный ингибитор холинэстеразы*

Этическое утверждение. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 94 от 07.07.2009).

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

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

Адрес для корреспонденции: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. ВМА им. С.М. Кирова. E-mail: 1860n@mail.ru. Цыган Н.В.

Для цитирования: Литвиненко И.В., Хлыстов Ю.В., Цыган Н.В., Одинак М.М., Курасов Е.С., Сапожников К.В. Спутанность сознания в остром периоде ишемического инсульта: факторы риска, последствия, патогенетическая коррекция. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(1):14–20.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1276

Поступила 23.01.2025 / Принята в печать: 19.02.2025 / Опубликована 30.03.2025

Delirium in Acute Ischemic Stroke: Risk Factors, Sequelae, and Pathogenetic Treatment

Igor V. Litvinenko, Yuriy V. Khlystov, Nikolay V. Tsygan, Miroslav M. Odinak, Evgeny S. Kurasov, Kirill V. Sapozhnikov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. *Delirium, or an acute confusional state, is a common complication affecting between 10 and 48% of acute stroke patients. In the acute phase of stroke, delirium contributes to prolonged hospital stays, higher treatment costs and in-hospital and long-term mortality, increased risk of disability, and reduced potential for post-stroke rehabilitation.*

*The **aim** of this study is to identify delirium risk factors in acute stroke patients, to study the effects of delirium on mortality rates, post-stroke cognitive functioning, and to assess treatment options.*

Materials and methods. *One hundred and thirty-eight patients (93 males and 45 females) with a mean age of 71 [69.0; 74.8] years were enrolled in the study. Delirium was assessed using the Confusion Assessment Method (CAM); for initial assessment and repeated measurements of delirium severity, the Delirium Rating Scale (DRS) was used. Pre-stroke cognitive decline was assessed retrospectively using the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE). Neuropsychological testing and assessment of caregiver burden using the Caregiver Burden Scale (CBS) were performed at 3, 6, and 18 months post-stroke onset.*

Results. *An IQCODE score of > 91 is a risk factor for severe delirium in acute stroke patients ($p < 0.001$). Severe delirium in acute stroke was associated with greater cognitive deficits ($p < 0.05$) and greater caregiver burden ($p < 0.01$) at 3 and 6 months post-stroke. DRS score > 15 and delirium duration > 10 days were found to be death risk factors at 18 months after stroke onset (OR = 3.58; 95% CI 1.4–9.19; $p = 0.008$ and OR = 2.56; 95% CI 1.03–6.38; $p < 0.044$, respectively). Central acetylcholinesterase inhibitors reduced the delirium duration ($p = 0.015$), improved cognitive function at 3, 6, and 18 months post-stroke ($p < 0.01$), and decreased caregiver burden at 3 and 6 months post-stroke ($p < 0.05$).*

Conclusion. *Delirium in the acute phase of stroke contributes to post-stroke cognitive decline in the patients and greater burden for their caregivers. Central acetylcholinesterase inhibitors can improve the post-stroke patient's condition and decrease the strain for caregivers.*

Keywords: *delirium, ischemic stroke; risk factors; cognitive decline; caregiver burden; central acetylcholinesterase inhibitors*

Ethics approval. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy (protocol No. 94, July 07, 2009).

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 Akademik Lebedev st., Saint Petersburg, Russia, 194044. S.M. Kirov Military Medical Academy. E-mail: 1860n@mail.ru. Nikolay V. Tsygan.

For citation: Litvinenko I.V., Khlystov Yu.V., Tsygan N.V., Odinak M.M., Kurasov E.S., Sapozhnikov K.V. Delirium in acute ischemic stroke: risk factors, sequelae, and pathogenetic treatment. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2025;19(1):14–20.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1276

Received 23.01.2025 / Accepted 19.02.2025 / Published 30.03.2025

Введение

Согласно критериям МКБ-10 и DSM-V, спутанность сознания (СпС) относится к рубрикам «Делирий, не вызванный алкоголем и другими психоактивными веществами» и «Делирий, развившийся вследствие других заболеваний» соответственно и описана как органический церебральный синдром, не имеющий специфической этиологии, характеризующийся расстройствами сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, ритма «сон–бодрствование» [1, 2]. СпС является частым осложнением острых нарушений мозгового кровообращения, возникающим в остром периоде инсульта в 10–48% случаев [3–6]. Причинами такого широкого диапазона частоты встречаемости СпС, вероятно, являются весьма различающиеся методики и алгоритмы диагностики.

Развитие СпС в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) способствует увеличению продолжительности госпитализации и стоимости лечения, частоты внутригоспитальных и отсроченных летальных исходов, вероятности инвалидизации, а также снижению реабилитационного потенциала [5, 7–10]. Имеются данные о связи СпС в остром периоде ИИ с последующим снижением когнитивных функций [11, 12]. Последствия ИИ оказывают негативное влияние на здоровье лиц, осуществляющих уход за пациентом, снижают их трудовой потенциал и в итоге оказывают значимое социально-экономическое влияние на общество [13].

Развитие СпС связано с предрасполагающими (данные анамнеза и социальные факторы) и провоцирующими (возникающими во время госпитализации) факторами.

Для пациентов неврологического профиля наиболее значимыми предрасполагающими факторами являются пожилой возраст, нейродегенеративные заболевания, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ. Провоцирующими факторами, имеющими наибольшую значимость, являются менингит, острая почечная недостаточность и внутричерепное кровоизлияние [14]. Инсульт также служит независимым фактором риска развития СпС, значительно усугубляя влияние остальных факторов [15–17]. Современные подходы к профилактике и лечению СпС включают коррекцию провоцирующих факторов, создание благоприятных условий пребывания пациента в стационаре и медикаментозную коррекцию. Основная патобиохимическая гипотеза развития СпС – центральная холинергическая недостаточность [18]. Применение ривастигмина для коррекции СпС является эффективным при ИИ [19, 20] и безопасным [21, 22].

Цель исследования – установить факторы риска СпС в остром периоде ИИ, её влияние на вероятность летального исхода, постинсультную динамику когнитивных функций, а также возможности медикаментозной коррекции СпС.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 138 пациентов (93 мужчины и 45 женщин в возрасте 71 [69,0; 74,8] год) в остром периоде ИИ. Исследование было выполнено на базе 3 многопрофильных стационаров в 2009–2024 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:
- возраст старше 18 лет;
- острейший период ИИ;
- ясное по уровню бодрствования сознание на момент включения в исследование.

Критерии невключения пациентов в исследование:
- нарушение речи, сознания, мышечной силы, праксиса, препятствующие проведению нейропсихологического психометрического обследования;
- анамнестические сведения, указывающие на вероятность развития СпС в результате злоупотребления алкоголем или отмены лекарственных препаратов;
- реперфузионная терапия по поводу ИИ;
- применение нейрометаболических (в том числе холинергических) лекарственных препаратов;
- наличие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года;
- наличие ранее установленного диагноза психического заболевания;
- наличие ранее установленного диагноза новообразования головного мозга, демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы, эпилепсии;
- черепно-мозговая травма или нейрохирургическое вмешательство в течение предшествующих 3 лет;
- беременность;
- наличие клинически выраженной тревоги или клинически выраженной депрессии;
- для подгруппы «комбинированная терапия» – наличие противопоказаний для использования ривастигмина.

Группу «Контроль» составили 44 пациента (30 мужчин и 14 женщин в возрасте 70 [68,8; 73,2] лет), у которых ИИ не осложнился развитием СпС.

СпС диагностировали по шкале CAM (Confusion Assessment Method) [23], позволяющей качественно определять наличие СпС по 4 признакам:
- острое начало и волнообразное течение;
- нарушение внимания;
- нарушение мышления;
- нарушение сознания.

Диагноз спутанности устанавливается при наличии 1-го и 2-го признаков, а также 3-го и/или 4-го признаков.

Степень выраженности СпС и её динамику оценивали по шкале DRS (Delirium Rating Scale) [24]. Пороговым критерием являлось развитие в остром периоде инсульта выраженной СпС (более 11 баллов по шкале DRS), продолжавшейся не менее 24 ч. Наличие СпС во всех случаях подтверждалось по результатам консультации врачом-психиатром. Выраженная СпС развилась у 94 пациентов (63 мужчины и 31 женщина в возрасте 72 [69; 76] года), которые были включены в группу «Спутанность».

Все пациенты получали базовую терапию по поводу ИИ. В зависимости от проводившейся терапии группа «Спутанность» была разделена на 2 подгруппы:
- подгруппа «Базовая терапия» (n = 55) – пациенты, перенёсшие ИИ, сопровождавшийся развитием СпС, получавшие базовую терапию;
- подгруппа «Комбинированная терапия» (n = 39) – пациенты, перенёсшие ИИ, сопровождавшийся развитием СпС, которым к базовой терапии был добавлен центральный ингибитор холинэстеразы ривастигмин.

Ривастигмин применяли внутрь в форме раствора в целевой дозе 9–12 мг/сут (с последующим переходом на использование трансдермальной терапевтической системы) в течение 14–25 дней (до момента выписки пациента из стационара).

В случае развития возбуждения при необходимости применяли галоперидол в дозе 0,75–5,00 мг/сут внутрь, внутривенно или внутримышечно. По результатам повторных консультаций врачом-психиатром дозу галоперидола пересматривали ежесуточно с учётом возраста пациента и степени выраженности СпС.

Доинсультный уровень когнитивных нарушений ретроспективно оценивали по анкете состояния когнитивных функций у пожилого пациента IQCODE [25]:
- 78 баллов и менее – данных о наличии доинсультных когнитивных нарушений нет;
- 79–103 балла – умеренные доинсультные когнитивные нарушения;
- 104 балла и более – доинсультные когнитивные нарушения, достигающие степени деменции.

Нейропсихологическое тестирование пациентов (по краткой шкале оценки психического статуса MMSE, тесту

рисования часов, батарее тестов для оценки лобной дисфункции FAB, тесту 5 слов) выполняли в течение госпитализации по поводу ИИ, а также через 3, 6 и 18 мес после дебюта ИИ. Оценку нагрузки на родственников по шкале нагрузки на помощника пациента CBS [26] выполняли через 3, 6 и 18 мес после дебюта ИИ.

Шкала CBS включает оценку 5 факторов: общего напряжения, изоляции, разочарования, эмоциональной вовлечённости и окружающей среды. В зависимости от суммы баллов результаты оценивают следующим образом:
- 0–20 баллов – нагрузка незначительная или её нет;
- 21–40 баллов – умеренная нагрузка;
- 41–60 баллов – тяжёлая нагрузка;
- 61–88 баллов – крайне тяжёлая нагрузка.

Анализ данных проведён в средах «R v.4.3.0» и «Statistica for Windows v. 10.0». Поиск пороговых уровней отсечения был выполнен при помощи решающих деревьев. Оценка степени влияния рассчитанных уровней была определена при помощи отношения шансов. Количественные показатели сравнивали при помощи Т-критерия Вилкоксона, бинарные – при помощи точного критерия Фишера. К последнему применяли аппроксимацию Монте-Карло в случае таблиц сопряжённости более 2 × 2. Множественные сравнения корректировали при помощи поправки Беньямини–Йекутили. Описательные групповые статистики представлены в виде среднего (стандартного квадратического отклонения) и медианы [Q_{25}; Q_{75}] для количественных данных и долей с 95% доверительными интервалами (ДИ) по Клопперу–Пирсону для бинарных данных. Корреляционный анализ в группах проводили при помощи ρ-критерия Спирмена. Влияние некоторых показателей исходного статуса на развитие СпС, связь длительности СпС и смерти оценивали при помощи логистической регрессии. Статистическую значимость различий определяли по наличию в ДИ нуля (для разницы)/единицы (для отношения) либо путём сравнения рассчитанного *p*-уровня значимости с критическим $p = 0{,}05$.

Результаты

У пациентов группы «Контроль», а также подгрупп «Базовая терапия» и «Комбинированная терапия» отсутствовали достоверные различия по частоте встречаемости патогенетических подтипов ИИ по TOAST (таблица).

По результатам применения логистической регрессии пол пациентов и патогенетический подтип ИИ не оказывали влияния на вероятность развития СпС. Не выявлено достоверных различий по частоте развития СпС в зависимости от локализации и объёма инфаркта мозга.

По результатам ретроспективной оценки доинсультного уровня когнитивных нарушений по анкете IQCODE пациенты группы «Спутанность» имели более высокие результаты по сравнению с пациентами группы «Контроль» – 93 [89; 99,8] и 86 [83; 91,2] баллов соответственно ($p < 0{,}001$). Методом построения решающих деревьев получено пороговое значение доинсультного уровня когнитивных нарушений для вероятности развития выраженной СпС в остром периоде ИИ – 91 балл по анкете IQCODE, при превышении этого значения отношение шансов развития выраженной СпС составило 5,06 (95% ДИ 2,72–11,26; $p < 0{,}001$). Установлено значимое влияние доинсультного уровня когнитивных нарушений на продолжительность выраженной СпС в остром периоде ИИ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho = 0{,}24$; $p = 0{,}018$).

Пациенты подгрупп «Комбинированная терапия» и «Базовая терапия» были однородны ($p > 0{,}05$) по доинсультному уровню когнитивных нарушений по анкете IQCODE (93 [86,0; 95,0] и 93 [90,0; 100,0] балла соответственно), а также по выраженности СпС (14 [13; 14] и 13 [12; 14] баллов соответственно). При этом продолжительность СпС в подгруппе «Комбинированная терапия» была меньше, чем в подгруппе «Базовая терапия», – 7 [4; 9] и 8 [5; 12] дней соответственно ($p = 0{,}015$).

По результатам нейропсихологического тестирования через 3 и 6 мес когнитивный дефицит был больше у пациентов с выраженной СпС в остром периоде ИИ ($p < 0{,}05$). Результаты нейропсихологического тестирования в подгруппе «Комбинированная терапия» были достоверно лучше по сравнению таковыми в подгруппе «Базовая терапия» через 3 и 6 мес по шкале MMSE и батарее FAB, через 18 мес – по батарее FAB ($p < 0{,}01$) (рис. 1, 2).

При анализе результатов оценки по шкале CBS выявлено, что нагрузка на родственников пациента через 3 и 6 мес после дебюта инсульта в группе «Спутанность» была больше, чем в группе «Контроль» ($p < 0{,}01$), а в подгруппе «Комбинированная терапия» – меньше, чем в подгруппе «Базовая терапия» ($p < 0{,}05$; рис. 3).

Частота встречаемости патогенетических подтипов ИИ по TOAST в исследуемых группах, *n* (%)

Подтип ИИ	Все пациенты (*n* = 138)	Подгруппа «Базовая терапия» (*n* = 55)	Подгруппа «Комбинированная терапия» (*n* = 39)	Группа «Контроль» (*n* = 44)
Атеротромботический	38 (27,5)	17 (30,9)	9 (23,1)	12 (27,3)
Кардиоэмболический	49 (35,5)	22 (40,0)	15 (38,5)	12 (27,3)
Лакунарный	5 (3,6)	1 (1,8)	1 (2,6)	3 (6,8)
Другой установленной этиологии	7 (5,1)	1 (1,8)	2 (5,1)	4 (9,1)
Неустановленной этиологии	39 (28,3)	14 (25,5)	12 (30,8)	13 (29,5)

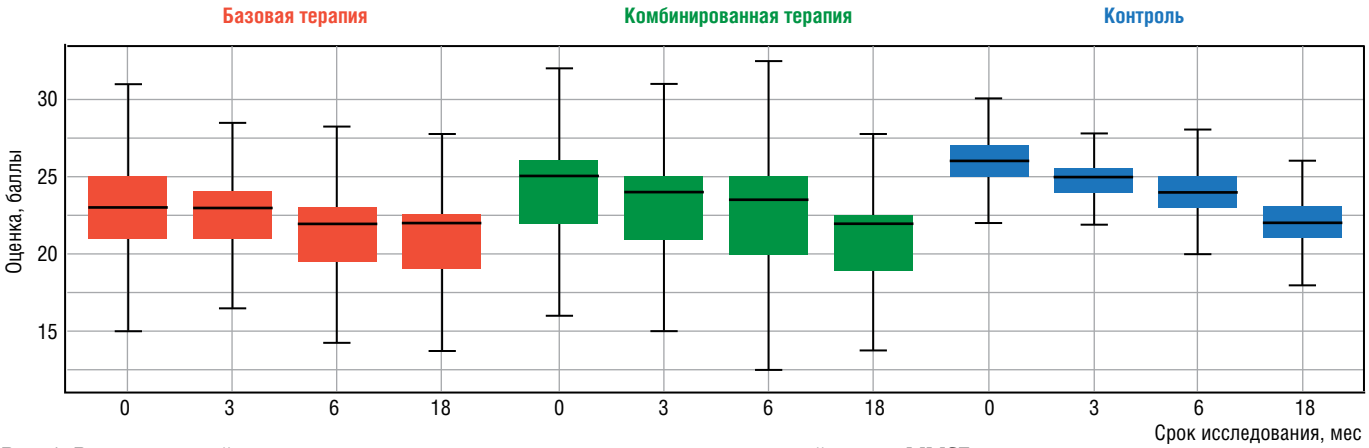


Рис. 1. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов по краткой шкале MMSE.

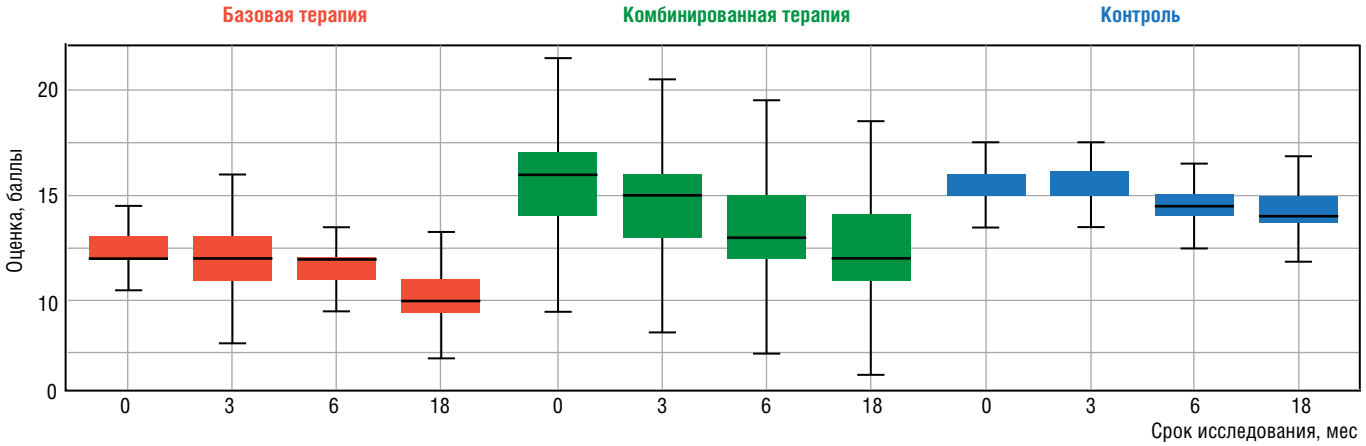


Рис. 2. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов по батарее тестов для оценки лобной дисфункции FAB.

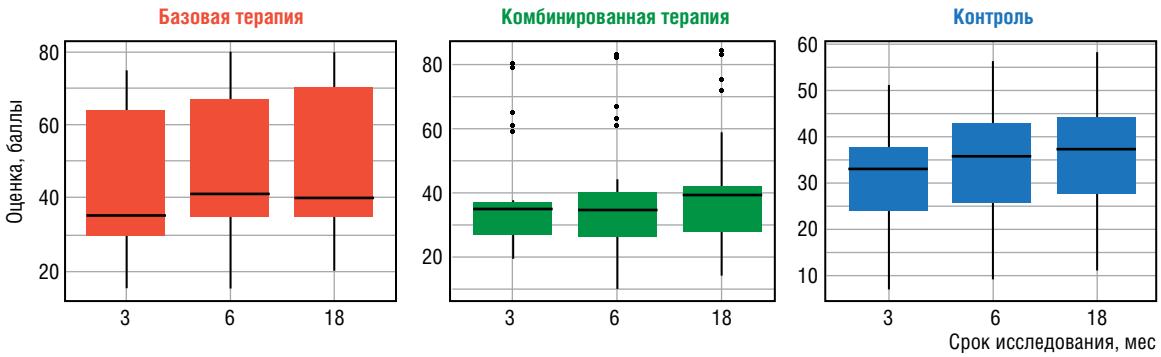


Рис. 3. Результаты оценки по шкале нагрузки на помощника пациента CBS.

За период наблюдения летальный исход наступил в подгруппе «Комбинированная терапия» в 30,8% (12 из 39) случаев, в подгруппе «Базовая терапия» – в 45,5% (25 из 55), в группе «Контроль» – в 27,3% (12 из 44); $p > 0,05$. Методом построения решающих деревьев установлено, что выраженность СпС более 15 баллов по шкале DRS и продолжительность СпС более 10 дней являются пороговыми для повышения вероятности летального исхода в течение 18 мес после дебюта ИИ. Отношение шансов наступления летального исхода в течение 18 мес после дебюта ИИ при выраженности СпС более 15 баллов по шкале DRS составило 3,58 (95% ДИ 1,40–9,19; $p = 0,008$), при продолжительности выраженной СпС более 10 дней – 2,56 (95% ДИ 1,03–6,38; $p < 0,044$).

Обсуждение

Проведённое исследование позволило оценить значимость доинсультных когнитивных нарушений как предрасполагающего фактора риска выраженной СпС, также

способствующего увеличению её продолжительности у пациентов в остром периоде ИИ. При этом пол пациентов и патогенетический подтип ИИ не оказывали влияния на вероятность развития СпС.

Развитие выраженной СпС сопровождалось бóльшим когнитивным дефицитом у пациента ($p < 0,05$), а также большей нагрузкой на родственников пациента ($p < 0,01$) через 3 и 6 мес. Факторами риска летального исхода в течение 18 мес после дебюта ИИ явились выраженность СпС более 15 баллов по шкале DRS и продолжительность СпС более 10 дней.

Применение центрального ингибитора холинэстеразы ривастигмина способствовало уменьшению продолжительности СпС ($p = 0,015$), сохранности когнитивных функций через 3, 6 и 18 мес ($p < 0,01$), меньшей нагрузки на родственников пациента через 3 и 6 мес после дебюта ИИ ($p < 0,05$). Накопленный опыт применения ривастигмина в терапии деменций различного генеза, в том числе у пациентов с когнитивными нарушениями в раннем восстановительном периоде ИИ, позволяет предположить целесообразность его длительного применения у пациентов после инсульта, особенно при наличии СпС в остром периоде.

Заключение

СпС в остром периоде ИИ способствует развитию постинсультных когнитивных нарушений и увеличивает нагрузку на родственников пациента, что может быть патогенетически скорректировано применением центрального ингибитора холинэстеразы. Полученные результаты свидетельствуют о важности своевременной диагностики и коррекции СпС в остром периоде ИИ, а также постинсультных когнитивных нарушений.

Список источников | References

1. World Health Organization. ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva; 1993.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington; 2013.
3. Gustafson Y, Olsson T, Erikkson S, Bucht G. Acute confusional state (delirium) in stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1(5):257–264. doi: 10.1159/000108852
4. Dahl MH, Rønning OM, Thommessen B. Delirium in acute stroke — prevalence and risk factors. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;(190):39–43. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01374.x
5. Zipser CM, Deuel JW, Held JPO, et al. Economic impact of poststroke delirium and associated risk factors: findings from a prospective cohort study. *Stroke*. 2021:52(10):3325–3334. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033005
6. Wischmann J, Kremer P, Hinske L, et al. The RAPID-score: risk assessment and prediction of delirium in acute stroke patients based on very early clinical parameters. *Front Neurol*. 2023;14:1306520. doi: 10.3389/fneur.2023.1306520
7. Miu DKY, Yeung JCY. Incidence of post-stroke delirium and 1-year outcome. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;13(1):123–129. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00871.x
8. Qu J, Chen Y, Luo G, et al. Delirium in the acute phase of ischemic stroke: incidence, risk factors, and effects on functional outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(10):2641–2647. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.034
9. Pasińska P, Wilk A, Kowalska K, et al. The long-term prognosis of patients with delirium in the acute phase of stroke: PRospective Observational POLIsh Study (PROPOLIS). *J Neurol*. 2019;266(11):2710–2717. doi: 10.1007/s00415-019-09471-1
10. Kowalska K, Droś J, Mazurek M, et al. Delirium post-stroke: short- and long-term effect on depression, anxiety, apathy and aggression (research study-part of PROPOLIS study). *J Clin Med*. 2020;9(7):2232. doi: 10.3390/jcm9072232
11. Ojagbemi A, Ffytche DH. Are stroke survivors with delirium at higher risk of post-stroke dementia? Current evidence and future directions. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(12):1289–1294. doi: 10.1002/gps.4506
12. Droś J, Kowalska K, Pasińska P, et al. Delirium post-stroke-influence on post-stroke dementia (research study-part of the PROPOLIS study). *J Clin Med*. 2020;9(7):2165. doi: 10.3390/jcm9072165
13. Одинак М.М., Цыган Н.В., Янишевский С.Н. и др. Фармакологическая поддержка реабилитации после мозгового инсульта. *Поликлиника*. 2012;5(1):36–39.
    Odinak MM, Tsygan NV, Yanishevsky SN, et al. Pharmacological support of rehabilitation after stroke. *Polyclinic*. 2012;5(1):36–39.
14. Zipser CM, Deuel J, Ernst J, et al. Predisposing and precipitating factors for delirium in neurology: a prospective cohort study of 1487 patients. *J Neurol*. 2019;266(12):3065–3075. doi: 10.1007/s00415-019-09533-4
15. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.; 2015.
    Suslina ZA, Varakin YYa. Clinical guidelines for the early diagnosis, treatment, and prevention of vascular diseases of the brain. Moscow; 2015.
16. Ferro JM, Caeiro L, Verdelho A. Delirium in acute stroke. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(1):51–55. doi: 10.1097/00019052-200202000-00009
17. Young J, Inouye S. Delirium in older people. *BMJ*. 2007;334(7598):842–846. doi: 10.1136/bmj.39169.706574.AD
18. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1157–1165. doi: 10.1056/NEJMra052321
19. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Хлыстов Ю.В. и др. Эффективность и безопасность ривастигмина (экселона) при синдроме спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11-2):36–41.
    Litvinenko IV, Odinak MM, Khlystov YuV, et al. Efficacy and safety of rivastigmine (exelon) in the confusion syndrome in the acute phase of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(11 Pt 2):36–41.
20. Oldenbeuving AW, de Kort PL, Jansen BPW, et al. A pilot study of rivastigmine in the treatment of delirium after stroke: a safe alternative. *BMC Neurol*. 2008;8:34. doi: 10.1186/1471-2377-8-34
21. Overshott R, Vernon M, Moris J, Burns A. Rivastigmine in the treatment of delirium in older people: a pilot study. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(5):812–818. doi: 10.1017/S1041610209991359
22. Yu A, Wu S, Zhang Z, et al. Cholinesterase inhibitors for the treatment of delirium in non-ICU settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD012494. doi: 10.1002/14651858.CD012494.pub2
23. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941–948. doi: 10.7326/0003-4819-113-12-941
24. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res*. 1988;23(1):89–97. doi: 10.1016/0165-1781(88)90037-6
25. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989;19(4):1015–1022. doi: 10.1017/s0033291700005742
26. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*. 1980;20(6).649–655. doi: 10.1093/geront/20.6.649

Информация об авторах

Литвиненко Игорь Вячеславович – д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0001-8988-3011
Хлыстов Юрий Владимирович – помощник начальника клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0001-5620-5986
Цыган Николай Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заместитель начальника кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия,
https://orcid.org/0000-0002-5881-2242
Одинак Мирослав Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия,
https://orcid.org/0000-0002-7314-7711
Курасов Евгений Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, зав. клиникой психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0003-3616-6574
Сапожников Кирилл Викторович – канд. мед. наук, преподаватель каф. автоматизации управления медицинской службой с военно-медицинской статистикой Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2476-7666

Вклад авторов: *Литвиненко И.В.* – идея, формулирование и проработка целей и задач, разработка методологии, координация исследования; *Хлыстов Ю.В.* – проведение научного исследования, сбор данных и анализ базы; *Цыган Н.В.* – написание и оформление текста статьи; *Одинак М.М., Курасов Е.С.* – проверка результатов исследования, критический обзор и редактирование; *Сапожников К.В.* – статистическая обработка данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Igor V. Litvinenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0001-8988-3011
Yuriy V. Khlystov – Head assistant, Clinic of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia,
https://orcid.org/0000-0001-5620-5986
Nikolay V. Tsygan – Dr. Sci. (Med.), Professor, deputy Head, Department of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0002-5881-2242
Miroslav M. Odinak – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Department of psychiatry, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0002-7314-7711
Evgeny S. Kurasov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Clinic of psychiatry, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia,
https://orcid.org/0000-0003-3616-6574
Kirill V. Sapozhnikov – Cand. Sci. (Med.), lecturer, Department of automation of medical service management with military medical statistics, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia,
https://orcid.org/0000-0002-2476-7666

Authors' contribution: *Litvinenko I.V.* – the idea, formulation and elaboration of goals and objectives, development of methodology, coordination of research; *Khlystov Yu.V.* – conducting scientific research, data collection and database analysis; *Tsygan N.V.* – writing and formatting of the text; *Odinak M.M., Kurasov E.S.* – verification of research results, critical review and editing; *Sapozhnikov K.V.* – statistical data processing. All authors made a significant contribution to the study and the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

© Пономарева М.С., Щепанкевич Л.А., Рерих К.В., Затынко А.В., Антонова К.В., Танашян М.М., 2025

Метаболические предикторы течения ишемического инсульта у молодых

М.С. Пономарева[1, 2], Л.А. Щепанкевич[1, 2], К.В. Рерих[1, 2], А.В. Затынко[1], К.В. Антонова[3], М.М. Танашян[3]

[1]Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск, Россия;

[2]Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;

[3]Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. *Ишемический инсульт имеет тенденцию к омоложению у лиц трудоспособного возраста, при этом возрастает роль ожирения, способствующего реализации ИИ. Ведётся поиск новых прогностических маркеров, влияющих на тяжесть течения инсульта и ранние исходы.*

Цель *исследования: изучить этиологию и факторы риска ишемического инсульта неустановленной этиологии у пациентов трудоспособного возраста (18–50 лет), оценить прогностическую значимость метаболических маркеров, отражающих статус ожирения, гемостаза на ближайшие исходы заболевания.*

Материалы и методы. *Проведён ретроспективный анализ 343 историй болезни пациентов в возрасте 18–50 лет в острейшем периоде нарушения мозгового кровообращения с использованием клинико-лабораторных, инструментальных показателей, с вычислением уровня риска.*

Результаты. *Ожирение встречается более чем у половины (51,3%) пациентов. У 62,26% выявлены начальные атеросклеротические изменения стенки сосуда. Худшие ближайшие исходы инсульта были ассоциированы со всеми показателями статуса ожирения: индексом массы тела (r = 0,48), объёмом талии (ОТ; r = 0,43), соотношением ОТ и объёма бёдер (r = 0,52), уровнями гликемии (r = 0,47), С-реактивного белка (r = 0,34), гематокрита (r = 0,41), липопротеидов высокой плотности (r = –0,32), фактором фон Виллебранда (r = 0,58), фибриногеном (r = 0,66), FVIII (r = 0,50), D-димером (r = 0,50), агрегацией тромбоцитов с АДФ (r = 0,41). В отношении тяжести инсульта выявлены зависимости от уровня триглицеридов (r = 0,57), липопротеидов низкой плотности (r = 0,35), фактора фон Виллебранда (r = 0,55), фибриногена (r = 0,46), фактора свёртывания VIII (r = 0,63), D-димера (r = 0,39), антитромбина III (r = 0,39), соотношения ОТ и объема бёдер (r = 0,53). По итогам построения ROC-кривых триглицерид-глюкозный индекс (ТГИ) определён как предиктор худшего раннего исхода (для ТГИ площадь под кривой 0,66, порог – 4,7), в том числе с учётом ОТ (0,68 и 497,6 соответственно) или тяжести течения (0,63 и 4,7 соответственно).*

Заключение. *Ишемические инсульты у лиц молодого возраста сопровождаются нарушением метаболического здоровья, которое влияет на исход заболевания. Индексы, включающие глюкозу, триглицериды и статус ожирения, могут иметь предиктивную роль при прогнозировании течения инсультов, в том числе у молодых.*

Ключевые слова: *инсульт; трудоспособный возраст; ожирение; протромбогенное состояние; метаболические индексы*

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 09/23 от 04.09.2023).

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: 630091, Россия, Новосибирск, Красный просп., д. 52. Новосибирский государственный медицинский университет. E-mail: marisponn@yandex.ru. Пономарева М.С.

Для цитирования: Пономарева М.С., Щепанкевич Л.А., Рерих К.В., Затынко А.В., Антонова К.В., Танашян М.М. Метаболические предикторы течения ишемического инсульта у молодых. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(1):21–29.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1274

Поступила 22.01.2025 / Принята в печать 03.02.2025 / Опубликована 30.03.2025

Metabolic Predictors of Ischemic Stroke in Young Adults

Maria S. Ponomareva[1, 2], Larisa A. Shchepankevich[1, 2], Ksenya V. Rerikh[1, 2], Andrey V. Zatynko[1], Ksenia V. Antonova[3], Marine M. Tanashyan[3]

[1]State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;

[2]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

[3]Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. *Ischemic stroke (IS) has a tendency towards younger age of onset among working-age adults, with an increasing role of obesity in IS development. New prognostic markers affecting stroke severity and early outcomes are being sought.*

Aim*: to investigate etiology and risk factors of cryptogenic IS in working-age patients (18–50 years) and evaluate the significance of metabolic markers of obesity and hemostasis in predicting immediate disease outcomes.*

Materials and methods. *We retrospectively analyzed 343 medical records of acute stroke patients aged 18–50 years using clinical, laboratory, and imaging findings and calculated risk levels.*

Results. *Obesity was observed in more than half (51.3%) of the patients. Early atherosclerotic changes in the vessel wall were detected in 62.26% of the cases. Worse immediate stroke outcomes were associated with all obesity parameters: body mass index (r = 0.48), waist circumference (WC) (r = 0.43), waist-to-hip ratio (WHR) (r = 0.52), levels of glucose (r = 0.47), C-reactive protein (r = 0.34), hematocrit (r = 0.41), high-density lipoproteins (r = –0.32), von Willebrand factor (r = 0.58), fibrinogen (r = 0.66), FVIII (r = 0.50), D-dimer (r = 0.50), and ADP-induced platelet aggregation (r = 0.41). Stroke severity was found to correlate with levels of triglycerides (r = 0.57), low-density lipoproteins (r = 0.35), von Willebrand factor (r = 0.55), fibrinogen (r = 0.46), coagulation factor VIII (r = 0.63), D-dimer (r = 0.39), antithrombin III (r = 0.39), and WHR (r = 0.53). Receiver operating characteristic curves revealed triglyceride-glucose index to be a predictor of worse early outcome (area under the curve, 0.66; threshold, 4.7), including in terms of WC (0.68 and 497.6, respectively) or stroke severity (0.63 and 4.7, respectively).*

Conclusion. *IS in young adults is accompanied by impaired metabolism, affecting the disease outcome. Indices including glucose, triglycerides, and the obesity status can play a role in predicting the stroke severity in young adults, among others.*

Keywords: *stroke; working age; obesity; prothrombogenic state; metabolic indices*

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (protocol No. 09/23, September 04, 2023).

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: 52 Krasny ave, Novosibirsk, Russia, 630091. Novosibirsk State Medical University.
E-mail: marisponn@yandex.ru. Maria S. Ponomareva.

For citation: Ponomareva M.S., Shchepankevich L.A., Rerikh K.V., Zatynko A.V., Antonova K.V., Tanashyan M.M. Metabolic predictors of ischemic stroke in young adults. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(1):21–29.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1274

Received 22.01.2025 / Accepted 03.02.2025 / Published 30.03.2025

Введение

Нарушения мозгового кровообращения – одна из важнейших медико-социальных проблем современной медицины. Они приводят к тяжёлой инвалидизации и смертности среди населения трудоспособного возраста в большинстве развитых стран мира [1]. На современном этапе отмечается снижение числа сосудистых катастроф у лиц 65–84 лет (–28,5%) и ⩾ 85 лет (–22,1%), однако это контрастирует со значительным увеличением числа инсульта у лиц 25–44 лет (+43,8%) [1]. По данным мировой статистики, на взрослых в активном трудоспособным возрасте 18–50 лет приходится 10–15% инсультов. В структуре ишемического инсульта (ИИ) доля лиц трудоспособного возраста составляет 10–20% [2].

Развитие инсульта у лиц молодого возраста обычно связывают с редкими заболеваниями, однако даже тщательный дифференциально-диагностический поиск причины не всегда приводит к её однозначной верификации. Вместе с тем складывается ситуация, когда в поиске уникальных, редких этиотропных факторов откладывается на второй план более тщательная оценка «традиционных» факторов риска (ФР) и повышенная обеспокоенность по отношению к потенциальному риску, который они представляют.

Принято считать, что «традиционные» ФР цереброваскулярной патологии, такие как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, присущи группе пациентов старше 65 лет. Тем не менее наблюдения последних лет показывают, что эти ФР и их комбинации имеют тенденцию к «омоложению» и приводят к преждевременному развитию возрастзависимых заболеваний у лиц молодого возраста [3]. Результаты исследования C.A. Stack показывают, что среди молодых пациентов наиболее распространёнными ФР являются гиперлипидемия (60%), курение (44%) и АГ (39%) [2].

Отмечено, что сахарный диабет 2-го типа, АГ и дислипидемия – одни из наиболее частых сопутствующих заболеваний (82,7%) у пациентов с ИИ младше 50 лет, причём дислипидемии представляются как потенциально прогрессирующий ФР [4, 5].

Распространённость ФР сердечно-сосудистых заболеваний становится с каждым десятилетием жизни всё выше и значительно связана с риском инсульта к 3-му десятилетию [6]. Значимость «традиционных» сосудистых модифицируемых ФР может ещё более увеличиваться в связи с изменением образа жизни молодых людей [7].

Настораживает тенденция к увеличению доли ожирения и избыточной массы тела как отягощающего ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, причём в наибольшей степени у молодых. За последние десятилетия ожирение вышло на уровень эпидемии во всём мире [3, 8, 9].

Общее и висцеральное ожирение являются ФР цереброваскулярных заболеваний независимо от наличия АГ, дислипидемии и гипергликемии [10], однако лишь в немногих исследованиях отражена связь между ожирением и ИИ у молодых людей [10, 11].

Показано, что не только индекс массы тела (ИМТ) может считаться ФР инсульта [12], но и антропометрические показатели, отражающие наличие центрального ожирения. Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ), а также их соотношение (ОТ/ОБ) оказались более сильными ФР инсульта [10]. Доказана значимость показателя ОТ как маркера увеличения риска возникновения ИИ на 28–78% [13, 14]. Исследование INTERSTROKE показало, что повышенное соотношение ОТ/ОБ увеличивает риск развития всех типов инсультов, включая ИИ и геморрагический, у молодых людей [15, 16]. Определение данного соотношения показало свою состоятельность на группе больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями по сравнению с контрольной группой без этой патологии в анамнезе [17].

Соотношение уровней триглицеридов к глюкозе, обозначаемое как триглицерид-глюкозный индекс (ТГИ) и комбинация ТГИ со статусом ожирения (ТГИ-ИМТ и ТГИ-ОТ) предложены как простые и клинически полезные суррогатные маркеры для оценки инсулинорезистентности и метаболического здоровья [18, 19, 20].

Информативность ТГИ для оценки риска сосудистых катастроф и их исходов повышается при оценке в сочетании с индексами ожирения [21, 22]. Влияние ожирения на атеросклероз опосредуется хроническим воспалением, гиперлипидемией и эндотелиальной дисфункцией [23]. У лиц с ожирением отмечают преобладание в плазме концентраций прокоагулянтных и гипофибринолитических факторов [24], способствующих реализации ИИ. Усиление протромботического состояния крови может достаточно долго существовать латентно, оставаясь компенсированным благодаря атромбогенным свойствам сосудистой стенки [25].

Наряду с эндотелиальной дисфункцией, активация тромбоцитов и гиперкоагуляция являются ключевыми процессами, которые ведут к развитию тромботического церебрального события [26].

В связи с изложенным нами выдвинута гипотеза о том, что ожирение является отягощающим фактором в развитии, течении и ближайших исходах ИИ, особенно в случаях с неверифицированным генезом заболевания.

Целью исследования стало изучение этиологии и ФР ИИ неустановленной этиологии у пациентов трудоспособного возраста (18–50 лет), а также оценка прогностической значимости маркеров, отражающих статус ожирения, гемостаза и индексов инсулинорезистентности на ближайшие исходы заболевания.

Материалы и методы

В рамках исследования проведён ретроспективный анализ медицинской документации – 343 истории болезни пациентов в возрасте 18–50 (42,18 ± 5,20) лет, 180 мужчин и 171 женщины, в острейшем периоде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (ИИ/транзиторная ишемическая атака), проходивших лечение в Региональном сосудистом центре № 2 в 2021–2024 гг. (рис. 1).

Критерии включения в анализ медицинской документации:
- возраст пациентов на момент поступления – 18–50 лет включительно;
- установленный и подтверждённый по клиническим данным, результатам компьютерной томографии (КТ) и/или КТ-ангиографии и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга диагноз ИИ (I63.0–I64.9).

Критерии невключения:
- установленные и подтверждённые внутричерепные кровоизлияния любой этиологии;
- венозный тромбоз;
- возраст дебюта старше 50 лет;
- установленная этиология ИИ по классификации TOAST или SSS-TOAST.

Проведён анализ ФР:
- табакокурение;
- регулярный приём алкоголя;
- повышенный ИМТ;
- наличие сопутствующих заболеваний: сахарного диабета 2-го типа, АГ.

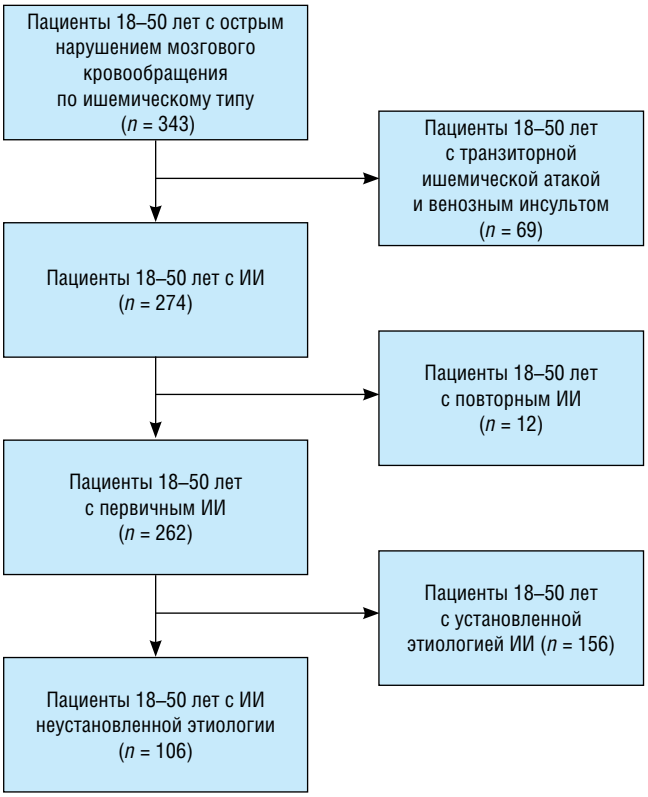


Рис. 1. Дизайн исследования.

Изучены биохимические показатели:
- глюкоза крови натощак;
- С-реактивный белок;
- мочевая кислота;
- общий холестерин;
- липопротеиды низкой плотности (ЛПНП);
- липопротеиды высокой плотности (ЛПВП);
- триглицериды;
- гемостаз (фибриноген, агрегация тромбоцитов с АДФ;
- D-димер;
- фактор VIII;
- фактор фон Виллебранда;
- активность антитромбина III.

Оценивали признаки атеросклероза области общей и внутренней сонной артерии или гемодинамического значимого стеноза по данным ультразвуковой допплерографии брахиоцефальных артерий.

Ранние исходы определяли с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) при выписке или через 14 дней после начала заболевания. Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS) была использована для оценки и группирования пациентов с неврологическим дефицитом при поступлении: лёгкий неврологический дефицит (NIHSS $\leqslant$ 4) и умеренно-тяжёлый неврологический дефицит (NIHSS > 4).

Исследование антропометрических показателей (масса тела, рост, ОТ и ОБ) проводили у пациентов в лёгкой одежде, без обуви.

ИМТ вычисляли по формуле:

$$ИМТ = вес\ (кг)/рост\ (м)^2.$$

Данные интерпретировали в соответствии рекомендациям ВОЗ:
- ИМТ $\geqslant$ 25 – избыточная масса тела;
- ИМТ $\geqslant$ 30 – ожирение [16].

Метаболические индексы вычисляли по формулам:

$$ТГИ = Ln\ [(ТГ\ (ммоль/л) \times 88{,}495575 \times ГКН\ (ммоль/л) \times 18{,}018018)]/2;$$

где ГКН – глюкоза плазмы крови натощак;

$$ТИГ\text{-}ИМТ = ТИГ \times ИМТ;$$

$$ТИГ\text{-}ОТ = ТИГ \times ОТ.$$

Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения «Prism v. 10» («GraphPad»). Данные представлены в виде среднего арифметического (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Для нормально распределённых данных использовали тест Пирсона, для ненормально распределённых данных проводили расчёт коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки диагностической точности модели была построена ROC-кривая (receiver operating characteristic curve), вычислены площадь под кривой (area under the curve – AUC) и *SD*. Также были предоставлены значения теста отношения правдоподобности/Likelihood Ratio (LR) для каждой точки на кривой. Оптимальная точка отсечения (порог) была выбрана на основе параметра LR. Дополнительно был использован индекс Юдена (J-статистика) для подтверждения выбора порога.

Результаты

Согласно цели исследования, анализ проводили среди пациентов с неуточнённой этиологией ИИ, у которых оценивали наличие «традиционных» сосудистых ФР и статуса ожирения (табл. 1, рис. 2).

У 74,4% пациентов отмечалась избыточная масса тела (в том числе ожирение у 51,3%), у 41,5% – АГ. Поведенческие факторы – табакокурение (16,0%), злоупотребление алкоголем (8,5%) были представлены в меньшей степени. Доля пациентов с сахарным диабетом 2-го типа составила 5,7%.

В исследуемой группе больных была проведена оценка корреляционных взаимосвязей между статусом ожирения, показателями крови с тяжестью инсульта в острейшем периоде (по шкале NIHSS, баллы) и ранним исходом (шкала mRS), оцениваемым к концу острейшего периода ИИ (рис. 2). Результат оценки ранних функциональных нарушений (по mRs) находился в прямой значимой связи с уровнем гликемии (r = 0,47), С-реактивного белка (r = 0,34), гематокрита (r = 0,41), установлена обратная связь с уровнем ЛПВП (r = –0,32). Выявлены корреляционные зависимости тяжести течения ИИ (по шкале NIHSS) и уровнем триглицеридов (r = 0,57), ЛПНП (r = 0,35; рис. 2).

У подавляющего большинства пациентов (62,26%) выявлены атеросклеротические изменения сосудистой стенки; атеросклеротические бляшки во внутренней сонной артерии, ипсилатеральной очагу поражения, встречались в 17,9% случаев (табл. 2).

В исследуемой выборке больных при оценке антропометрических показателей и параметров гемореологии и системы гемостаза выявлены значимые корреляционные зависимости от ИМТ таких параметров, как уровень фактора фон Виллебранда (r = 0,51) и фибриногена (r = 0,71). Показатель ОТ имеет значимую корреляцию с содержанием фибриногена (r = 0,65). Соотношение ОТ/ОБ находилось в прямой связи с уровнем фактора VIII (r = 0,35), фактора фон Виллебранда (r = 0,36), фибриногена (r = 0,58), антитромбина III (r = 0,44; рис. 3).

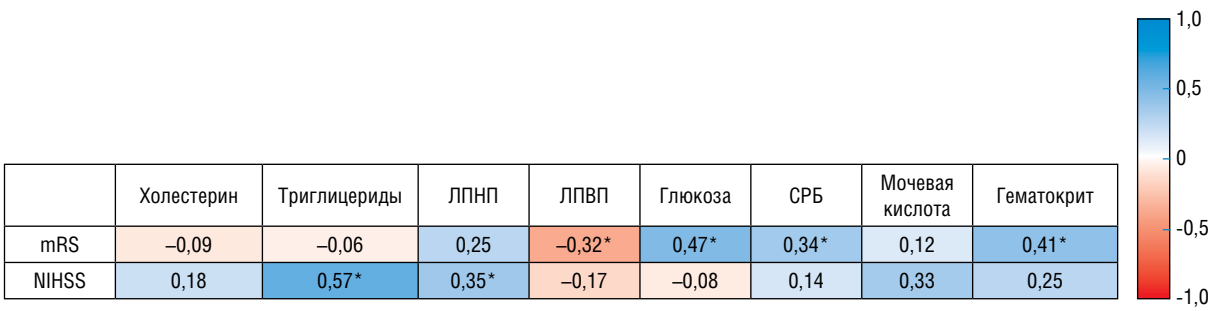
Выявлены значимые корреляционные связи тяжести течения заболевания (оценка по шкале NIHSS) с уровнем фактора VIII, фактора фон Виллебранда, фибриногена, антитромбина III, D-димера (рис. 3). Результаты оценки по mRs находились в прямой и статистически значимой связи с уровнем фактора VIII, фактора фон Виллебранда, фибриногена, D-димера, агрегации тромбоцитов с АДФ.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ИИ неуточнённой этиологи

Показатель	Значение
Средний возраст, лет ($M \pm SD$)	42,18 ± 5,20
Пол:	
мужчины, n (%)	69 (65,09)
женщины, n (%)	37 (34,9)
Масса тела, кг ($M \pm SD$) (мин–макс)	89,8 ± 21,6 (53–180)
ИМТ, кг/м^2 ($M \pm SD$) (мин–макс)	30,19 ± 6,3 (19,00–53,17)
Нормальная масса тела, n (%)	27 (25,6)
Избыточная масса тела, n (%)	25 (23,1)
Ожирение 1–3-й степени, n (%)	54 (51,3)
ОТ, см ($M \pm SD$)	103,8 ± 19,51
Соотношение ОТ/ОБ ($M \pm SD$)	1,011 ± 0,11
ТГИ, M ± SD	4,76 ± 0,26
ТГИ-ИМТ, $M \pm SD$	140,8 ± 34,72
ТГИ-ОТ, $M \pm SD$	492,7 ± 108,2
Лёгкий неврологический дефицит NIHSS $\leqslant$ 4, n (%)	41 (38,7)
Умеренный или тяжёлый неврологический дефицит NIHSS > 4, n (%)	65 (61,3)
Наличие артериальной гипертензии, n (%)	44 (41,5)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	6 (5,7)
Табакокурение, n (%)	17 (16,0)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	9 (8,5)

Таблица 2. Характеристика лабораторных и инструментальных показателей

Показатель	Значение
Глюкоза, ммоль/л ($M \pm SD$)	6,4 ± 2,0
С-реактивный белок, мг/л ($M \pm SD$)	7,4 ± 2,3
Мочевая кислота, ммоль/л ($M \pm SD$)	338,2 ± 110,8
Холестерин, ммоль/л ($M \pm SD$)	6,2 ± 1,4
Холестерин ЛПНП, ммоль/л ($M \pm SD$)	3,70 ± 1,14
Холестерин ЛПВП, ммоль/л ($M \pm SD$)	1,18 ± 0,50
Триглицериды, ммоль/л ($M \pm SD$)	1,5 ± 0,6
Гематокрит, % ($M \pm SD$)	41,0 ± 4,9
Фибриноген, г/л ($M \pm SD$)	416,5 ± 117,7
Агрегация тромбоцитов с АДФ, % ($M \pm SD$)	82,7 ± 3,7
D-димер, нг/мл ($M \pm SD$)	262,8 ± 112,5
Фактор VIII, % ($M \pm SD$)	114,8 ± 51,6
Фактор фон Виллебранда, % ($M \pm SD$)	159,40 ± 20,54
Активность антитромбина III, % ($M \pm SD$)	99,3 ± 8,3
Атеросклероз, начальные изменения сосудистой стенки, % (n)	62,3 (n = 66)
Атеросклероз, стеноз брахиоцефальной артерии до 50%, % (n)	17,9 (n = 19)



	Холестерин	Триглицериды	ЛПНП	ЛПВП	Глюкоза	СРБ	Мочевая кислота	Гематокрит
mRS	–0,09	–0,06	0,25	–0,32*	0,47*	0,34*	0,12	0,41*
NIHSS	0,18	0,57*	0,35*	–0,17	–0,08	0,14	0,33	0,25

Рис. 2. Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей.
*p < 0,05.

	Фактор VIII	Фактор фон Виллебранда	Фибриноген	Антитромбин III	D-димер	Агрегация тромбоцитов с АДФ	ИМТ	ОТ	ОТ/ОБ	mRS	NIHSS
ИМТ	0,19	0,51*	0,71*	0,16	0,05	0,22	1,00	0,65*	0,49*	0,48*	0,31
ОТ	0,05	0,26	0,65*	0,15	–0,04	0,07	0,65*	1,00	0,71*	0,43*	0,37
ОТ/ОБ	0,35*	0,36	0,58*	0,44*	–0,05	0,17	0,49*	0,71*	1,00	0,52*	0,53*
mRS	0,50*	0,58*	0,66*	0,28	0,50*	0,41*	0,48*	0,43*	0,52*	1,00	0,61*
NIHSS	0,63*	0,55*	0,46*	0,39*	0,39*	0,23	0,31	0,37	0,53*	0,61*	1,00

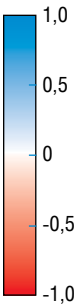


Рис. 3. Взаимосвязь клинических и гемореологических показателей.
*$p < 0,05$.

	ТГИ	ТГИ-ИМТ	ТГИ-ОТ
mRS	0,44*	0,37*	0,43*
NIHSS	0,33*	0,09	0,24

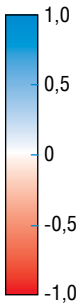


Рис. 4. Взаимосвязь параметров статуса ожирения и показателей метаболических индексов с ранними исходами и степенью тяжести ИИ неуточнённой этиологии.
*$p < 0,05$.

Результат оценки ранних функциональных нарушений находился в прямой связи с ИМТ, ОТ, соотношением ОТ/ОБ (рис. 3). Выявлены значимые корреляционные зависимости тяжести течения ИИ лишь с соотношением ОТ/ОБ.

Проведена оценка взаимосвязи тяжести течения и ранних исходов ИИ с метаболическими индексами. Индекс ТГИ, а также его сочетание с антропометрическими показателями ТГИ-ИМТ, ТГИ-ОТ оказались в сильной прямой связи с ранним исходом (рис. 4), что позволяет их рассматривать как возможный прогностический маркер. В случае влияния индексов на тяжесть течения ИИ была продемонстрирована прямая связь с ТГИ, однако показатели ТГИ-ИМТ и ТГИ-ОТ не обладали сильной связи с тяжестью течения ИИ (рис. 4).

Для оценки прогностической роли метаболических индексов в отношении тяжести течения инсульта и его исходов был проведён ROC-анализ (табл. 3, рис. 5).

По итогам построения ROC-кривых AUC выше 0,5 отмечены в отношении ранних неврологических исходов ИИ (по mRS) у всех 3 индексов, однако статистически значимыми оказались лишь ТГИ и ТГИ-ОТ. Как предикторы более неблагоприятных исходов при ИИ могут рассматриваться уровень ТГИ > 4,7 и уровень ТГИ-ОТ > 497,6. Индекс ТГИ-ИМТ с AUC < 0,8 и незначимым *p*-value указывает на его несостоятельность в отношении метода прогнозирования ранних исходов ИИ. Предиктором более тяжёлого течения ИИ (по NIHSS) является уровень ТГИ > 4,7.

Обсуждение

Инсульт у лиц трудоспособного молодого возраста является серьёзной медико-социальной проблемой.

Таблица 3. Характеристика показателей ROC-кривых

Модель	mRS			NIHSS		
	ТГИ	ТГИ-ОТ	ТГИ-ИМТ	ТГИ	ТГИ-ОТ	ТГИ-ИМТ
AUC	0,66	0,68	0,62	0,63	0,53	0,59
SD	0,075	0,06	0,095	0,065	0,095	0,09
95% доверительный интервал	0,5165–0,8110	0,5641–0,7959	0,4383–0,8117	0,5016–0,7568	0,3483–0,7214	0,4102–0,7628
Пороговое значение	4,7	497,6	144,8	4,7	489,4	138,6
Чувствительность, %	73,9	68,75	62,5	50	50,0	53,1
Специфичность, %	64,4	62,07	75,9	73,08	76,9	69,2
LR	2,079	2,589	2,589	1,857	2,167	1,727
Индекс Юдена	0,38	0,31	0,38	0,23	0,27	0,22
p	0,03	0,05	0,17	0,04	0,7	0,36

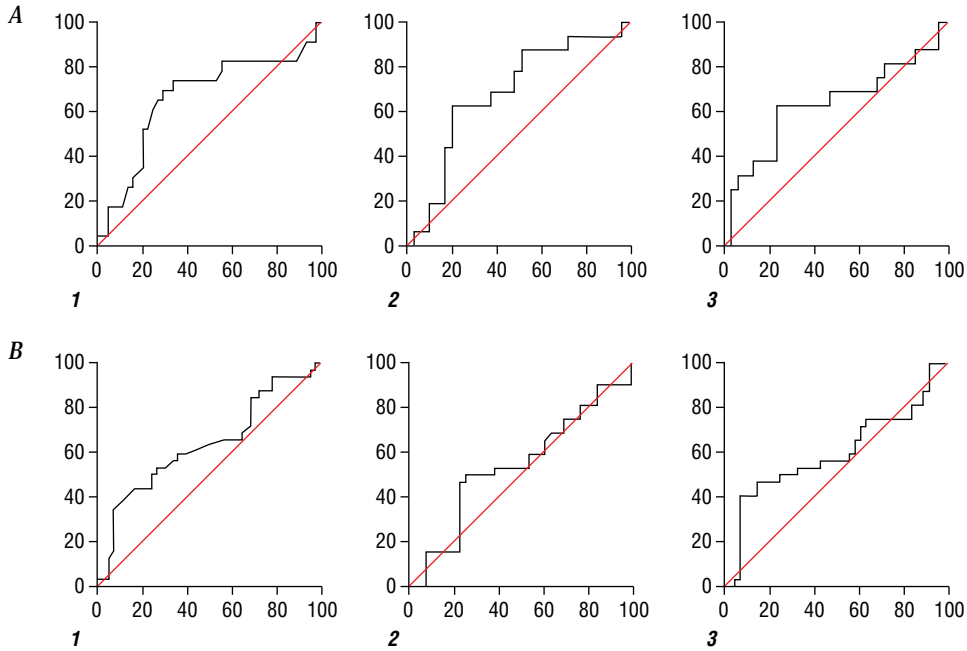


Рис. 5. ROC-кривые для ТГИ, ТГИ-ОТ, ТГИ-ИМТ как предикторы ранних исходов, оценённых по шкале mRS и тяжести течения ИИ по шкале NIHSS.
A – ранние исходы по шкале mRS; *B* – степень тяжести по NIHSS.
По осям абсцисс: специфичность; по осям ординат: чувствительность.
1 – ТГИ; *2* – ТГИ-ОТ; *3* – ТГИ-ИМТ.

В аспекте возрастного континуума ожирение ассоциировано с увеличением риска инсульта во всех периодах жизни, но в наибольшей степени – у молодых пациентов [26].

Концепция цереброметаболического здоровья, рассматривающая неблагоприятное взаимное влияние сосудистой патологии мозга и проявлений метаболического синдрома, даёт основание для рассмотрения и вычленения факторов прогрессирования цереброваскулярных заболеваний с целью профилактики и таргетного воздействия на них [26–32].

В качестве маркеров метаболического «нездоровья» рассматриваются абдоминальное ожирение в сочетании с метаболическими нарушениями: увеличение ОТ в дополнение к АГ, дислипидемии, гипергликемии [17].

В ходе настоящего исследования у лиц трудоспособного возраста с неуточнённым патогенетическим подтипом ИИ были получены данные о том, что более тяжёлые ранние исходы заболевания имели сильную ассоциацию с ИМТ, ОТ, соотношением ОТ/ОБ, ТГИ и его комбинаций с антропометрическими показателями. Кроме того, высокий уровень гликемии, С-реактивного белка, ЛПВП, гематокрита являлся статистически значимым фактором, влияющим на ранний исход.

Системный воспалительный процесс, в том числе сопровождающий ожирение, приводит к запуску нарушений в системе гемостаза, выраженных в эндотелиальной дисфункции и гиперагрегации тромбоцитов. Изменения уровней маркеров тромбоцитарной активности и эндотелиальной функции (агрегация тромбоцитов с АДФ, фактор фон Виллебранда, фактор VIII, фибриноген, D-димер) ведут к повышенной тромбогенности крови, усугубляя ишемию головного мозга, а следовательно, приводят к большей тяжести течения и более выраженной инвалидизации молодого пациента [33].

В нашем исследовании выборка пациентов не была однородной по массе тела и ИМТ, однако наличие избыточной массы тела и ожирения более чем у 70% больных ИИ, значения показателей статуса ожирения и их взаимосвязь с результатами оценки гемостаза позволяют сделать вывод о значимости метаболических расстройств, связанных с накоплением жировой ткани у лиц трудоспособного возраста, что может объяснять протромботическое состояние крови. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция предопределяет появление структурных изменений церебральных сосудов и опосредует процессы атерогенеза – начальных изменений сосудистой стенки и роста атеросклеротических бляшек.

Заключение

Изучение различных сторон цереброметаболического здоровья показывает его существенный вклад в изменение ландшафта сосудистой патологии мозга и её омоложение. Метаболические индексы могут иметь предиктивную роль при оценке течения инсультов, в том числе у молодых.

Список источников | References

1. Инсульт: инновационные технологии в лечении и профилактике: руководство для врачей / под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимовой. М.; 2024.
   Piradov MA, Tanashyan MM, Maximova MYu (eds.) Stroke: innovative technologies in treatment and prevention: a guide for doctors. Moscow; 2024.
2. Stack CA, Cole JW. The clinical approach to stroke in young adults. In: Dehkharghani S (ed.) Stroke. Brisbane; 2021;3. doi: 10.36255/exonpublications.stroke.adultstroke.2021
3. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, et al. Global differences in risk factors, etiology, and outcome of ischemic stroke in young adults — a worldwide meta-analysis: the GOAL initiative. *Neurology*. 2022;98(6):e573-e588. doi: 10.1212/WNL.0000000000013195
4. Alkutbi A, Binmahfooz S, Saidlani R, et al. Clinical characteristics of ischemic stroke patients < 50 years old at a university hospital: a retrospective descriptive study. *Cureus*. 2023;15(8):e43752. doi: 10.7759/cureus.43752
5. Гусев В.В., Ковтун О.П., Львова О.А. и др. Анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов молодого возраст. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):12–18.
   Gusev VV, Kovtun OP, Lvova OA, et al. Anamnestic, clinical and laboratory features of the acute period of ischemic stroke in young patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):12–18. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-12-18
6. Poisson SN, Hills NK, Sidney S, Fullerton HJ. Prevalence of atherosclerotic risk factors among children and young adults with arterial ischemic stroke. *JAMA Neurol*. 2022;79(9):901–910. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2077
7. Smyth A, Hankey GJ, Damasceno A, et al. Carbonated beverage, fruit drink, and water consumption and risk of acute stroke: the INTERSTROKE case-control study. *J Stroke*. 2024;26(3):391–402. doi: 10.5853/jos.2024.01543
8. Welsh A, Hammad M, Piña IL, Kulinski J. Obesity and cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(8):1026–1035. doi: 10.1093/eurjpc/zwae025
9. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: a promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018;7(1):57–62. doi: 10.1080/21623945.2017.1402151
11. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98–107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011
10. Jaakonmäki N, Zedde M, Sarkanen T, et al. Obesity and the risk of cryptogenic ischemic stroke in young adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(5):106380. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106380
12. Pillay P, Lewington S, Taylor H, et al. Adiposity, body fat distribution, and risk of major stroke types among adults in the United Kingdom. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2246613. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.46613
13. Kim DH, Nam GE, Han K, et al. Variabilities in weight and waist circumference and risk of myocardial infarction, stroke, and mortality: a nationwide cohort study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(4):933–942. doi: 10.3803/EnM.2020.871
14. Liu L, Xue X, Zhang H, et al. Family history, waist circumference and risk of ischemic stroke: a prospective cohort study among Chinese adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33(4):758–769. doi: 10.1016/j.numecd.2023.01.009
15. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761–775. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2
16. Gómez-Apo E, Mondragón-Maya A, Ferrari-Díaz M, Silva-Pereyra J. Structural brain changes associated with overweight and obesity. *J Obes*. 2021;2021:6613385. doi: 10.1155/2021/6613385
17. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Ожирение и протромбогенное состояние крови у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023;(3):53–62.
   Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, et al. Obesity and prothrombotic state in patients with cerebrovascular diseases. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2023;(3):53–62. doi: 10.25555/THR.2023.3.1069
18. Gui J, Li Y, Liu H, et al. Obesity- and lipid-related indices as a predictor of obesity metabolic syndrome in a national cohort study. *Front Public Health*. 2023;11:1073824. doi: 10.3389/fpubh.2023.1073824
19. Bazyar H, Javid AZ, Masoudi MR, et al. Assessing the predictive value of insulin resistance indices for metabolic syndrome risk in type 2 diabetes mellitus patients. *Sci Rep*. 2024;14(1):8917. doi: 10.1038/s41598-024-59659-3
20. Yang Y, Wang Y, Pei XY. Triglyceride glucose body mass index as 3-year prognostic indicator for major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients with acute myocardial infarction after PCI: a prospective cohort study. *Clin Interv Aging*. 2024;19:1341–1350. doi: 10.2147/CIA.S473481
21. Dang K, Wang X, Hu J, et al. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003–2018. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):8. doi: 10.1186/s12933-023-02115-9
22. Huang Q, Yin L, Liu Z, et al. Association of novel lipid indicators with the risk of stroke among participants in Central China: a population-based prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1266552. doi: 10.3389/fendo.2023.1266552
23. Henning RJ. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis*. 2021;11(4):504–529.
24. Iglesias M, Freuer D, Peters A, et al. Body mass index and waist circumference as determinants of hemostatic factors in participants of a population-based study. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):228. doi: 10.3390/medicina59020228
25. Танашян М.М., Суслина А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. *Неврологический вестник*. 2007;39(1):12–16.
   Tanashyan MM, Suslina ZA, Ionova VG, et al. Endothelium function state in patients with ischemic insult at different forms of carotid arteries atherosclerotic lesion. *Neurology bulletin*. 2007;39(1):12–16.
26. Антонова К.В., Танашян М.М., Раскуражев А.А. и др. Ожирение и нервная система. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(1):68–78.
   Antonova KV, Tanashyan MM, Raskurazhev AA, et al. Obesity and the nervous system. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):68–78. doi: 10.14341/omet13019
27. Руяткина Л.А., Руяткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–33.
   Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Iskhakova IS. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1):27–33. doi: 10.14341/omet10082
28. Танашян М.М., Антонова К.В., Раскуражев А.А. и др. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):17–24.
   Tanashyan MM, Antonova KV, Raskurazhev AA, et al. Cerebrovascular disorders and glucolipotoxicity. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;14(1):17–24. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.2
29. Peng N, Kuang M, Peng Y, et al. Associations between TyG-BMI and normal-high blood pressure values and hypertension: cross-sectional evidence from a non-diabetic population. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1129112. doi: 10.3389/fcvm.2023.1129112
30. Yu XR, Du JL, Jiang M, et al. Correlation of TyG-BMI and TyG-WC with severity and short-term outcome in new-onset acute ischemic stroke. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1327903. doi: 10.3389/fendo.2024.1327903
31. Ke P, Wu X, Xu M, et al. Comparison of obesity indices and triglyceride glucose-related parameters to predict type 2 diabetes mellitus among normal-weight elderly in China. *Eat Weight Disord*. 2022;27(3):1181–1191. doi: 10.1007/s40519-021-01238-w
32. Танашян М.М., Антонова К.В. Цереброметаболическое здоровье. В кн.: Аметов А.С. и др. Управление метаболическим здоровьем. М.; 2025.
   Tanashyan MM, Antonova KV. Cerebrometabolic health. In: Ametov AS, et al. Metabolic health management. Moscow; 2025.
33. Barakzie A, Jansen AJG, Ten Cate H, de Maat MPM. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(4):100160. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100160

Информация об авторах

Пономарева Мария Сергеевна – врач-невролог Центра неврологии и нейрохирургии Государственной Новосибирской областной клинической больницы, Новосибирск, Россия; старший лаборант каф. неврологии Новосибирского государственного медицинского университета, Новосибирск, Россия, https://orcid.org/0000-0001-5141-3292
Щепанкевич Лариса Александровна – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии Новосибирского государственного медицинского университета, Новосибирск, Россия; зав. Центром неврологии и нейрохирургии Государственной Новосибирской областной клинической больницы, Новосибирск, Россия, https://orcid.org/0000-0001-6951-2205
Рерих Ксения Викторовна – аспирант каф. неврологии Новосибирского государственного медицинского университета, Новосибирск, Россия; врач-невролог Регионального сосудистого центра № 2 Государственной Новосибирской областной клинической больницы, Новосибирск, Россия, https://orcid.org/0000-0002-4141-9161
Затынко Андрей Владимирович – зав. отд. для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра № 2 Государственной Новосибирской областной клинической больницы, Новосибирск, Россия, https://orcid.org/0009-0000-3737-3431
Антонова Ксения Валентиновна – д-р мед. наук, в. н. с. 1-го неврологического отд. Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия,
https://orcid.org/0000-0003-2373-2231
Танашян Маринэ Мовсесовна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, рук. 1-го неврологического отд. Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия,
https://orcid.org/0000-0002-5883-8119

Вклад авторов: *Пономарева М.С.* – обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, статистическая обработка материала, написание и научное редактирование текста; *Щепанкевич Л.А.* – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание и научное редактирование текста, экспертная оценка; *Рерих К.В., Затынко А.В.* – обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, научное редактирование текста; *Антонова К.В.* – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, научное редактирование текста; *Танашян М.М.* – концепция и дизайн исследования, экспертная оценка.

Information about the authors

Maria S. Ponomareva – neurologist, Neurology and neurosurgery center, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; laboratory assistant, Neurology department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, https://orcid.org/0000-0001-5141-3292
Larisa A. Shchepankevich – Dr. Sci. (Med.), Head, Neurology department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; Head, Neurology and neurosurgery center, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia, https://orcid.org/0000-0001-6951-2205
Ksenya V. Rerikh – postgraduate student, Neurology department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; neurologist, Regional Vascular Center No. 2, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; Novosibirsk, Russia, https://orcid.org/0000-0002-4141-9161
Andrey V. Zatynko – Head, Stroke unit, Regional Vascular Center No. 2, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia,
https://orcid.org/0009-0000-3737-3431
Ksenia V. Antonova – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0003-2373-2231
Marine M. Tanashyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research, Head, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-5883-8119

Authors' contribution: *Ponomareva M.S.* – review of publications, collection and processing of material, data analysis, statistical data processing, text writing and editing; *Shchepankevich L.A.* – study concept and design, data analysis, text writing and editing, expert assessment; *Rerikh K.V., Zatynko A.V.* – review of publications, collection and processing of material, data analysis, text editing; *Antonova K.V.* – study concept and design, collection and processing of material, text writing and editing, expert assessment; *Tanashyan M.M.* – study concept and design, expert assessment.

© Маслов Н.Е., Валенкова Д.А., Синица А.М., Труфанов Г.Е., Моисеенко В.М., Ефимцев А.Ю., Чернобривцева В.В., 2025

Радиомика в дифференциальной диагностике глиобластомы в условиях первичной нейроонковизуализации

Н.Е. Маслов[1, 2], Д.А. Валенкова[3], А.М. Синица[3], Г.Е. Труфанов[1], В.М. Моисеенко[2], А.Ю. Ефимцев[1], В.В. Чернобривцева[1, 2]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

[2]Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия;

[3]Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. *Согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г. и практическим рекомендациям по лекарственному лечению первичных опухолей ЦНС 2023 г., определение статуса изоцитратдегидрогеназы (IDH) является начальным этапом молекулярно-генетического тестирования при идентификации патоморфологических форм диффузных глиом взрослых. Однако традиционный диагностический стандарт, подразумевающий исследование биопсийного материала, обладает рядом ограничений, потенциально нивелируемых внедрением в алгоритм интерпретации традиционных магнитно-резонансных (МР) изображений принципов радиомики.*

Цель *исследования – разработка применимой в условиях первичных диагностических мероприятий радиомической модели прогнозирования IDH-статуса диффузных глиом взрослых.*

Материалы и методы. *Посредством применения метода машинного обучения Random Forest осуществляли ретроспективный сравнительный статистический анализ радиомических характеристик 46 традиционных МР-исследований головного мозга пациентов с диффузными глиомами взрослых и известным IDH-статусом в зависимости от вида предварительной обработки исходных данных визуализации с использованием полуавтоматизированного инструмента сегментации зон интереса LevelTracing.*

Результаты. *Установлена наиболее эффективная комбинация инструментов препроцессинга, сегментации и классификации – ScaleIntensity, LevelTracing и Random Forest соответственно. С её помощью верифицирована достоверность 6 выявленных на прошлом этапе исследования радиомических предикторов IDH-статуса, в большинстве являющихся характеристиками текстурной неоднородности зон интереса на воксельном уровне, а также увеличена прогностическая эффективность классификационной модели до AUC = 0.845 ± 0.089 ($p < 0.05$).*

Заключение. *Разработана мультипараметрическая предиктивная модель IDH-статуса при диффузных глиомах взрослых на основе рутинных данных МР-визуализации в условиях малой технически разнородной выборки. Сделан вывод о целесообразности использования относительно унифицированных методов предварительной обработки изображений, предполагающих равномерные изменения интенсивности вокселей с сохранной структурной детализацией. Выявленные радиомические характеристики, вероятно, на воксельном уровне иллюстрируют выраженность перифокального вазогенного отёка и феномена внутриопухолевой морфологической гетерогенности. Планируется оценка воспроизводимости полученных результатов на основе аналогичных данных медицинской визуализации из открытых источников, а также разработка методики цветового картирования зон интереса с целью привнесения элемента субъективного визуализационного анализа в процесс интерпретации количественных радиомических данных.*

Ключевые слова: *диффузные глиомы взрослых; морфологическая гетерогенность; радиогеномика; радиомика; магнитно-резонансная томография; IDH-статус*

Этическое утверждение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № 10-22 от 03.10.2022).

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: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. НМИЦ им. В.А. Алмазова. E-mail: atickinwallsome@gmail.com. Маслов Н.Е.

Для цитирования: Маслов Н.Е., Валенкова Д.А., Синица А.М., Труфанов Г.Е., Моисеенко В.М., Ефимцев А.Ю., Чернобривцева В.В. Радиомика в дифференциальной диагностике глиобластомы в условиях первичной нейроонковизуализации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(1):30–42.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1251

Поступила 17.12.2024 / Принята в печать 13.01.2025 / Опубликована 30.03.2025

Radiomics in the Differential Diagnosis of Glioblastoma under the Primary Neurooncoimaging Conditions

Nikita E. Maslov[1, 2], Daria A. Valenkova[3], Alexander M. Sinitca[3], Gennadiy E. Trufanov[1], Vladimir M. Moiseenko[2], Alexander Yu. Efimtsev[1], Vera V. Chernobrivtseva[1, 2]

[1]Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

[2]Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, Russia;

[3]Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. *According to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (CNS) and the 2023 Clinical Practice Guidelines on the Drug Management of Primary CNS Cancers, the first step of molecular genetic testing to identify the morphological type and malignancy of adult-type diffuse gliomas is the detection of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation status. However, tumor tissue biopsy as the conventional diagnostic standard has a number of limitations that can potentially be mitigated by applying the principles of radiomics to the interpretation of magnetic resonance (MR) images.*

The ***aim*** *of our study is to develop a radiomics model for IDH mutation status prediction, which can be applied to primary diagnostic imaging in patients with suspected adult-type diffuse gliomas.*

Materials and methods. *We conducted a retrospective comparative statistical analysis of radiomic features extracted from 46 conventional brain MR images of the patients with adult-type diffuse gliomas and identified IDH mutation status using the Random Forest algorithm of machine learning in combination with various preprocessing methods of the source imaging data and a semi-automated LevelTracing tool used for segmentation of the regions of interest (ROI).*

Results. *The most effective combination of tools for preprocessing, segmentation, and classification was found to be ScaleIntensity, LevelTracing, and Random Forest, respectively. Using this combination, we verified the reliability of six radiomic predictors identified at the previous study stage. These features were all associated with IDH mutation status, and most of them capture texture heterogeneity in the ROIs at the voxel level. We were also able to improve the prognostic performance of our classification model up to AUC = 0.845 ± 0.089 ($p < 0.05$).*

Conclusion. *Based on a small, technically heterogeneous sample of routine MR imaging data, we developed a multiparametric model of IDH mutation status prediction in the patients with adult-type diffuse gliomas. Our conclusion is that relatively uniform preprocessing techniques based on uniform voxel intensity changes, which allow to preserve the structural detail, are feasible in clinical practice. The identified radiomic, likely voxel-based, features reflect the severity of perifocal vasogenic edema and the measure of intratumor morphological heterogeneity. We plan to assess the reproducibility of the study results using similar medical imaging data from open sources and to develop a color mapping technique for the ROIs to facilitate visual interpretation of quantitative radiomic data.*

Keywords: *adult-type diffuse gliomas; morphological heterogeneity; radiogenomics; radiomics; MRI; IDH mutation status*

Ethics approval. The study was approved by the local Ethics Committee of the Almazov National Medical Research Centre (Protocol No. 10-22, October 3, 2022).

Source of funding. The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

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

For correspondence: 2 Akkuratov st., St. Petersburg, Russia, 197341. Almazov National Medical Research Centre. E-mail: atickinwallsome@gmail.com. Nikita E. Maslov.

For citation: Maslov N.E., Valenkova D.A., Sinitca A.M., Trufanov G.E., Moiseenko V.M., Efimtsev A.Yu., Chernobrivtseva V.V. Radiomics in the differential diagnosis of glioblastoma under the primary neurooncoimaging conditions. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2025;19(1):30–42.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1251

Received 17.12.2024 / Accepted 13.01.2025 / Published 30.03.2025

Введение

Глиобластомы, как правило, возникают у людей старшей возрастной группы, редко младше 55 лет, с наивысшей частотой встречаемости среди всех первичных злокачественных образований центральной нервной системы (ЦНС), составляющей 48,6% (заболеваемость – 3,2–3,4 случая на 100 тыс. населения в год) [1]. Выживаемость в течение года с момента постановки диагноза не превышает 13% даже среди пациентов 20–44 лет [2]. Опухоли данного типа являются наиболее агрессивными: в большинстве случаев смерть наступает в течение 14–16 мес при условии проведения химио- и лучевой терапии [3].

До 2021 г. стадирование глиом преимущественно осуществлялось на основании гистологических характеристик [4]. В настоящее время дополнительную диагностическую и прогностически ценную информацию, оказывающую влияние на планирование лечения, получают благодаря идентификации различных биомаркеров.

Основными стартовыми молекулярно-генетическими характеристиками первичных опухолей ЦНС являются мутации в генах *IDH1/IDH2* и коделеция 1p/19q – в соответствии с их наличием и последующим выявлением осуществляется коррекция дальнейшего дифференциально-диагностического поиска и формулируется окончательный диагноз [5].

Согласно Классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г., глиобластома с мутацией гена изоцитратдегидрогеназы (*IDH*) дикого типа (IDH-WT), наряду с астроцитомой IDH мутантного типа (IDH-M) и олигодендроглиомой IDH-M с коделецией 1p/19q, относится к группе диффузных глиом взрослых [6, 7].

Нивелирована строгая взаимосвязь морфологии и степеней злокачественности (СЗ) глиом. При астроцитомах выделяют 2–4-ю СЗ, при олигодендроглиомах – 2–3-ю, при глиобластоме – только 4-ю. И если ранее стадирование осуществлялось преимущественно на основании наличия соответствующих морфологических признаков, таких как некрозы, микрососудистая пролиферация, атипия ядер и др., то действующая Классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г. предписывает обязательное генетическое исследование опухолевого материала с дальнейшим соблюдением принципа доминирования выявленных генетических критериев [8].

Отсутствием IDH-мутации в структуре рассматриваемой группы образований характеризуется только глиобластома. Наличие IDH-мутации является ключевым молекулярно-генетическим диагностическим признаком для диффузных глиом 2–4-й СЗ у взрослых и вторичных глиобластом (глиомы 1-й СЗ не несут мутации в генах *IDH*) [8].

Минимальный объём обследований при подозрении на глиальную опухоль включает магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга в 3 плоскостях в стандартных режимах [8]. Однако спектр получаемой при таком исследовании диагностической информации, зачастую в рутинной практике ограничивающийся определением локализации и размеров образований, может быть расширен вплоть до попытки неинвазивного прогнозирования присущих им молекулярно-генетических особенностей, благодаря активно развивающемуся в последние 15 лет за рубежом направлению – радиогеномике.

Задачи радиогеномики реализуются посредством принципов радиомики, представляющей собой своеобразную методологию, включающую извлечение и классификационный анализ преимущественно текстурных параметров изображения в числовом виде с целью установления статистически достоверной связи между недоступными при рутинной интерпретации данными медицинской визуализации и различными морфологическими и молекулярно-генетическими особенностями опухоли [9].

Современная диагностическая парадигма, подразумевающая обязательный анализ биопсийного материала, потенциально уступает радиомическому подходу к нейроонковизуализации по ряду факторов при условии достижения должного уровня прогностической эффективности. Традиционное молекулярно-генетическое тестирование характеризуется несопоставимо бóльшими временны́ми затратами, что может негативно сказываться на маршрутизации пациентов. Несмотря на то что в настоящий момент стереотаксическая биопсия является наименее инвазивным методом верификации диффузных и глубинно расположенных опухолей мозга, её проведение чревато многочисленными осложнениями, наиболее частое и грозное среди которых – внутримозговое кровоизлияние (у 5,8% пациентов) [10]. Зачастую состояние пациента усугубляется после проведения серийных биопсий, детерминированных феноменом внутриопухолевой гетерогенности, в то время как благодаря радиомическому подходу возможна неинвазивная оценка патологического субстрата.

Вышеописанное преимущество актуально и при планировании лечения в случае невозможности радикального хирургического удаления образования или проведения стереотаксической биопсии по причине противопоказаний к оперативному лечению, анестезиологическому пособию, а также ввиду локализации процесса вблизи функционально значимых зон [11]. Помимо этого, применение «виртуальных» диагностических инструментов минимизирует финансовые затраты [12].

Актуальность применения принципов радиогеномики в онкологии, в частности при прогнозировании IDH-статуса глиальных опухолей, многократно возросла за последние 10 лет, особенно за рубежом [13, 14]. Однако многие исследования задействуют данные высокотехнологичных методик нейровизуализации, недоступных при подозрении на глиому в условиях первичных диагностических мероприятий [15, 16]. Кроме того, в настоящий момент вектор развития данной сферы направлен именно на повышение прогностической эффективности разрабатываемых моделей – не только за счёт вышеупомянутой преимущественной ориентированности на специализированные данные медицинской визуализации, но и вследствие всевозможных подходов к предварительной обработке изображений, а также при-

менения различных инструментов извлечения радиомических характеристик и методик их статистической обработки. Актуальна тенденция к включению в «обучение» предиктивных моделей клинико-анамнестических данных, доказанно ассоциированных с тем или иным типом образования (возраст, пол, индекс Карновского и др.), и даже элементов субъективной интерпретации изображений рентгенологом [17, 18].

На этом фоне очевидна необходимость стандартизации процесса – в противном случае высокие теоретические результаты невоспроизводимы и лишь условно реализуемы в рутинной диагностической практике.

За 4 года с момента последнего пересмотра Классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г. за рубежом был опубликован ряд исследований, являющихся многообещающими в соответствии с продемонстрированными показателями прогностической эффективности. W. Rui и соавт. представили предиктивную модель IDH-статуса на основе импульсных последовательностей T2-FLAIR и T1FS-CE, однако с целью повышения её точности в анализ были включены данные количественного картирования магнитной восприимчивости (quantitative susceptibility mapping – QSM); площадь под ROC-кривой (area under the ROC-curve – AUC) для модели на основе T2-FLAIR – 0,69, для комбинации T2-FLAIR, T1FS-CE и QSM – 0,88 [19]. S. Zhong и соавт. сосредоточились исключительно на анализе данных рутинных импульсных последовательностей (T1, T1FS-CE, T2), однако ими были также использованы модели обработки естественного языка, анализирующие посредством семантических векторов протоколы описания МРТ и прочую документально оформленную клинико-анамнестическую информацию с её последующей обработкой и включением в процесс обучения с целью заведомого повышения прогностической эффективности (AUC при определении IDH-статуса – 0,98), что, по нашему мнению, некоторым образом нивелирует перспективу применения разработанной модели на базе сторонних лечебно-диагностических учреждений [18].

Существенное влияние на качество извлекаемых радиомических признаков оказывает использование различных методов предобработки МР-изображений [20]. Таким образом, на текущем этапе представляются актуальными развитие инструментов радиомической идентификации IDH-статуса при диффузных глиомах взрослых и унификация процессов их разработки в соответствии с принципом потенциальной применимости результатов в условиях первичного диагностического поиска.

Данное исследование учитывает результаты, полученные нами на предыдущем этапе исследования, и нацелено на продолжение поиска наиболее эффективного инструмента препроцессинга, выявление оптимальной модели классификации [21, 22]. Стоит отметить, что разработка предиктивной модели IDH-статуса в условиях Классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г. позволяет неинвазивно исключать из дифференциально-диагностического поиска на начальном этапе целый патоморфологический тип – первичную глиобластому IDH-WT, которая характеризуется практически вдвое худшим прогнозом по сравнению с IDH-M и плохим ответом на лучевую и химиотерапию [8].

Цель исследования – разработка применимой в условиях первичных диагностических мероприятий радиомической модели прогнозирования IDH-статуса диффузных глиом взрослых.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ первичных данных МРТ головного мозга 46 пациентов в возрасте 18–84 лет с диффузными глиомами взрослых и впоследствии идентифицированным IDH-статусом из архивов НМИЦ им. В.А. Алмазова (n = 31) и Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического) им. Н.П. Напалкова (n = 15) за 2021–2023 гг. (табл. 1).

Критерии включения в исследование:
- верифицированное первичное объёмное образование глиального ряда;
- идентифицированный IDH-статус;
- наличие данных импульсной последовательности T2-FLAIR в структуре протокола сканирования.

Таблица 1. Распределение образований по патоморфологическому типу, степени злокачественности и IDH-статусу

Диагноз		*n*	%
Патоморфологический тип, степень злокачественности	Глиобластома G4	24	52,2
	Олигодендроглиома G3	7	15
	Астроцитома G2	2	4,3
	Астроцитома G3	5	11
	Астроцитома G4	5	11
	Олигодендроглиома G2	3	6,5
IDH-статус	WT	24	52
	M	22	48

Критерии невключения:
- предшествующие оперативные вмешательства в зоне интереса, химио- и радиолечение;
- аномалии развития головного мозга;
- артефакты, снижающие качество интерпретации изменений в зоне интереса.

Из табл. 1 следует, что большинство образований составляли глиобластомы 4-й СЗ, поскольку, согласно Классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г., только данный морфологический тип характеризуется отсутствием IDH-мутаций.

МР-исследования проводили на различных томографах с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Тл, в связи с чем изображения подвергались предварительной обработке. Параметры сканирования:
- импульсная последовательность, плоскость – T2-FLAIR, ax;
- толщина среза – 2–6 мм;
- поле обзора – 186 × 230, 199 × 220, 201 × 230, 226 × 250;
- время повторения – 4800–11 000 мс;
- время эхо – 61,00–365,27 мс.

На данном этапе исследования проводили сравнительный анализ эффективности следующих методов предварительной обработки исходных данных визуализации:
1. Нормализация распределения интенсивности изображения – приведение его к нормальному распределению с нулевым средним и единичным стандартным отклонением.
2. Масштабирование интенсивности (ScaleIntensity) – приведение значений интенсивности изображений к заданному диапазону (от 0 до 1).
3. Изменение контрастности изображения с помощью γ-коррекции (AdjustContrast) – акцентирование внимания на критически значимых для анализа структурах и деталях.
4. Нормализация гистограммы – перераспределение значений интенсивности вокселей с целью обеспечения нормального (Гауссова) распределения частот по всему диапазону значений.

Преобразования выполняли на основе библиотеки MONAI [23]. Все методы нормализации применяли отдельно для каждого изображения. Для сравнения использовали данные, не подвергавшиеся нормализации, что позволило оценить влияние предварительной обработки на результаты эксперимента.

Сегментацию зон интереса выполнял эксперт-рентгенолог с помощью полуавтоматизированной посрезовой методики LevelTracing. Основания использования данного инструмента по результатам проведённого нами сравнительного анализа эффективности и принцип его работы указаны ранее [22]. Также ранее был реализован метод сегментации опухолей головного мозга на основе нечёткого ансамблирования нейросетевых моделей[1].

В качестве зоны интереса традиционно была определена вся ассоциирующаяся с опухолевым поражением область гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-FLAIR-взвешенных изображениях с захватом связанных кистозных и/или некротических, геморрагических и обызвествлённых компонентов, т. к. данный подход призван существенно ускорить процесс сегментации в рамках первичного МР-исследования, а также до определённой степени стандартизировать его, нивелируя потенциальные разночтения в процессе идентификации конкретных структурных компонентов образования, учитывая оператор-зависимый характер сегментации.

Для каждой зоны интереса была извлечена 851 радиомическая характеристика: 107 базовых признаков из 7 классов и дополнительные данные, полученные при помощи дискретного вейвлет-преобразования, включающего 8 фильтров[2].

С целью наглядного сравнительного анализа влияния методов препроцессинга на эффективность разрабатываемой предиктивной модели среди всего многообразия радиомических характеристик использовались те, которые продемонстрировали наилучшие результаты на предыдущем этапе исследования [22].

Рассмотренные параметры:
- сферичность – мера шарообразности зоны интереса относительно идеальной сферы с наименьшей площадью поверхности, для которой данный показатель равен 1 (диапазон 0–1; параметр не характеризует текстурные особенности, поэтому не подвержен влиянию вейвлет-фильтров);
- энтропия зависимости – мера разнообразия взаимосвязей интенсивностей вокселей (параметр рассчитывали с использованием вейвлет-фильтра HHH);
- нормализованная неравномерность зависимости – мера изменчивости структуры зависимости между различными уровнями серого на изображении (параметр обрабатывали с помощью вейвлет-фильтра HHH);
- дисперсия зависимости – мера вариации зависимостей между уровнями серого в изображениях, которая оценивает, насколько сильно изменяются интенсивности вокселей относительно соседних с учётом их уровней серого (параметр извлекали с использованием вейвлет-фильтров HHH и HLH);
- акцент на малых областях – частота встречаемости небольших зон с одинаковым уровнем серого в изображении; параметр отражает неоднородность текстуры, указывая на часто встречающиеся маленькие регионы с одинаковой интенсивностью. Высокие значения признака могут свидетельствовать о более гомогенной текстуре изображения, тогда как низкие указывают на сложные и неоднородные структуры (обработан с использованием вейвлет-фильтра) [24].

В качестве метрик для оценки качества классификации учитывали точность, полноту, точность правдивых предсказаний, F1-меру и AUC.

[1]Cardoso M.J., Li W., Brown R. et al. MONAI: an open-source framework for deep learning in healthcare. 2022. URL: https://arxiv.org/pdf/2211.02701v1

[2]Radiomic Features — pyradiomics 2.2.0.post35+g8da1db7 documentation. 2016. URL: https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html

Набор данных (46 МРТ головного мозга) был разделён на 2 группы: 31 исследование использовалось для тренировочного набора данных, 15 — для тестового. С целью оценки производительности модели, учитывая ограниченный объём данных, в эксперименте была использована кросс-валидация с разделением выборки на 5 частей. В рамках исследования модель оценивали по каждому признаку отдельно, для чего вычисляли AUC. Данный подход обеспечил надёжность полученных метрик, позволяя выявить устойчивость и предсказательную способность модели на различных частях набора данных.

Классификацию осуществляли посредством метода машинного обучения Random Forest, основанного на ансамбле деревьев решений с использованием принципа бэггинга (объединения прогнозов из нескольких методов обучения). Этот подход заключается в обучении каждого дерева на случайной подвыборке исходного набора данных, что способствует увеличению разнообразия моделей в ансамбле и учёту нелинейных связей между признаками. Количество деревьев было ограничено 50, что позволило добиться баланса между вариативностью и стабильностью модели.

В качестве нулевой гипотезы рассматривали следующее утверждение: выбранные методы предварительной обработки изображений не влияют на точность классификации IDH-статуса. Иными словами, различия между средними значениями AUC для признаков, полученных с использованием различных методов препроцессинга, и для необработанных данных статистически незначимы. Альтернативная гипотеза: методы предварительной обработки влияют на точность классификации IDH-статуса, что проявляется в статистически значимых различиях средних значений AUC по сравнению с необработанными данными.

Для оценки значимости модели в экспериментах использовали критерий Стьюдента (t-тест), позволяющий определить, различаются ли распределения метрик качества (AUC) при использовании различных признаков на уровне, превышающем случайные различия. Уровень значимости вычисляли для каждого признака.

Результаты

Получены значения прогностической эффективности радиомических характеристик зон интереса, достоверно зависящих от IDH-статуса, в соответствии с применёнными методами нормализации исходных изображений (рассчитывали на тестовой выборке; табл. 2).

Для признака «сферичность» наблюдается отсутствие статистически значимых различий результатов, полученных на основе обработанных и необработанных данных. Это указывает на то, что эффект от применения различных методов предварительной обработки может варьировать в зависимости от специфики анализируемых признаков.

Особое внимание обращает на себя эксперимент с построением предиктивной модели на основе совокупности радиомических признаков, продемонстрировавший существенное улучшение качества классификации за счёт инструментов препроцессинга ($p < 0,05$).

Наилучший результат в эксперименте показало применение предварительной обработки по методу ScaleIntensity с учётом всех радиомических признаков. Оценка их важ-

Таблица 2. Оценка влияния предварительной обработки изображений на точность идентификации IDH-статуса опухоли (AUC), *M* ± *SD* (*p*)

Радиомический показатель	Без обработки	Нормализация интенсивности	ScaleIntensity	AdjustContrast	Нормализация гистограммы
Сферичность	0,645 ± 0,197	0,635 ± 0,223 (0,695)	0,660 ± 0,194 (0,713)	0,65 ± 0,177 (0,464)	0,685 ± 0,235 (0,237)
Энтропия зависимости_HHH	0,59 ± 0,142	**0,76 ± 0,141* (0,042)**	0,665 ± 0,144 (0,28)	0,725 ± 0,101 (0,101)	0,585 ± 0,161 (0,325)
Нормализованная неравномерность зависимости_HHH	0,655 ± 0,16	**0,855 ± 0,093* (0,010)**	0,770 ± 0,109 (0,153)	**0,805 ± 0,128* (0,043)**	0,630 ± 0,119 (0,843)
Дисперсия зависимости_HHH	0,68 ± 0,184	0,670 ± 0,107 (0,589)	**0,840 ± 0,119* (0,023)**	**0,795 ± 0,141* (0,036)**	0,56 ± 0,142 (0,358)
Дисперсия зависимости_HLH	0,355 ± 0,126	0,650 ± 0,094 (0,566)	0,535 ± 0,211 (0,572)	0,66 ± 0,051 (0,687)	**0,825 ± 0,087* (0,013)**
Акцент на малые области_LHL	0,48 ± 0,081	0,725 ± 0,094 (0,089)	0,650 ± 0,157 (0,532)	0,665 ± 0,111 (0,536)	0,695 ± 0,187 (0,753)
Все признаки	0,63 ± 0,088	**0,815 ± 0,058* (0,020)**	**0,845 ± 0,089* (0,005)**	**0,805 ± 0,09* (0,037)**	**0,82 ± 0,127* (0,027)**

Примечание. $p < 0,05$ по сравнению с данными без обработки.

ности в данной модели показала, что наиболее значимыми для классификации являются дисперсия зависимости (24,3%) и энтропия зависимости (22,0%); за ними следуют нормализованная неравномерность зависимости (19,3%) и акцент на малых областях (18,5%). Вклад сферичности (8,2%) и дисперсии зависимости (7,7%) оказался менее значительным, однако их использование в сочетании с другими всё же способствует улучшению классификации.

На рис. 1 представлена диаграмма, иллюстрирующая распределение значений радиомических признаков и основные статистические характеристики выборки при применении наиболее эффективного метода предварительной обработки по принципу ScaleIntensity. Значения классификации с учётом всех признаков демонстрируют наилучший результат.

ScaleIntensity – метод изменения интенсивности изображений в заданном диапазоне значений путём применения линейного преобразования к каждому элементу массива. Такой подход позволяет сравнивать изображения, полученные с использованием различных методов сканирования.

На рис. 2 представлены различия количественного распределения вокселей с разными уровнями серого в структуре всех изображений выборки до и после применения метода ScaleIntensity.

Отдельное внимание стоит уделить показателю «сферичность», на который не влияли инструменты нормализации, поскольку в формуле его расчёта учитываются только объём и площадь зоны сегментации. Различия в значениях AUC для данного показателя обусловлены применением метода кросс-валидации с разбиением тренировочной выборки на 5 частей, в связи с чем модель тестировалась на разных подвыборках. Распределение значений признака в структуре совокупной выборки представлено на рис. 3. Большее количество образований, характеризовавшихся относительно высокими показателями сферичности, выявлено в подгруппе IDH-M. При этом опухоль с наивысшей степенью сферичности в выборке характеризовалась отсутствием IDH-мутации.

На рис. 4 представлены ROC-кривая и матрица путаницы для предиктивной модели IDH-статуса диффузных глиом взрослых на основе вышеуказанных 6 радиомических характеристик с применением инструмента нормализации исходных изображений по принципу ScaleIntensity и с использованием классификационного метода Random Forest. AUC для разработанной модели составила 0,845 ± 0,089; значения ключевых показателей: точность – 0,866; точность правдивых предсказаний – 0,875; полнота – 0,875; F1-мера – 0,874. Согласно матрице путаницы, модель продемонстрировала 1 ложноположительный и 1 ложноотрицательный результаты из 15, верно классифицировав IDH-M и IDH-WT в 13 случаях тестовой выборки.

Обсуждение

На предыдущем этапе исследования мы оценивали прогностическую эффективность 6 отдельно взятых предик-

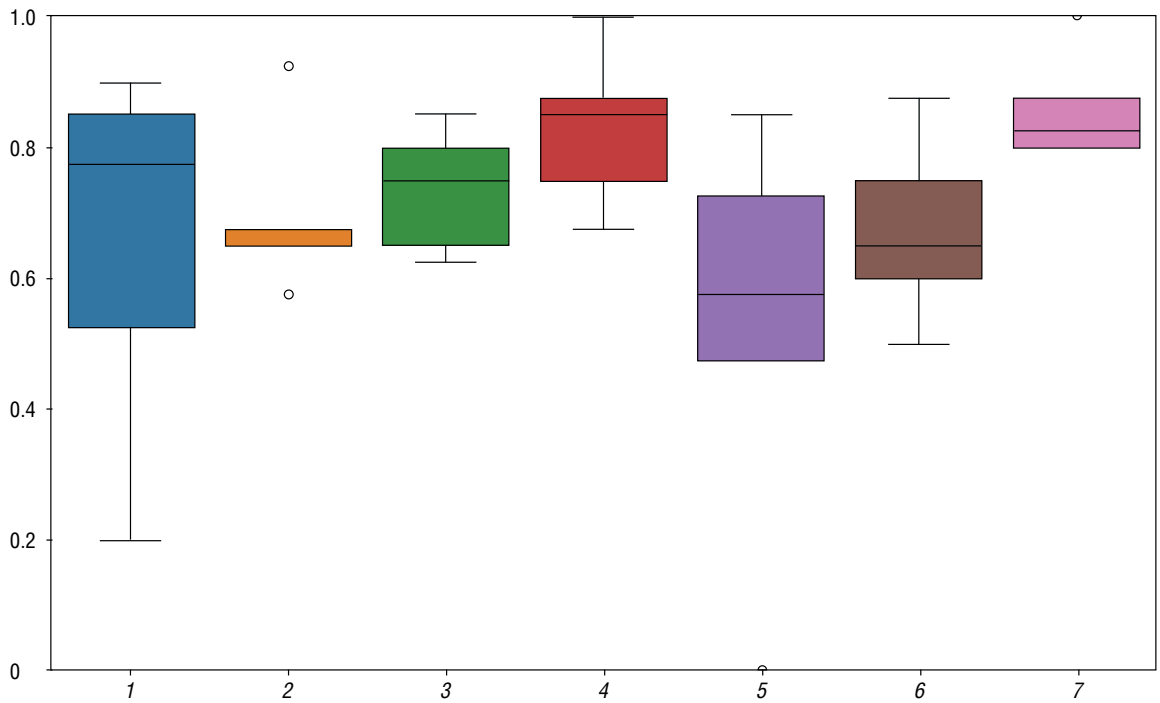


Рис. 1. Диаграмма размаха (бокс-плот), основанная на методе кросс-валидации с разбиением на 5 частей, для предварительной обработки изображений по методу ScaleIntensity.
1 – сферичность; *2* – энтропия зависимости_HHH; *3* – нормализованная неравномерность зависимости_HHH; *4* – дисперсия зависимости_HHH; *5* – дисперсия зависимости_HLH; *6* – акцент на малых областях_LHL; *7* – все признаки.

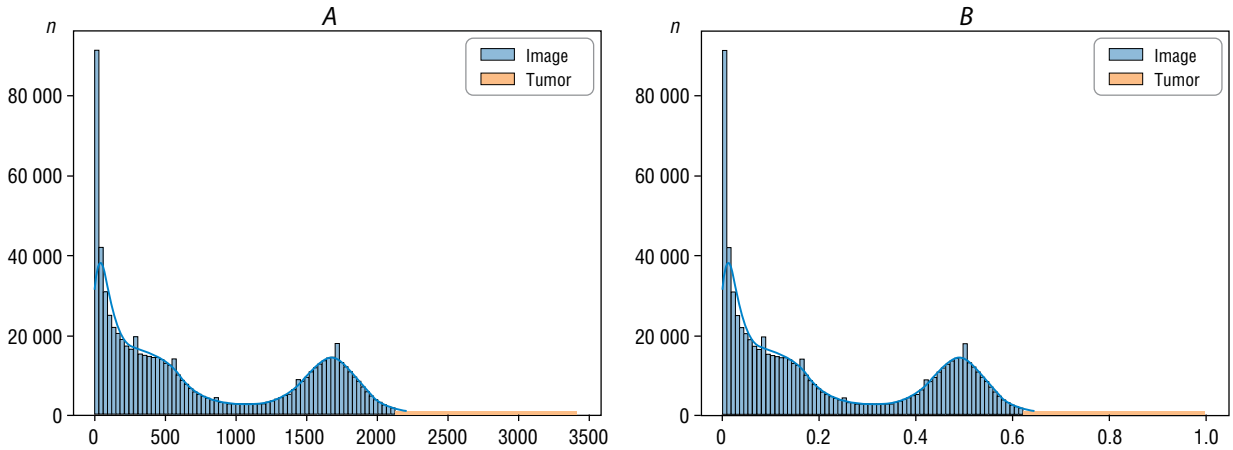


Рис. 2. Гистограммы количественного распределения вокселей с определёнными уровнями серого для всех изображений выборки. *A* – «сырые» данные; *B* – после применения метода ScaleIntensity.

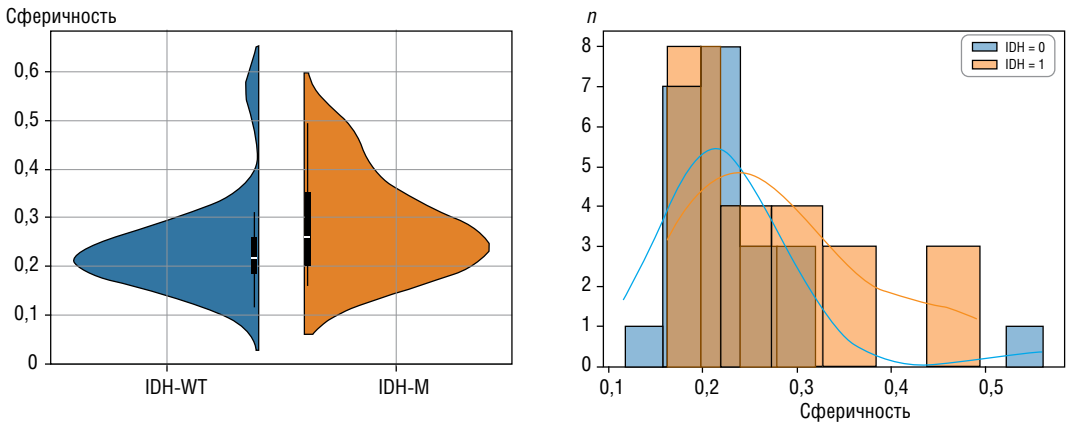


Рис. 3. Диаграммный тип «скрипка» для показателя «сферичность».

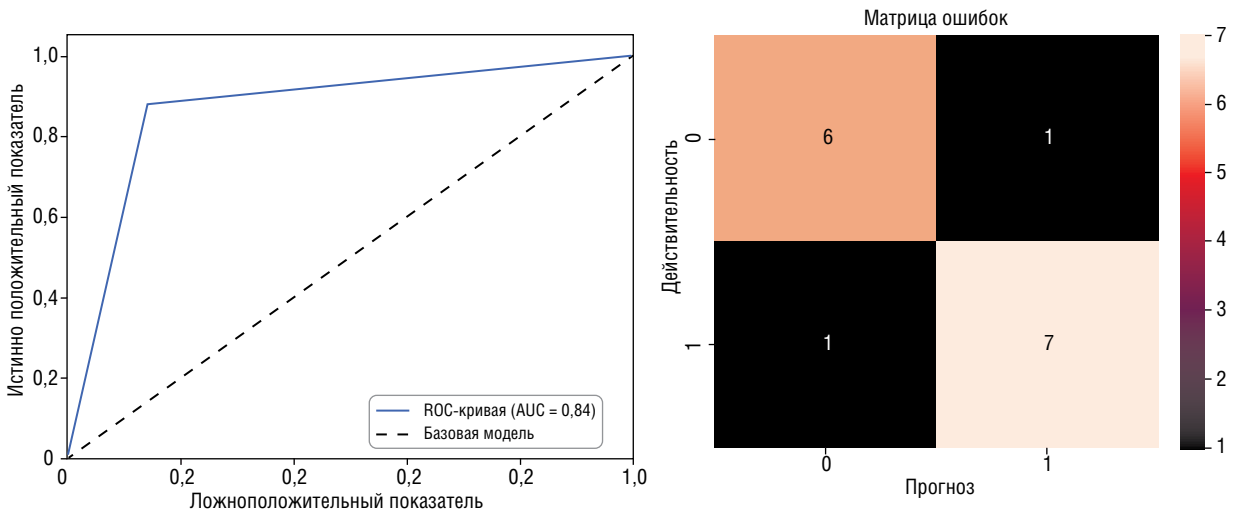


Рис. 4. ROC-кривая и матрица путаницы предиктивной модели IDH-статуса (тестовый набор данных).

торов IDH-статуса, извлечённых из зон интереса МР-изображений, прошедших предварительную обработку по методам сопоставления гистограмм и ScaleIntensity, где наивысшие результаты были получены с использованием последнего [22]. Аналогичная тенденция проявила себя и в текущем эксперименте в ходе анализа эффективности совокупной предиктивной модели с применением 4 различных инструментов предварительной обработки.

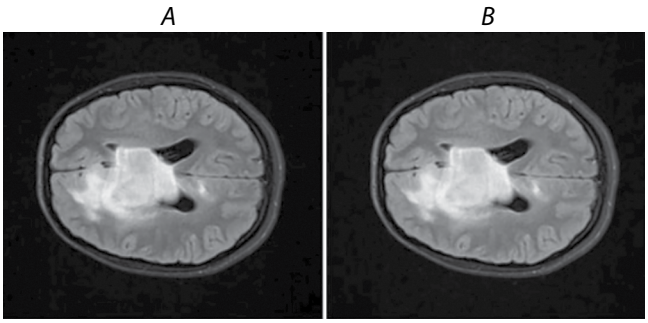


Рис. 5. Диффузная глиома (T2-FLAIR-взвешенное изображение, ax).
A — «сырые» данные; *B* — после обработки по методу AdjustContrast (γ = 0,9).

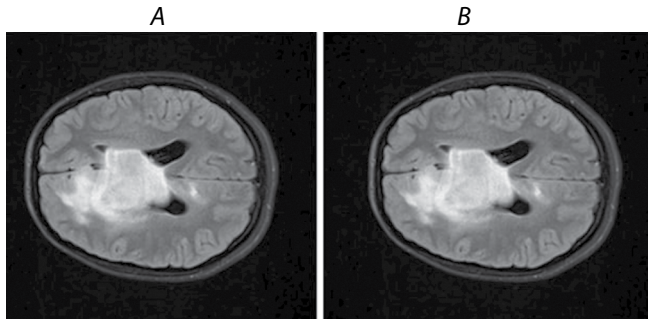


Рис. 6. Диффузная глиома (T2-FLAIR-взвешенное изображение, ax).
A — «сырые» данные; *B* — после обработки по методу ScaleIntensity.

Однако среди них только AdjustContrast не приводит сигнальные характеристики изображений к единым диапазонам заданных или усреднённых значений, будучи нацеленным на усиление текстурных различий посредством гамма-коррекции, повышающей или снижающей общую контрастность.

Учитывая выводы предыдущего этапа исследования, согласно которым большинство радиомических предикторов характеризует неоднородность зон интереса по интенсивности уровней серого на воксельном уровне, относительно высокий прогностический результат модели, рассчитанной с помощью данного метода, может объясняться, в частности, его контраст-ориентированностью (γ — параметр гамма, который управляет контрастностью: значения меньше 1 уменьшают её, а больше 1 — увеличивают; в настоящем исследовании значение γ было равно 0,9, т. е. контрастность изображений незначительно снижалась (рис. 5).

AdjustContrast — важнейший метод препроцессинга, в частности используемый в сфере компьютерного зрения. На фоне оптимизации общей чёткости при его применении возрастает и дифференциация отдельных структурных элементов. Чаще данный инструмент задействуется при работе с изображениями низкой контрастности, где детали могут быть трудно различимы из-за недостаточной разницы между относительно светлыми и тёмными участками[3].

Полученный результат свидетельствует о том, что метод предобработки исходных рутинных данных МРТ, основанный на изменении контрастности, существенно повышает предиктивную способность разрабатываемой модели, достоверно акцентируя ключевые зоны изменённого МР-сигнала, что является неотъемлемым элементом качественного анализа (табл. 2). Несущественная для «невооружённого» взгляда трансформация повысила прогностическую способность модели на 17,5% в сравнении с таковой, построенной на основе «сырых» данных, из чего следует, что гамма-коррекция не только является критически важным инструментом достижения качественной демонстрации изображений и видео в различных медиаформатах с учётом нелинейности восприятия человеческим глазом, но и представляет собой многообещающий инструмент стандартизации процесса предобработки исходных данных медицинской визуализации. Однако обращает на себя внимание невыраженное, но статистически достоверное преобладание эффективности других проанализированных методов нормализации, основанных на усреднении/задании определённого диапазона сигнальных характеристик, в частности ScaleIntensity, продемонстрировавшего наибольшую AUC.

Сравним эти методы предобработки данных визуализации. ScaleIntensity предполагает равномерное повышение яркости изображения посредством изменения значений всех вокселей в его структуре. Как правило, это достигается путём применения линейного преобразования, за счёт которого значения вокселей сопоставляются с новым диапазоном. Например, если изначально они находятся в пределах от 0 до 255, то описываемый инструмент трансформирует их в соответствии с другим заданным диапазоном, что зачастую улучшает качество интерпретации без существенного изменения отношения между значениями вокселей. Иными словами, ScaleIntensity позволяет повысить яркость изображения, сохраняя при этом текстурные особенности тёмных и светлых областей (рис. 6). Ввиду равномерности регулировки сводится к минимуму риск потери информации, имеющий место при критическом превышении значений интенсивности вокселей.

Данный метод также позволяет «сглаживать» изображения с «шумом», упрощая анализ объектов без появления артефактов, которые могут возникнуть при более агрессивной настройке контрастности. При сравнительном анализе изображений с различными уровнями «шума» ScaleIntensity помогает привнести определённую согласованность в их внешний вид, что имеет решающее значение для таких задач, как научный анализ данных визуализации[4]. В свою очередь, изменение контрастности модифицирует разницу между самыми тёмными и яркими частями изображения путём растягивания или сжатия диапазона значений вокселей, что улучшает ви-

[3]Contrast Adjustment — MATLAB & Simulink.
URL: https://www.mathworks.com/help/images/contrast-adjustment.html

[4]Transforms — MONAI 1.4.0 Documentation. 2024.
URL: https://docs.monai.io/en/stable/transforms.html#scaleintensity

Таблица 3. Тезисная сравнительная характеристика предварительной обработки данных визуализации по методам ScaleIntensity и AdjustContrast

Показатель	ScaleIntensity	AdjustContrast
Эффект	Равномерное увеличение яркости изображения	Повышение дифференциации между светлыми и тёмными участками
Риск утраты детализации	Низкий: детализация сохраняется при любом уровне яркости	Средний: риск утраты детализации при агрессивной настройке контрастности
Влияние на «шум»	Может сглаживать «шум»	Может усиливать «шум»
Применение	Больше подходит для сравнительного анализа	Есть зависимость от специфики визуализационных данных
Риск клиппинга	Низкий: сохраняется динамический диапазон	Высокий: есть риск утраты детализации на фоне искажённых цветовых характеристик пересвеченных/избыточно тёмных участков изображения

димость в его пределах, делая тусклые области темнее, а светлые — ярче. Хотя AdjustContrast может улучшить детализацию, часто возникает и риск её утраты в областях, которые становятся избыточно яркими или тёмными при применении данного инструмента — явление клиппинга. В отличие от метода ScaleIntensity, при котором все воксели трансформируются равномерно, AdjustContrast влечёт за собой неоднородные улучшения в виде «выделения» определённых областей на фоне нивелирования текстурных особенностей других зон. Такая изменчивость может усложнять задачи анализа[5].

В табл. 3 суммированы основные доводы, вероятно, объясняющие наличие достоверной разницы между предиктивной эффективностью моделей, созданных с помощью сравниваемых методов предварительной обработки.

Результаты зарубежных исследований также показывают, что методы нормализации интенсивности исходных МРТ головного мозга хотя и не способны до конца устранить эффекты сканирования на уровне радиомических признаков, но всё же позволяют получать более сопоставимые для последующего анализа данные нейровизуализации, а также повышают надёжность радиомических предикторов [25]. Кроме того, эти инструменты представляются более применимыми на практике, где с использованием таких известных методов препроцессинга, как ComBat, могут возрастать требования к вычислительным мощностям с закономерным снижением скорости обработки данных по мере увеличения их объёма и усложнения моделей [26].

Бóльшая концентрация зон интереса с относительно высокими показателями сферичности в подгруппе IDH-M, вероятно, объясняется характерными для них менее обширными зонами перифокального вазогенного отёка, распространяющегося вдоль извилин, придавая областям сегментации неправильную «звёздчатую» форму [27, 28]. Таким образом, учитывая наличие в структуре выборки всех морфологических типов диффузных глиом взрослых всех СЗ, относительно низкие значения сферичности чаще указывали на более агрессивные опухоли, большинство из которых в данном исследовании представлено глиобластомами IDH-WT. Полученный результат косвенно согласуется с исследованием Y. Li и соавт., в ходе которого радиомический признак «сферическая диспропорция» (характеризуется минимальными значениями для идеальной сферы) явился единственным самостоятельным предиктором экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 при глиомах, продемонстрировав прямо пропорциональную зависимость от него [29].

Совокупная прогностическая эффективность модели на основе всех 6 радиомических характеристик выше, чем таковая для одного любого параметра, в связи с чем классификация по принципу наличия/отсутствия IDH-мутации осуществляется в нашем случае на основании выраженности не только перифокального отёка, но и, вероятно, внутриопухолевой морфологической гетерогенности, проявляющейся достоверно более высокой текстурной неоднородностью зон интереса на воксельном уровне — более подробные основания для данного предположения приведены нами ранее [22].

С учётом того, что морфологическая гетерогенность определяет стадирование глиом по СЗ, разработанная модель, «различая» её выраженность, скорее, предоставляет информацию о наиболее вероятной принадлежности образования к группе низко- или высокозлокачественных. В свою очередь, с наличием большого количества вышеупомянутых морфологических характеристик высокой злокачественности ассоциировано отсутствие IDH-мутации, благодаря чему возможно получать косвенную прогностическую информацию об IDH-статусе посредством радиомики.

Согласно данным многочисленных исследований, в случае, когда астроцитарная опухоль не до конца отвечает морфологическим критериям высокой СЗ, но характеризуется при этом отсутствием IDH-M (а также рядом других молекулярно-генетических событий), она определяется как глиобластома IDH-WT с присвоением 4-й СЗ, что является основанием для лечения по соответствующим стандартам [33–35]. В связи с тем, что выборка в данном исследовании формировалась за счёт образований, классифициро-

[5]Transforms — MONAI 1.4.0 Documentation. 2024.
URL: https://docs.monai.io/en/stable/transforms.html#adjustcontrast

ванных по обновлённым критериям, высока вероятность того, что среди 24 задействованных глиом IDH-WT некоторая часть также изначально демонстрировала морфологические признаки 3-й СЗ с дальнейшим её повышением в связи с отсутствием IDH-M. Это значит, что в условиях всего многообразия диффузных глиом взрослых, представленных в выборке, разработанная модель обучалась на выявление IDH-WT на основе в том числе тех из них, которые характеризовались менее выраженными морфологическими признаками злокачественности.

В свою очередь, во многих исследованиях последних лет в качестве обучающей выборки использовались случаи, классифицированные в соответствии с критериями 2016 г., подразумевавшими различный IDH-статус как для астроцитом II, III СЗ, так и для глиобластом IV СЗ [36]. Соответственно, в ряде случаев набор данных формировался в пределах конкретных морфологического типа и СЗ с тем, чтобы распределение радиомических данных косвенно зависело только от целевой переменной, то есть IDH-статуса [37, 38]. Таким образом, предиктивные модели, разработанные в соответствии с данным подходом, лишь условно применимы в реалиях инициальных диагностических мероприятий, так как зачастую обучены классифицировать IDH-статус в пределах единого морфотипа, информацией о принадлежности к которому в момент первичного исследования рентгенолог не обладает.

Имели место и исследования, направленные на дифференциальный диагноз глиом низкой и высокой СЗ безотносительно IDH-статуса, но в таком случае различия в распределении радиомических характеристик между подгруппами IDH-M и IDH-WT во многом обусловлены тем же, чем и при морфологическом анализе, т. е. зачастую малыми фенотипическими особенностями, которые становятся доступны и рентгенологам благодаря принципам радиомики [39, 40].

Заключение

Полученные результаты демонстрируют значительное влияние применения различных вариантов предварительной обработки МР-изображений на точность радиомической идентификации IDH-статуса диффузных глиом взрослых.

В рамках проанализированных методов, в условиях рутинной нейроонковизуализации и малой выборки, наиболее прогностически эффективным явилось сочетание таких инструментов препроцессинга, сегментации и классификации, как ScaleIntensity, LevelTracing и Random Forest соответственно. Вероятно, это связано с тем, что ScaleIntensity – более оптимальный метод с точки зрения сохранности детализации и обеспечения однородности изображений, что делает его особенно полезным в аналитических целях. Напротив, AdjustContrast может повысить качество визуальной интерпретации одновременно с риском частичной утраты структурной детализации из-за неравномерности регулировки и тенденции к клиппингу. Вместе с тем все 4 инструмента предобработки продемонстрировали сопоставимую предиктивную способность, следовательно, требуются обучение моделей на большем объёме выборки и оценка воспроизводимости полученных результатов на альтернативных данных.

Предиктивная эффективность разработанной радиомической модели при учёте всех 6 радиомических характеристик достигает значения AUC = 0,845 ± 0,089, что будет учитываться при проведении дальнейших исследований.

Сферичность зон интереса, включающих перифокальные изменения, достоверно менее выражена в подгруппе глиом IDH-WT, так как все они являются образованиями 4-й СЗ, а ей прямо пропорциональна выраженность вазогенного отёка, обусловливающая характерную «неправильную» форму областей структурных изменений при таких опухолях.

Исходя из критериев классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г., разработка предиктивных моделей IDH-статуса представляется более оптимальной не в пределах единых морфотипа и СЗ, но в условиях разнородной по вышеуказанным параметрам выборки с целью достижения максимально возможной применимости сообразно реалиям первичной лучевой диагностики при подозрении на диффузную глиому взрослых. Помимо этого, такой подход позволяет неинвазивно исключать из дифференциально-диагностического поиска на начальном этапе такой патоморфологический тип, как первичная глиобластома без мутаций в генах IDH.

Планируется оценка воспроизводимости представленной модели на основе открытого набора данных МРТ головного мозга пациентов со всеми типами диффузных глиом взрослых с известными IDH-статусом и СЗ, сформированного в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г., а также разработка методики цветового картирования зон интереса с целью привнесения элемента субъективного визуализационного анализа в процесс интерпретации количественных радиомических данных.

Список источников | References

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(12 Suppl 2):iv1–iv96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200
2. Дяченко А.А. Эпидемиология и выживаемость больных первичными опухолями центральной нервной системы: популяционное исследование: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014.
Dyachenko AA. Epidemiology and survival of patients with primary tumors of the central nervous system: a population-based study. St. Peterburg, 2014. (In Russ.)
3. McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management. *BMJ*. 2021;374:n1560. DOI: 10.1136/bmj.n1560
4. Кобяков Г.Л., Бекяшев А.Х., Голанов А.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2018;(8):83–99. DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-83-99
Kobyakov GL, Bekyashev AH, Golanov AV, et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central ner-

vous system. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO*. 2018;(8):83–99. DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-83-99
5. Мацко М.В., Мацко Е.Д. Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2022;17(2):88–100. DOI: 10.21638/spbu11.2022.202
Matsko MV, Matsko ED. Neuro-oncology, 2021. Brief analysis of the new World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2022;17(2):88–100. DOI: 10.21638/spbu11.2022.202
6. Louis DN, 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
7. Крылов В.В., Евзиков Г.Ю., Кобяков Г.Л. Морфогенетическая характеристика глиальных опухолей у взрослых в классификациях ВОЗ 2007, 2016, 2021 гг. Изменения классификаций и их значение для клинической практики. *Нейрохирургия*. 2023;25(3):135–148. DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-3-135-148
Krylov VV, Evzikov GYu, Kobyakov GL. Morphogenetic characteristics of glial tumors in adults per the WHO classifications of 2007, 2016, 2021. Changes in the classifications and their significance for clinical practice. *Russian journal of neurosurgery*. 2023;25(3):135–148. DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-3-135-148
8. Улитин А.Ю., Мацко М.В., Кобяков Г.Л. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(#3s2):120–147. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-120-147
Ulitin AYu, Macko MV, Kobyakov GL, et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO*. 2023;13(#3s2):120–147. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-120-147
9. Chung CY, Pigott LE. Predicting IDH and ATRX mutations in gliomas from radiomic features with machine learning: a systematic review and meta-analysis. *Front Radiol*. 2024;4:1493824. DOI: 10.3389/fradi.2024.1493824
10. Malone H, Yang J, Hershman DL, et al. Complications following stereotactic needle biopsy of intracranial tumors. *World Neurosurg*. 2015;84(4):1084–1089. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.05.025
11. Шашкин Ч.С., Жетписбаев Б.Б., Абдулгужина Р.М., Жуков Е.С. Стереотаксическая биопсия опухолей головного мозга. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2013;4(33):23–25.
Shashkin ChS, Zhetpisbaev BB, Abdulguzhina RM, Zhukov ES. Stereotaxic biopsy of brain tumors. *Nejrohirurgiya i nevrologiya Kazahstana*. 2013;4(33):23–25.
12. Li Y, Qin Q, Zhang Y, Cao Y. Noninvasive determination of the IDH status of gliomas using MRI and MRI-based radiomics: impact on diagnosis and prognosis. *Curr Oncol*. 2022;29(10):6893–6907. DOI: 10.3390/curroncol29100542
13. Chang K, Bai HX, Zhou H, et al. Residual convolutional neural network for the determination of IDH status in low- and high-grade gliomas from MR imaging. *Clin Cancer Res*. 2018;24(5):1073–1081. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2236
14. Choi Y, Nam Y, Lee YS, et al. IDH1 mutation prediction using MR-based radiomics in glioblastoma: comparison between manual and fully automated deep learning-based approach of tumor segmentation. *Eur J Radiol*. 2020;128:109031. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109031
15. Hashido T, Saito S, Ishida T. Radiomics-based machine learning classification for glioma grading using diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2021;45(4):606–613. DOI: 10.1097/RCT.0000000000001180
16. Lin K, Cidan W, Qi Y, Wang X. Glioma grading prediction using multiparametric magnetic resonance imaging-based radiomics combined with proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging. *Med Phys*. 2022;49(7):4419–4429. DOI: 10.1002/mp.15648
17. Shen N, Lv W, Li S, et al. Noninvasive evaluation of the notch signaling pathway via radiomic signatures based on multiparametric MRI in association with biological functions of patients with glioma: a multi-institutional study. *J Magn Reson Imaging*. 2023;57(3):884–896. DOI: 10.1002/jmri.28378
18. Zhong S, Ren JX, Yu ZP, et al. Predicting glioblastoma molecular subtypes and prognosis with a multimodal model integrating convolutional neural network, radiomics, and semantics. *J Neurosurg*. 2022;139(2):305–314. DOI: 10.3171/2022.10.JNS22801
19. Rui W, Zhang S, Shi H, et al. Deep learning-assisted quantitative susceptibility mapping as a tool for grading and molecular subtyping of gliomas. *Phenomics*. 2023;3(3):243–254. DOI: 10.1007/s43657-022-00087-6
20. Guo W, She D, Xing Z, et al. Multiparametric MRI-based radiomics model for predicting H3 K27M mutant status in diffuse midline glioma: a comparative study across different sequences and machine learning techniques. *Front Oncol*. 2022;12:796583. DOI: 10.3389/fonc.2022.796583
21. Маслов Н.Е., Труфанов Г.Е., Моисеенко В.М. и др. Разработка принципов адаптации радиогеномного подхода к визуализации глиальных опухолей в рамках инициальных диагностических мероприятий. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2024;14(1):168–176. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2024.1.MIM.3
Maslov NE, Trufanov GE, Moiseenko VM, et al. Radiogenomic approach to glial tumors imaging under conditions of initial diagnostic measures: adaptation principles development. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2024;14(1):168–176. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2024.1.MIM.3
22. Маслов Н.Е., Валенкова Д.А., Труфанов Г.Е., Моисеенко В.М. Анализ методик нормализации данных МРТ и сегментации зон интереса при рутинизации радиогеномного подхода к визуализации глиом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2024;(4):149–158.
Maslov NE, Valenkova DA, Trufanov GE, Moiseenko VM. Analysis of MRI normalization techniques and ROI segmentation tools during routinization of radiogenomic approach to gliomas imaging. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2024;(4):149–158. DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.19
23. Valenkova D, Lyanova A, Sinitca A, et al. A fuzzy rank-based ensemble of CNN models for MRI segmentation. *Biomed Signal Proc Control*. 2025;102:107342. DOI: 10.1016/j.bspc.2024.107342
24. Antoine JP. Wavelet transforms and their applications. *Physics Today*. 2003;56(4):68–8. DOI: 10.1063/1.1580056
25. Li Y, Ammari S, Balleyguier C, et al. Impact of preprocessing and harmonization methods on the removal of scanner effects in brain MRI radiomic features. *Cancers*. 2021;13(12):3000. DOI: 10.3390/cancers13123000
26. Horng H, Singh A, Yousefi B, et al. Generalized ComBat harmonization methods for radiomic features with multi-modal distributions and multiple batch effects. Scientific Reports. 2022r;12(1):4493. DOI: 10.1038/s41598-022-08412-9
27. Hasanzadeh A, Moghaddam HS, Shakiba M, et al. The role of multimodal imaging in differentiating vasogenic from infiltrative edema: a systematic review. Indian J. Radiol. Imaging. 2023;33(4):514–521. DOI: 10.1055/s-0043-1772466
28. Min Zh, Niu Ch, Rana N, et al. Differentiation of pure vasogenic edema and tumor-infiltrated edema in patients with peritumoral edema by analyzing the relationship of axial and radial diffusivities on 3.0T MRI. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2013;115(8):1366–1370. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.12.031
29. Li Y, Qian Z, Xu K, et al. Radiomic features predict Ki-67 expression level and survival in lower grade gliomas. *J Neurooncol*. 2017 ;135(2):317–324. DOI: 10.1007/s11060-017-2576-8
30. Reuss DE, Kratz A, Sahm F, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol*. 2015;130(3):407–417. DOI: 10.1007/s00401-015-1454-8
31. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet*. 2015;47(5):458–468. DOI: 10.1038/ng.3273
32. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol*. 2018;136(5):805–810. DOI: 10.1007/s00401-018-1913-0
33. Hasselblatt M, Jaber M, Reuss D, et al. Diffuse astrocytoma, IDH-wild-type: a dissolving diagnosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77(6):422–425. DOI: 10.1093/jnen/nly012
34. McNamara C, Mankad K, Thust S, et al. 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist. *Neuroradiology*. 2022;64(10):1919–1950. DOI: 10.1007/s00234-022-03008-6
35. Smith HL, Wadhwani N, Horbinski C. Major features of the 2021 WHO classification of CNS tumors. *Neurotherapeutics*. 2022;19(6):1691–1704. DOI: 10.1007/s13311-022-01249-0

36. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
37. Di Salle G, Tumminello L, Laino ME, et al. Accuracy of radiomics in predicting IDH mutation status in diffuse gliomas: a bivariate meta-analysis. *Radiol Artif Intell.* 2024;6(1):e220257. DOI: 10.1148/ryai.220257
38. Verduin M, Primakov S, Compter I, et al. Prognostic and predictive value of integrated qualitative and quantitative magnetic resonance imaging analysis in glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):722. DOI: 10.3390/cancers13040722
39. Zachariah RM, Priya PS, Pendem S. Classification of low- and high-grade gliomas using radiomic analysis of multiple sequences of MRI brain. *J Cancer Res Ther.* 2023;19(2):435–446. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt_1581_22
40. Zhang Z, Xiao J, Wu S, et al. Deep convolutional radiomic features on diffusion tensor images for classification of glioma grades. *J Digit Imaging.* 2020;33(4):826–837. DOI: 10.1007/s10278-020-00322-4

Информация об авторах

Маслов Никита Евгеньевич — аспирант каф. лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой НМИЦ им. В.А. Алмазова; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0001-6098-9146
Валенкова Дария Андреевна — инженер информационно-методического центра факультета компьютерных технологий и информатики Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ», Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0009-0005-3042-1476
Синица Александр Михайлович — с. н. с. каф. радиотехнических систем Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ», Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0001-9869-4909
Труфанов Геннадий Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор, зав. каф. лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, заведующий НИО лучевой диагностики НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0002-1611-5000
Моисеенко Владимир Михайлович — член-корр. РАН, профессор, директор Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2246-0441
Ефимцев Александр Юрьевич — д-р мед. наук, доц. каф. лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, в. н. с. НИО лучевой диагностики НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0003-2249-1405
Чернобривцева Вера Витальевна — канд. мед. наук, ассистент каф. лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой НМИЦ им. В.А. Алмазова; зав. отд. лучевой диагностики Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0001-7037-177X

Вклад авторов. *Маслов Н.Е.* — анализ данных литературы, трендов; идеи, формулирование и проработка целей и задач; первичная обработка и поддержание данных исследований массива; применение компьютерных технологий для анализа и синтеза данных исследования; проведение экспериментов и сбор данных, доказательной базы; разработка методологии, создание моделей; *Валенкова Д.А.* — идеи, формулирование и проработка целей и задач; применение статистических, математических, компьютерных методик для анализа и синтеза данных исследования; проведение экспериментов и сбор данных, доказательной базы; создание моделей; программирование, разработка, тестирование программного обеспечения; *Синица А.М.* — применение статистических, математических, компьютерных методик для анализа и синтеза данных исследования; проведение экспериментов, анализ доказательной базы; создание моделей; программирование, разработка, тестирование программного обеспечения; *Труфанов Г.Е.* — идеи, формулирование и проработка целей и задач; руководство и координация работ, планирование и руководство исследованием; *Моисеенко В.М.* — анализ данных литературы, трендов; *Ефимцев А.Ю., Чернобривцева В.В.* — анализ данных литературы, трендов.

Information about the authors

Nikita E. Maslov — postgraduate student, Department of radiation diagnostics and medical imaging with the clinic, Almazov National Medical Research Centre; radiologist, Department of radiation diagnostics, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0001-6098-9146
Daria A. Valenkova — engineer, Information and Methodological Center, Faculty of computer technology and informatics, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», Saint Petersburg, Russia, https://orcid.org/0009-0005-3042-1476
Alexander M. Sinitca — senior researcher, Department of radio engineering systems, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», Saint Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0001-9869-4909
Gennadiy E. Trufanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of radiation diagnostics and medical imaging with the clinic; Head, Research Institute of Radiation Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0002-1611-5000
Vladimir M. Moiseenko — Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2246-0441
Alexander Yu. Efimtsev — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of radiation diagnostics and medical imaging with the clinic; leading researcher, Research Institute of Radiation Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0003-2249-1405
Vera V. Chernobrivtseva — Cand. Sci. (Med.), assistant, Department of radiation diagnostics and medical imaging with the clinic, Almazov National Medical Research Centre; Head, Department of radiation diagnostics, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0001-7037-177X

Authors' contribution. *Maslov N.E.* — analysis of literature data, trends; ideas, formulation and elaboration of goals and objectives; primary processing and maintenance of array research data; application of computer technologies for analysis or synthesis of research data; conducting experiments and collecting data, evidence base; development of methodology, creation of models; *Valenkova D.A.* — ideas, formulation and elaboration of goals and objectives; application of statistical, mathematical, computer techniques for the analysis and synthesis of research data; conducting experiments and collecting data, evidence base; creation of models; programming, development, software testing; *Sinitca A.M.* — application of statistical, mathematical, and computer techniques for the analysis and synthesis of research data; conducting experiments, evidence base analysis; model creation; programming, software development, and testing; *Trufanov G.E.* — ideas, formulation and elaboration of goals and objectives; management and coordination of work, planning and management of research; *Moiseenko V.M.* — analysis of literature data, trends; *Efimtsev A.Yu., Chernobrivtseva V.V.* — analysis of literature data, trends.

© Абрамычева Н.Ю., Карань Л.С., Протопопова А.О., Минаев И.В., Бердалина И.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н., 2025

Полиморфные варианты гена *SNCA* и риск развития синуклеинопатий

Н.Ю. Абрамычева, Л.С. Карань, А.О. Протопопова, И.В. Минаев, И.А. Бердалина, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. *Большинство форм синуклеинопатий являются спорадическими и имеют многофакторную природу, что определяет участие различных факторов риска в их развитии. Как один из таких предрасполагающих генетических факторов рассматривается участие различных полиморфных вариантов гена SNCA.*

Цель *исследования: изучение влияния 16 однонуклеотидных полиморфных вариантов, локализованных в различных регуляторных областях гена SNCA, на риск развития в когорте пациентов российской популяции трёх основных форм синуклеинопатий: болезни Паркинсона (БП), деменции с тельцами Леви (ДТЛ) и мультисистемной атрофии (МСА).*

Материалы и методы. *В исследование были включены 73 пациента с БП, 46 с МСА, 10 с ДТЛ и 62 неврологически здоровых добровольца. Генотипирование 16 однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP) гена SNCA проводили методом прямого секвенирования по Сэнгеру на капиллярном генетическом анализаторе. Для коррекции ошибки при множественном попарном сравнении использовали поправку Беньямини–Хохберга.*

Результаты. *По результатам сравнительного анализа «диагноз–контроль» только 1 из 16 протестированных SNP (rs11931074), локализованный в области 3'-UTR гена SNCA, продемонстрировал связь с БП: минорный аллель T проявил тенденцию к увеличению риска развития БП (ОШ = 5,19; p < 0,05 (с поправкой Беньямини–Хохберга p = 0,6)). Для 11 из 16 SNP выявлена ассоциация с МСА. Минорный аллель 5 SNP из них (rs2619364, rs2619363, rs2619362, rs2619361, rs181489) снижал риск заболевания, а для 6 SNP (rs7687945, rs2301134, rs2301135, rs3756063, rs2736990, rs11931074) – повышал. Применение поправки Беньямини–Хохберга нивелировало значимость только одной из этих ассоциаций (rs181489).*

Заключение. *В результате проведённого исследования впервые генотипирована большая группа полиморфных вариантов, расположенных в различных регуляторных областях гена SNCA, и установлены значимые ассоциации с риском развития одной из форм синуклеинопатий – МСА – в российской популяции.*

Ключевые слова: *синуклеинопатии; однонуклеотидные полиморфные варианты; ген SNCA*

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 2-8/24 от 18.03.2024).

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 24-25-00478 «Реализация генетической и эпигенетической предрасположенности к синуклеинопатиям».

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: abramicheva@neurology.ru. Абрамычева Н.Ю.

Для цитирования: Абрамычева Н.Ю., Карань Л.С., Протопопова А.О., Минаев И.В., Бердалина И.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Полиморфные варианты гена *SNCA* и риск развития синуклеинопатий. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(1):43–52.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1220

Поступила 25.10.2024 / Принята в печать 25.11.2024 / Опубликована 30.03.2025

Polymorphisms in the *SNCA* Gene and the Risk of Synucleopathy

Natalia Yu. Abramycheva, Ludmila S. Karan, Anna O. Protopopova, Ivan V. Minaev, Irina A. Berdalina, Ekaterina Yu. Fedotova, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. *Synucleinopathies are mostly sporadic and multifactorial neurodegenerative disorders, which determines the involvement of various risk factors in their development. The polymorphic variants of the SNCA gene are considered as one of the predisposing genetic factors.*

Study aim*: to evaluate the effect of the 16 single nucleotide polymorphisms (SNP) located in various regulatory regions of the SNCA gene on the risk of developing three main forms of synucleinopathy – PD, DBL, and MSA – in Russian cohort of patients.*

Materials and methods. *The study included 73 PD patients, 46 MSA patients, 10 DLB patients, and 62 healthy volunteers. Genotyping of 16 SNPs of the SNCA gene was performed by direct Sanger sequencing on a capillary genetic analyzer. The Benjamini–Hochberg procedure was applied for multiple pairwise comparisons.*

Results. *A comparative case-control study showed that only one (rs11931074) of the 16 SNP analyzed was associated with PD: the minor T allele, located in the 3'-UTR region of the SNCA gene, increased the risk of PD (OR = 5.19; $p < 0.05$ (Benjamini–Hochberg adjusted $p = 0.6$)). An association with MSA was found for 11 of 16 SNP. The minor allele of 5 SNP (rs2619364, rs2619363, rs2619362, rs2619361, rs181489) reduced the risk of the disease, while for 6 SNP (rs7687945, rs2301134, rs2301135, rs3756063, rs2736990, rs11931074) increased the risk. The Benjamini–Hochberg procedure neutralized the significance of only one of these associations (rs181489).*

Conclusion. *This study is the first to genotype a large group of polymorphisms located in various regulatory regions of the SNCA gene and to establish significant associations with the risk of developing one of the forms of synucleinopathies, MSA, in the Russian population.*

Keywords: *synucleinopathies; SNCA gene single nucleotide polymorphisms; SNP*

Ethics approval. The study was conducted with the voluntary informed consent of the patients. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol No. 2-8/24, 18 March, 2024).

Source of funding. The study was carried out within the framework of the RNF grant No. 24-25-00478 "Realization of genetic and epigenetic predisposition to synucleopathy".

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

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

For citation: Abramycheva N.Yu., Karan L.S., Protopopova A.O., Minaev I.V., Berdalina I.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Polymorphisms in the *SNCA* gene and the risk of synucleopathy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2025;19(1):43–52.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1220

Received 25.10.2024 / Accepted 25.11.2024 / Published 30.03.2025

Введение

Синуклеинопатии – группа нейродегенеративных заболеваний, связанных с аномальным накоплением агрегатов белка α-синуклеина в нейронах, нервных волокнах или глиальных клетках. Считается, что в мире α-синуклеинопатиями страдают более 10 млн человек [1].

α-Синуклеин – небольшой белок, состоящий из 140 аминокислот [2, 3], широко представлен в мозге человека, главным образом в пресинаптических терминалях. В нормальных условиях α-синуклеин представлен в клетке в виде тетрамера, предположительно участвующего в процессах везикулярного транспорта и регуляции дофаминергической нейротрансмиссии [4], и имеет критическое значение для нормальной функции мозга [5]. α-Синуклеин относится к белкам, не обладающим стабильной вторичной структурой в растворах, и имеет склонность к агрегации. При повышенной концентрации α-синуклеина в растворе образуются нерастворимые фибриллы и дискретные сферические структуры, приводящие к гибели клеток [6].

Наиболее частой фенотипической формой синуклеинопатий является болезнь Паркинсона (БП) с распространённостью 100–200 случаев на 100 тыс. человек [7], реже встречаются мультисистемная атрофия (МСА) – 2–5 случаев на 100 тыс. человек [8] и деменция с тельцами Леви (ДТЛ) – 4,2–5,0% случаев всех деменций [9]. Исторически различие БП, МСА и ДТЛ основывалось на клинических проявлениях и нейропатологических признаках. В последующем активное изучение молеку-

лярно-генетических основ данной группы нейродегенеративных заболеваний выявило наличие структурных особенностей белковых агрегатов для разных форм синуклеинопатий. В случае заболеваний с тельцами Леви (БП и ДТЛ) наблюдаются скрученные парные нити или множество связанных нитей, в случае МСА – перекрученные или прямые одиночные утолщённые нити [10]. МСА связана с преобладанием олигодендроглиальных включений α-синуклеина, тогда как агрегаты α-синуклеина при БП преимущественно накапливаются в нейронах [11].

На настоящий момент остаются открытыми многие вопросы, касающиеся патогенеза заболевания. Не определены факторы, приводящие к агрегации α-синуклеина и, следовательно, к нейродегенерации. В их числе рассматриваются генетические варианты, эпигенетические и транскрипционные процессы. Большинство форм синуклеинопатий являются спорадическими и имеют многофакторную природу, и только 10% случаев могут иметь отягощённый семейный анамнез. Проведённые в последнее время несколько крупных исследований по полногеномному анализу ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) при БП выявили ассоциацию заболевания с некоторыми полиморфными вариантами (single nucleotide polymorphism, SNP), расположенными в различных регуляторных областях гена *SNCA*, кодирующего α-синуклеин [12–14]. Однако роль большинства из этих ассоциированных SNP в регулировании экспрессии гена *SNCA* не изучена. Выявлены два значимых неравновесных блока сцепления, связанных с БП: один охватывает область промотора, второй – область 4-го интрона и регуляторную 3'-область гена *SNCA* [15, 16]. Полиморфные варианты 5'-области гена *SNCA* могут влиять на транскрипционную активность гена: например, было продемонстрировано, что SNP (rs3756063) ассоциирован с гипометилированием у пациентов с БП [17]. Полиморфные варианты регуляторной 3'-области в свою очередь могут играть роль в стабильности трансляции мРНК, влияя на связывание с соответствующей микроРНК, а также в альтернативном сплайсинге [12, 13, 18].

Отдельные SNP могут по-разному влиять на регулирование экспрессии гена *SNCA*: как в сторону её уменьшения, так и в сторону увеличения. Так, например, показана «защитная» функция генотипической комбинации 2 SNP (rs2736990 и rs356165), которая сильно коррелировала с низким уровнем матричной РНК [19]. В другом исследовании, напротив, продемонстрирована достоверная ассоциация минорного аллеля другого SNP (rs356168) с увеличением уровня экспрессии гена *SNCA* за счёт активации энхансерного элемента и, как следствие, усиленной транскрипции гена [20, 21].

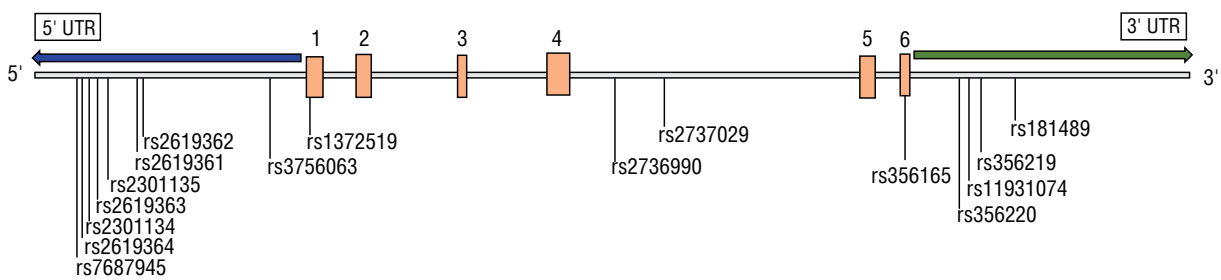
Влияние полиморфных вариантов гена *SNCA* на развитие синуклеинопатий недостаточно изучено. В российской популяции исследований спектра SNP с охватом нескольких нозологий синуклеинопатий не проводилось, в других популяциях таких работ крайне мало. В связи с этим **целью** нашего исследования явилось изучение влияния 16 SNP гена *SNCA* на риск развития в когорте пациентов российской популяции 3 основных форм синуклеинопатий: БП, ДТЛ и МСА.

Материалы и методы

В исследование включены 73 пациента Научного центра неврологии с диагнозом БП, поставленным согласно критериям Международного общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движения [22], 46 пациентов с диагнозом МСА, из которых у 17 пациентов диагностирован мозжечковый тип (МСА-М), у 29 – паркинсонический тип (МСА-П) [23], и 10 пациентов с диагнозом ДТЛ, установленным согласно соответствующим критериям диагностики [9]. Для оценки когнитивного статуса пациентов использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (МоСА). Контрольная группа состояла из 62 неврологически здоровых добровольцев. Группы были представлены преимущественно лицами славянской этнической принадлежности, проживающими на территории европейской части России. Перед проведением исследования все участники были ознакомлены с предстоящими процедурами и подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 2-8/24 от 18.03.2024).

Основываясь на метаанализе нескольких крупных исследований по GWAS при БП в различных популяциях [24], мы отобрали 16 SNP, идентифицированных как значимо ассоциированные с развитием БП и локализованных в различных областях гена *SNCA*: 9 – в 5'-UTR и промоторной области; 2 – в области 4-го интрона; 5 – в области 3'-UTR (рисунок).

Образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора для выделения «ДНК-Экстран-1» («Синтол»). Генотипирование 16 SNP гена *SNCA* проводили ме-



Структура гена *SNCA* и расположение 16 исследованных SNP.

тодом прямого секвенирования по Сэнгеру на капиллярном генетическом анализаторе «Нанофор-05» (Институт аналитического приборостроения РАН).

Статистический анализ проводили с применением программного пакета «SPSS Statistics v. 26.0» («IBM»). Для коррекции ошибки при множественном попарном сравнении использовали поправку Беньямини–Хохберга (БХ). Нулевую гипотезу отвергали при скорректированном уровне значимости $p_{adj} < 0,05$ по результатам оценки FDR. Для описания количественных переменных использовали среднее и стандартное отклонение, категориальных – абсолютные и относительные частоты. Сравнение групп по категориальным переменным проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона, а при наличии ограничений к его применению – с помощью точного критерия Фишера. Для количественной оценки связи между развитием заболевания и определёнными генотипами или аллелями рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты

Исследуемые группы пациентов были охарактеризованы по клиническим и демографическим показателям (табл. 1). У 60 (82,2%) пациентов с БП выявлена смешанная форма заболевания, у 13 (17,8%) – акинетико-ригидная. У 41 (56,2%) пациентов была установлена 3-я стадия заболевания по шкале Hoehn–Yahr, у 23 (31,4%) – 2-я стадия, у 8 (11,0%) – 1-я стадия, у 1 (1,4%) – 4-я стадия. У 57 (78,1%) пациентов выявлено позднее начало заболевания (⩾ 45 лет), а у 16 (21,9%) – раннее (21–44 лет).

В табл. 2 суммированы результаты по распределению частот встречаемости минорных аллелей для 3 фенотипических групп синуклеинопатий. Проведённый генетический скрининг выявил некоторые отличия для отдельных SNP по определению частоты минорного аллеля в нашей выборке по сравнению с европейской популяцией из международной базы данных с агрегированными сведениями о геномах (GnomAD). Согласно полученным результатам, распространённость минорных аллелей для SNP rs7687945, rs2301134, rs2301135 и rs2736990 в нашей контрольной группе была выше, чем в европейской популяции, по данным популяционных баз. Соответственно, сравнительный анализ частоты встречаемости проводили по аллелю риска, установленному для нашей выборки.

Сравнительный анализ «диагноз–контроль» только 1 из 16 протестированных SNP (rs11931074) выявил связь с БП: минорный аллель увеличивал риск заболевания по сравнению с более распространённым аллелем. Однако применение поправки БХ нивелировало значимость этой ассоциации.

Одиннадцать из 16 SNP демонстрировали связь с МСА. Для 5 из них (rs2619364, rs2619363, rs2619362, rs2619361 и rs181489) минорный аллель снижал риск заболевания, а для 6 (rs7687945, rs2301134, rs2301135, rs3756063, rs2736990, rs11931074) – повышал. Применение поправки БХ нивелировало значимость только одной из этих ассоциаций (rs181489).

Пять из 16 SNP демонстрировали связь с ДТЛ. Для 4 из них (rs2619364, rs2619363, rs2619362, rs2619361) минорный аллель снижал риск заболевания, а для rs1372519 – повышал. Однако применение поправки БХ нивелировало значимость всех этих ассоциаций.

Для 11 SNP, продемонстрировавших значимую ассоциацию с МСА, проводили количественную оценку связи между наличием заболевания и статусом генотипа. С этой целью рассчитывали ОШ для 2 генетических моделей: доминантной и рецессивной (табл. 3). Анализ проводили как для суммарной группы МСА, так и для 2 основных подтипов: МСА-М и МСА-П.

При анализе без деления на типы МСА для 5 SNP (rs7687945, rs2301134, rs2301135, rs3756063, rs11931074) в доминантной модели гомозиготный по минорному аллелю и гетерозиготный генотипы значимо повышали риск заболевания по сравнению с гомозиготами по более распространённому аллелю. Для 5 других SNP (rs2619364, rs2619363, rs2619362, rs2619361, rs181489) в доминантной модели гомозиготный по минорному аллелю и гетерозиготный генотипы значимо снижали риск заболевания по сравнению с гомозиготами по более распространённому аллелю. Для 4 из этих SNP (rs2619364, rs2619363, rs2619362, rs2619361) рецессивная модель показала значимо более редкую представленность гомозигот по минорному аллелю среди пациентов с МСА (а именно отсутствие таковых).

При анализе МСА-П также для 5 SNP (rs7687945, rs2301134, rs2301135, rs3756063, rs11931074) в доминантной модели гомозиготный по минорному аллелю и гетерозиготный

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика пациентов и обследуемых контрольной группы, *M* ± *SD*

Показатель	БП (*n* = 73)	МСА (*n* = 46)		ДТЛ (*n* = 10)	Контроль (*n* = 62)
		МСА-П (*n* = 29)	МСА-М (*n* = 17)		
Пол (М/Ж)	38/35	11/18	8/9	9/1	44/18
Возраст, лет	59,0 ± 11,6	64,1 ± 8,4	56,1 ± 6,6	70,2 ± 4,1	53,4 ± 9,8
Возраст начала заболевания, лет	54,0 ± 11,4	59,7 ± 8,4	53,2 ± 7,2	66,0 ± 5,0	–
Балл по шкале MoCA	23,9 ± 3,7	24,4 ± 3,6	24,3 ± 1,8	15,4 ± 3,8	–

Таблица 2. Анализ ассоциации минорных аллелей SNP гена *SNCA* с наличием синуклеинопатий

SNP	Аллель	Группа	Частота аллеля	ОШ (95% ДИ)	*p*	p_{adj}
		GnomAD	0,52			
		Контроль	0,41			
rs7687945	*T*	БП	0,47	1,296 (0,795–2,115)	0,321	1,000
		МСА	0,60*	2,194 (1,252–3,845)	0,008	0,020
		ДТЛ	0,31	0,659 (0,215–2,015)	0,590	1,000
		GnomAD	0,24			
		Контроль	0,41			
rs2619364	*G*	БП	0,38	0,891 (0,546–1,452)	0,708	1,000
		МСА	0,18*	0,311 (0,160–0,604)	< 0,001	0,005
		ДТЛ	0,10*	0,159 (0,035–0,716)	0,011	0,258
		GnomAD	0,24			
		Контроль	0,40			
rs2619363	*T*	БП	0,36	0,872 (0,533–1,429)	0,616	1,000
		МСА	0,18*	0,331 (0,173–0,634)	0,001	0,006
		ДТЛ	0,15*	0,270 (0,075–0,971)	0,044	0,301
		GnomAD	0,52			
		Контроль	0,39			
rs2301134	*G*	БП	0,48	1,458 (0,897–2,370)	0,141	1,000
		МСА	0,58*	2,167 (1,247–3,766)	0,008	0,021
		ДТЛ	0,40	1,056 (0,402–2,770)	1,000	1,000
		GnomAD	0,52			
		Контроль	0,40			
rs2301135	*C*	БП	0,48	1,360 (0,836–2,213)	0,219	1,000
		МСА	0,60*	2,241 (1,283–3,914)	0,005	0,016
		ДТЛ	0,45	1,211 (0,468–3,135)	0,807	1,000
		GnomAD	0,23			
		Контроль	0,40			
rs2619362	*T*	БП	0,40	1,026 (0,627–1,679)	1,000	1,000
		МСА	0,17*	0,322 (0,169–0,616)	0,001	0,005
		ДТЛ	0,15*	0,270 (0,075–0,971)	0,044	0,263
		GnomAD	0,27			
		Контроль	0,40			
rs2619361	*A*	БП	0,40	1,026 (0,627–1,679)	1,000	1,000
		МСА	0,17*	0,322 (0,169–0,616)	0,001	0,004
		ДТЛ	0,15*	0,270 (0,075–0,971)	0,044	0,234
		GnomAD	0,40			
		Контроль	0,40			
rs3756063	*C*	БП	0,44	1,190 (0,731–1,939)	0,535	1,000
		МСА	0,62*	2,493 (1,433–4,337)	0,002	0,007
		ДТЛ	0,40	1,020 (0,389–2,677)	1,000	1,000
		GnomAD	0,21			
		Контроль	0,21			
rs1372519	*A*	БП	0,17	0,738 (0,399–1,368)	0,349	1,000
		МСА	0,21	0,961 (0,494–1,869)	1,000	1,000
		ДТЛ	0,45*	3,021 (1,132–8,063)	0,046	0,221

Окончание табл. 2 см. на стр. 48.

Окончание табл. 2

SNP	Аллель	Группа	Частота аллеля	ОШ (95% ДИ)	*p*	p_{adj}
		GnomAD	0,40			
		Контроль	0,47			
rs2737029	*C*	БП	0,48	1,051 (0,647–1,708)	0,902	1,000
		МСА	0,37	0,670 (0,385–1,167)	0,164	0,225
		ДТЛ	0,28	0,440 (0,147–1,310)	0,203	0,648
		GnomAD	0,54			
		Контроль	0,42			
rs2736990	*A*	БП	0,44	1,064 (0,640–1,769)	0,897	1,000
		МСА	0,60*	2,045 (1,152–3,630)	0,015	0,034
		ДТЛ	0,61	2,143 (0,769–5,969)	0,199	0,683
		GnomAD	0,36			
		Контроль	0,46			
rs356165	*G*	БП	0,54	1,393 (0,858–2,263)	0,218	1,000
		МСА	0,39	0,765 (0,434–1,347)	0,390	0,468
		ДТЛ	0,40	0,788 (0,300–2,066)	0,809	1,000
		GnomAD	0,36			
		Контроль	0,45			
rs356220	*T*	БП	0,52	1,327 (0,817–2,154)	0,269	1,000
		МСА	0,38	0,743 (0,419–1,318)	0,315	0,388
		ДТЛ	0,40	0,815 (0,311–2,137)	0,809	1,000
		GnomAD	0,07			
		Контроль	0,02			
rs11931074	*T*	БП	0,08*	5,194 (1,139–23,688)	0,025	0,595
		МСА	0,16*	10,973 (2,424–49,672)	< 0,001	0,008
		ДТЛ	0,05	3,053 (0,264–35,339)	0,377	0,953
		GnomAD	0,36			
		Контроль	0,47			
rs356219	*G*	БП	0,53	1,285 (0,786–2,100)	0,381	
		МСА	0,37	0,672 (0,369–1,225)	0,228	1,000
		ДТЛ	0,40	0,759 (0,290–1,985)	0,635	0,296
		GnomAD	0,29			
		Контроль	0,37			
rs181489	*T*	БП	0,40	1,135 (0,681–1,890)	0,697	1,000
		МСА	0,23*	0,495 (0,263–0,930)	0,031	0,059
		ДТЛ	0,39	1,071 (0,385–2,980)	1,000	1,000

Примечание. *Достоверные отличия от контроля.

генотипы значимо повышали риск заболевания по сравнению с гомозиготами по более распространённому аллелю. При этом только для 2 SNP (rs2619362, rs2619361) в доминантной модели гомозиготный по минорному аллелю и гетерозиготный генотипы значимо снижали риск заболевания по сравнению с гомозиготами по более распространённому аллелю. Рецессивная модель ни для одного из SNP не демонстрировала значимых различий представленности гомозигот по минорному аллелю между группами.

При анализе МСА-М ни в одной из моделей не выявлено значимых связей генотипов с наличием заболевания. Это может быть связано с малой мощностью анализа в связи с небольшим объёмом исследуемой группы (n = 17).

Обсуждение

В развитии многофакторных заболеваний в качестве одного из факторов риска рассматривается участие различных полиморфных вариантов генов, ассоциированных с заболеванием. Мы провели генетический скрининг 16 полиморфных вариантов гена *SNCA* для 3 групп различных форм синуклеинопатий, взяв за основу крупный метаанализ связи между полиморфизмами *SNCA* и риском развития БП, отобрав наиболее значимые SNP [24].

В ряде работ наибольшая ассоциация с риском развития идиопатической БП показана для rs11931074, локализованного в области 3'-UTR гена *SNCA* [12–14, 25]. Было предсказано, что rs11931074 может играть роль

Таблица 3. Анализ ассоциации генотипов SNP гена *SNCA* с наличием МСА (*n* = 46), отдельно МСА-П (*n* = 29) и МСА-М (*n* = 17) по сравнению со здоровыми добровольцами (*n* = 62)

SNP	Тип МСА	Доминантная модель		Рецессивная модель	
		ОШ (95% ДИ)	p_{adj}	ОШ (95% ДИ)	p_{adj}
rs7687945	МСА	6,833* (1,882–24,807)	0,007	2,125 (0,805–5,610)	0,215
	МСА-П	13,500* (1,709–106,648)	0,029	1,545 (0,491–4,869)	0,727
	МСА-М	3,500 (0,724–16,922)	0,207	3,400 (0,988–11,697)	0,166
rs2619364	МСА	0,265* (0,116–0,604)	0,008	NA	0,025
	МСА-П	0,298 (0,115–0,772)	0,054	NA	0,111
	МСА-М	0,216 (0,066–0,707)	0,128	NA	0,235
rs2619363	МСА	0,283* (0,126–0,633)	0,010	NA	0,043
	МСА-П	0,313 (0,125–0,782)	0,054	NA	0,124
	МСА-М	0,233 (0,071–0,758)	0,083	NA	0,234
rs2301134	МСА	6,045* (1,916–19,067)	0,008	1,905 (0,715–5,079)	0,289
	МСА-П	7,962* (1,731–36,619)	0,038	1,536 (0,490–4,818)	0,710
	МСА-М	4,128 (0,860–19,816)	0,164	2,677 (0,751–9,546)	0,209
rs2301135	МСА	7,000* (1,937–25,299)	0,006	2,208 (0,838–5,821)	0,215
	МСА-П	13,317* (1,688–105,050)	0,024	1,683 (0,533–5,314)	0,618
	МСА-М	3,841 (0,802–18,397)	0,201	3,212 (0,948–10,882)	0,157
rs2619362	МСА	0,273* (0,122–0,610)	0,007	NA	0,041
	МСА-П	0,313* (0,125–0,782)	0,050	NA	0,118
	МСА-М	0,213 (0,066–0,686)	0,108	NA	0,247
rs2619361	МСА	0,273* (0,122–0,610)	0,006	NA	0,040
	МСА-П	0,313* (0,125–0,782)	0,047	NA	0,112
	МСА-М	0,213 (0,066–0,686)	0,090	NA	0,241
rs3756063	МСА	7,883* (2,190–28,376)	0,007	2,576 (1,001–6,631)	0,104
	МСА-П	15,400* (1,960–120,995)	0,022	1,874 (0,620–5,662)	0,600
	МСА-М	4,125 (0,863–19,718)	0,160	4,122 (1,246–13,642)	0,100
rs2736990	МСА	2,449 (0,943–6,358)	0,116	2,550 (1,020–6,372)	0,117
	МСА-П	1,664 (0,597–4,635)	0,658	2,567 (0,927–7,110)	0,213
	МСА-М	7,941 (0,969–65,065)	0,093	2,520 (0,740–8,576)	0,238
rs11931074	МСА	11,952* (2,533–56,401)	0,006	NA	0,500
	МСА-П	13,500* (2,678–68,064)	0,022	NA	NA
	МСА-М	9,500 (1,558–57,929)	0,081	NA	0,250
rs181489	МСА	0,313* (0,135–0,723)	0,021	NA	1,000
	МСА-П	0,348 (0,133–0,910)	0,121	NA	1,000
	МСА-М	0,263 (0,084–0,816)	0,082	NA	1,000

Примечание. NA — невозможен расчёт ОШ (один из вариантов сравниваемых генотипов/их сочетаний не представлен как минимум в одной из групп) или уровня значимости (один из вариантов сравниваемых генотипов/их сочетаний не представлен в обеих группах).

*Достоверные отличия от данных здоровых добровольцев.

в стабильности мРНК и эффективности трансляции [12, 13, 18, 25, 26]. Результаты нашего исследования также показали, что минорный аллель (*T*) rs11931074 проявляет тенденцию к увеличению риска развития БП (ОШ = 5,19; $p < 0,05$ ($p_{adj} = 0,6$).

Для других 15 SNP мы не выявили ассоциации с риском развития БП на нашей выборке. По-видимому, это связано, в первую очередь, с гетерогенностью группы БП (как клинической картины, так и скорости прогрессирования заболевания), что не позволило заметить значимые ассоциации с отдельными формами этого заболевания. В дальнейшем для оценки связи полиморфизмов *SNCA* с БП необходимо конкретизировать группы БП по клиническим, динамическим, демографическим характеристикам и по возрасту дебюта заболевания. Кроме того, отмечается популяционная зависимость роли отдельных SNP в регулировании экспрессии гена *SNCA*. Например, повышение риска БП в восточно-азиатской группе связано с rs11931074, rs2736990 и rs356219, в европейской группе – с rs11931074, rs356219, rs181489, rs2737029 и rs356165 [24, 27–30]. Существуют единичные работы по изучению роли отдельных полиморфных вариантов гена *SNCA* в риске развития БП в российской популяции. Так, в одном из исследований продемонстрировано повышение уровня α-синуклеина в $CD45^+$-клетках крови в российской группе БП, значимо ассоциированное с rs356168 и rs356219 [31].

При МСА из 16 проанализированных полиморфных вариантов гена *SNCA* статистически значимыми ($p < 0,05$) для риска развития заболевания оказались 11. В нашем исследовании наибольшее внимание мы уделили полиморфизмам, расположенным в промоторной и 5'-UTR областях гена *SNCA*, оказывающим влияние на транскрипционную активность гена. Восемь из 9 анализируемых SNP в этой области проявили ассоциацию с риском развития МСА для нашей когорты пациентов. Из них для 4 SNP (rs7687945, rs2301134, rs2301135 и rs3756063) наблюдалось увеличение риска развития МСА, которое подтверждено только для пациентов с паркинсоническим типом МСА в доминантной модели наследования, когда минорный аллель как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии оказывает влияние на развитие заболевания. Согласно данным Y. Wei и соавт., нуклеотидная замена *G>C* в полиморфизме rs3756063 приводит к появлению CpG в промоторной области, что может способствовать риску развития БП за счёт влияния на статус метилирования ДНК *SNCA* [32]. В другом многоцентровом исследовании выявлена связь rs7687945 с возрастом начала БП [33]. Ещё 4 SNP (rs2619361, rs2619362, rs2619363, rs2619364), для которых в нескольких исследованиях продемонстрированы значимые ассоциации с увеличением риска развития БП [24, 34], в нашем исследовании проявили протективную роль минорного аллеля этих SNP в отношении МСА ($p < 0,05$).

Из 2 проанализированных SNP, локализованных в некодирующей области 4-го интрона (rs2737029, rs2736990), только минорный аллель *A* rs2736990 проявил значимую ассоциацию ($p = 0,034$) с увеличением риска развития МСА. В азиатской популяции rs2736990 соотносят с риском БП, но не МСА [35]. В литературе этот SNP связывают с обогащением одного из вариантов сплайсинга *SNCA*, называемого *SNCA-112*, в котором отсутствует 5-й экзон [36–39].

Область 3'-UTR гена *SNCA* в нашем исследовании была представлена 5 SNP (rs356165, rs356220, rs11931074, rs356219, rs181489), из которых статистически значимым для МСА оказался только rs11931074: минорный аллель *T* увеличивал риск развития заболевания (ОШ = 10,973; 95% ДИ 2,424–49,672; $p < 0,001$). Анализ генотипов для данного SNP выявил рост риска только для паркинсонической формы МСА в доминантной модели наследования (ОШ = 13,5; 95% ДИ 2,678–68,064; $p = 0,022$). В многоцентровых исследованиях европейской популяции также продемонстрирована ассоциация этого SNP с высоким риском развития МСА: ОШ (рецессивная модель) = 6,2 (95% ДИ 3,4–11,2; $p = 5,5 \times 10^{-12}$) [40] и ОШ (рецессивная модель) = 9,32 (95% ДИ 4,03–21,55; $p < 0,00001$) [41]. Однако следует отметить, что в одном из исследований GWAS, включившем 1030 пациентов европейской группы с МСА, риск rs11931074 не был подтверждён [42]. Авторы связывают это с возможными внутрипопуляционными различиями европейской группы. Для азиатской популяции не была выявлена ассоциация МСА с rs11931074 [27]. Кроме того, нами установлена тенденция к уменьшению риска развития МСА для rs181489 (ОШ = 0,495; 95% ДИ 0,263–0,930; $p = 0,031$).

Несмотря на малочисленность группы ДТЛ в нашей работе, нам удалось выявить тенденцию к снижению риска для 4 SNP (rs2619364, rs2619363, rs2619362, rs2619361) и ассоциацию rs1372519 с увеличением риска развития заболевания.

Таким образом, мы впервые проанализировали большую группу полиморфных вариантов, расположенных в различных регуляторных областях гена *SNCA*, на наличие ассоциаций с риском развития 3 форм синуклеинопатий (БП, МСА и ДТЛ) в российской популяции. Наше исследование имело несколько ограничений. Во-первых, небольшой объём исследуемой выборки и отдельных групп мог снижать мощность анализа, увеличивая вероятность невыявления значимых ассоциаций. Во-вторых, некоторые значимые ассоциации могли быть нивелированы строгой поправкой на множественные сравнения. Результаты оценки риска и его значимости также зависели от популяционных особенностей сформированной контрольной группы [40–42].

С учётом вышеуказанных ограничений в результате проведённого исследования нами установлены значимые ассоциации полиморфизмов *SNCA* с различными формами синуклеинопатий. Данная работа требует продолжения на больших, выверенных когортах пациентов в комплексных исследованиях по изучению роли генетических и эпигенетических факторов в регуляции экспрессии гена *SNCA* с учётом популяционных особенностей.

Список источников | References

1. Ayers JI, Lee J, Monteiro O, et al. Different α-synuclein prion strains cause dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(6):e2113489119. DOI: 10.1073/pnas.2113489119
2. Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci*. 1988;8(8):2804–2815. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.08-08-02804.1988
3. Jakes R, Spillantini MG, Goedert M. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett*. 1994;345(1):27–32. DOI: 10.1016/0014-5793(94)00395-5
4. Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ. α-Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature*. 2011;477(7362):107–110. DOI: 10.1038/nature10324
5. Cabin DE, Shimazu K, Murphy D, et al. Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein. *J Neurosci*. 2002;22(20):8797–8807. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-20-08797.2002
6. Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated *in vitro* fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nat Med*. 1998;4(11):1318–1320. DOI: 10.1038/3311
7. Peelaerts W, Bousset L, Van der Perren A, et al. α-Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature*. 2015;522(7556):340–344. DOI: 10.1038/nature14547
8. Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(6):555–572. DOI: 10.1007/s00702-016-1545-2
9. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, 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
10. Okuzumi A, Hatano T, Matsumoto G, et al. Propagative α-synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies. *Nat Med*. 2023;29(6):1448–1455. DOI: 10.1038/s41591-023-02358-9
11. Altay MF, Kumar ST, Burtscher J, et al. Development and validation of an expanded antibody toolset that captures alpha-synuclein pathological diversity in Lewy body diseases. *NPJ Parkinsons Dis*. 2023;9(1):161. DOI: 10.1038/s41531-023-00604-y
12. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2009;41(12):1303–1307. DOI: 10.1038/ng.485
13. Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2009;41(12):1308–1312. DOI: 10.1038/ng.487
14. International Parkinson Disease Genomics Consortium; Nalls NA, Plagnol V, Hernandez DG, et al. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet*. 2011;377(9766):641-649. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62345-8
15. Mueller JC, Fuchs J, Hofer A, et al. Multiple regions of alpha-synuclein are associated with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2005;57(4):535–541. DOI: 10.1002/ana.20438
16. Szwedo AA, Pedersen CC, Ushakova A, et al. Association of SNCA Parkinson's disease risk polymorphisms with disease progression in newly diagnosed patients. *Front Neurol*. 2021;11:620585. DOI: 10.3389/fneur.2020.620585
17. Pihlstrom L, Berge V, Rengmark A, Toft M. Parkinson's disease correlates with promoter methylation in the alpha-synuclein gene. *Mov Disord*. 2015;30(4):577–580. DOI: 10.1002/mds.26073
18. Bae B, Miura P. Emerging roles for 3' UTRs in neurons. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3413. DOI: 10.3390/ijms21103413
19. Linnertz C, Saucier L, Ge D, et al. Genetic regulation of alpha-synuclein mRNA expression in various human brain tissues. *PloS One*. 2009;4(10):e7480. DOI: 10.1371/journal.pone.0007480
20. Rhinn H, Qiang L, Yamashita T, et al. Alternative alpha-synuclein transcript usage as a convergent mechanism in Parkinson's disease pathology. *Nat Commun*. 2012;3:1084. DOI: 10.1038/ncomms2032
21. Soldner F, Stelzer Y, Shivalila CS, et al. Parkinson-associated risk variant in distal enhancer of alpha-synuclein modulates target gene expression. *Nature*. 2016;533(7601):95–99. DOI: 10.1038/nature17939
22. Postuma RB, 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
23. Wenning GR, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The Movement disorder society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2022;37(6):1131–1148. DOI: 10.1002/mds.29005
24. Zhang Y, Shu L, Qiying Sun O, et al. A comprehensive analysis of the association between SNCA polymorphisms and the risk of Parkinson's disease. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:391. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00391
25. Guhathakurta S, Bok E, Evangelista BA, Kim Y. Deregulation of α-synuclein in Parkinson's disease: insight from epigenetic structure and transcriptional regulation of SNCA. *Prog Neurobiol*. 2017;154:21–36. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.04.004
26. Jo S, Park KW, Yun Su Hwang YS. Microarray genotyping identifies new loci associated with dementia in Parkinson's disease. *Genes (Basel)*. 2021;12(12):1975. DOI: 10.3390/genes12121975
27. Chung SJ, Armasu SM, Biernacka JM, et al. Common variants in PARK loci and related genes and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(2):280–288. DOI: 10.1002/mds.23376
28. Trotta L, Guella I, Soldà G, et al. SNCA and MAPT genes: independent and joint effects in Parkinson disease in the Italian population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(3):257–262. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.10.014
29. Wu-Chou Y, Chen Y, Yeh T, et al. Genetic variants of SNCA and LRRK2 genes are associated with sporadic PD susceptibility: a replication study in a Taiwanese cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(2):251–255. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.10.019
30. Chen YP, Wei Q, Ou RW, et al. Genetic variants of SNCA are associated with susceptibility to Parkinson's disease but not amyotrophic lateral sclerosis or multiple system atrophy in a Chinese population. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133776. DOI: 10.1371/journal.pone.0133776
31. Emelyanov A, Kulabukhova D, Garaeva L, et al. SNCA variants and alpha-synuclein level in CD45+ blood cells in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2018;395:135–140. DOI: 10.1016/j.jns.2018.10.002
32. Wei Y, Yang N, Xu Q, et al. The rs3756063 polymorphism is associated with SNCA methylation in the Chinese Han population. *J Neurol Sci*. 2016;367:11–14. DOI: 10.1016/j.jns.2016.05.037
33. UK Parkinson's Disease Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium; Spencer CA, et al. Dissection of the genetics of Parkinson's disease identifies an additional association 5' of SNCA and multiple associated haplotypes at 17q21. *Hum Mol Genet*. 2011;20(2):345–353. DOI: 10.1093/hmg/ddq469
34. Heckman MG, Soto-Ortolaza AI, Diehl NN, et al. Evaluation of the role of SNCA variants in survival without neurological disease. *PLoS One*. 2012;7(8):e42877. DOI: 10.1371/journal.pone.0042877
35. Guo XY, Chen YP, Song W. SNCA variants rs2736990 and rs356220 as risk factors for Parkinson's disease but not for amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy in a Chinese population. *Neurobiol Aging*. 2014;35(12):2882.e1–2882.e6. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.014
36. Beyer K. Alpha-synuclein structure, posttranslational modification and alternative splicing as aggregation enhancers. *Acta Neuropathol*. 2006;112(3):237–251. DOI: 10.1007/s00401-006-0104-6
37. Beyer K, Ariza A. α-Synuclein posttranslational modification and alternative splicing as a trigger for neurodegeneration. *Mol Neurobiol*. 2013;47(2):509–524. DOI: 10.1007/s12035-012-8330-5
38. McCarthy JJ, Linnertz C, Saucier L, et al. The effect of SNCA 3' region on the levels of SNCA-112 splicing variant. *Neurogenetics*. 2011;12(1):59–64. DOI: 10.1007/s10048-010-0263-4
39. Fang J, Hou B, Hongxin Liu H, et al. Association between SNCA rs2736990 polymorphism and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2017;658:102–107. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.08.051
40. Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al. SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. *Ann. Neurol*. 2009;65(5):610–614. DOI: 10.1002/ana.21685
41. Ross OA, Vilariño-Güell C, Wszolek ZK, et al. Reply to: SNCA variants are associated with increased risk of multiple system atrophy. *Ann Neurol*. 2010;67(3):414–415. DOI: 10.1002/ana.21786
42. Sailer A, Scholz SW, Nalls MA, et al. A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology*. 2016;87(15):1591–1598. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003221

Информация об авторах

Абрамычева Наталья Юрьевна – канд. биол. наук, в. н. с., зав. молекулярно-генетической лабораторией 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-9419-1159
Карань Людмила Станиславовна – н. с. молекулярно-генетической лаборатории 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-5927-460X
Протопопова Анна Олеговна – м. н. с. молекулярно-генетической лаборатории 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2798-0331
Минаев Иван Вячеславович – врач-невролог 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0003-0728-8708
Бердалина Ирина Александровна – статистик отдела подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования и профессионального развития Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0009-0001-8707-180X
Федотова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, в. н. с., руководитель 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-8070-7644
Иллариошкин Сергей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Института мозга, заместитель директора по научной работе Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2704-6282

Вклад авторов: *Абрамычева Н.Ю.* – создание концепции исследования, руководство научно-исследовательской работой; *Карань Л.С.* – проведение исследования, анализ данных; *Протопопова А.О.* – проведение исследования, описание и регистрация результатов; *Минаев И.В.* – сбор клинических данных; *Бердалина И.А.* – анализ и статистическая обработка полученных данных; *Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.* – общее руководство, научное редактирование текста.

Information about the authors

Natalia Yu. Abramycheva – Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Head, Laboratory of molecular genetics, 5th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-9419-1159
Ludmila S. Karan – researcher, Laboratory of molecular genetics, 5th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-5927-460X
Anna O. Protopopova – junior researcher, Laboratory of molecular genetics, 5th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2798-0331
Ivan V. Minaev – neurologist, 5th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0003-0728-8708
Irina A. Berdalina – statistician, Department of highly qualified personnel training, Institute of Medical Education and Professional Development, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,
https://orcid.org/0009-0001-8707-180X
Ekaterina Yu. Fedotova – D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, 5th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-8070-7644
Sergey N. Illarioshkin – D. Sci. (Med.), Prof., RAS Full Member, Director, Brain Science Institute, Deputy Director for Science, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2704-6282

***Authors' contribution*:** *Abramycheva N.Yu.* – creation of the research concept, management of research work; *Karan L.S.* – conducting research, analyzing data; *Protopopova A.O.* – conducting a study, describing and registering the results; *Minaev I.V.* – collection of clinical data; *Berdalina I.A.* – analysis and statistical processing of the received data; *Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.* – general guidance, editing of the manuscript.

© Хабибрахманов А.Н., Ахмадиева Л.А., Нагиев К.К., Мухамедьяров М.А., 2025

Механизмы развития дисфункции нервно-мышечных синапсов при боковом амиотрофическом склерозе

А.Н. Хабибрахманов, Л.А. Ахмадиева, К.К. Нагиев, М.А. Мухамедьяров

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Аннотация

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся гибелью верхних и нижних мотонейронов. В многочисленных исследованиях показано, что структурно-функциональные нарушения нервно-мышечных синапсов (НМС) при БАС развиваются уже на досимптомной стадии болезни. Поражение НМС является самостоятельным и одним из первичных патогенетических процессов при БАС. Цель *обзора – анализ научных данных о характере поражения и механизмах нарушения функционирования НМС на пре- и постсинаптическом уровне при БАС у пациентов и в модели данного заболевания на трансгенных животных. Кроме того, представлены сведения о дисфункции перисинаптических шванновских клеток и о нарушении механизмов взаимодействия мотонейрона и скелетной мышцы при БАС. Особое внимание уделено анализу научных работ, связанных с коррекцией молекулярных механизмов, лежащих в основе дисфункции и деструкции НМС при БАС. Сделан вывод о том, что НМС может выступать потенциальной мишенью для разработки новых терапевтических подходов при БАС.*

Ключевые слова: *боковой амиотрофический склероз; нервно-мышечный синапс; нервное окончание; скелетная мышца; двигательная единица*

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00438, https://rscf.ru/project/23-15-00438/

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

Адрес для корреспонденции: 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: marat.muhamedyarov@kazangmu.ru. Мухамедьяров М.А.

Для цитирования: Хабибрахманов А.Н., Ахмадиева Л.А., Нагиев К.К., Мухамедьяров М.А. Механизмы развития дисфункции нервно-мышечных синапсов при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(1):53–61.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1070

Поступила 07.12.2023 / Принята в печать 11.12.2023 / Опубликована 30.03.2025

Mechanisms of Neuromuscular Junction Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Aydar N. Khabibrakhmanov, Liaisan A. Akhmadieva, Kerim K. Nagiev, Marat A. Mukhamedyarov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the death of upper and lower motor neurons. Numerous studies show that structural and functional impairments of neuromuscular junctions (NMJ) occur as early as the presymptomatic stage of ALS. NMJ involvement is independent and one of the primary events in ALS pathogenesis. Aim: *to review the data on characteristics and mechanisms of NMJ dysfunction at pre- and postsynaptic levels in ALS patients and a transgenic animal model of the disease. Furthermore, we report on the dysfunction of perisynaptic Schwann cells and impaired mechanisms of motor neuron and skeletal muscle interaction in ALS, with a focus on reviewed publications on targeting of molecular mechanisms underlying NMJ dysfunction and disruption in ALS. The NMJ may be a potential target for novel therapeutic approaches for ALS.*

Keywords: *amyotrophic lateral sclerosis; neuromuscular junction; nerve terminal; skeletal muscle; motor unit*

Source of funding. The study was supported by grant No. 23-15-00438 from the Russian Science Foundation, https://rscf.ru/project/23-15-00438/

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

Correspondence: 49 Butlerova st., Kazan, Russia, 420012. E-mail: marat.muhamedyarov@kazangmu.ru. Marat A. Mukhamedyarov

For citation: Khabibrakhmanov A.N., Akhmadieva L.A., Nagiev K.K., Mukhamedyarov M.A. Mechanisms of neuromuscular junction dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2025;19(1):53–61.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1070

Received 07.12.2023 / Accepted 11.12.2023 / Published 30.03.2025

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – это фатальное, прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью верхних и нижних мотонейронов [1]. Чаще всего БАС дебютирует с фокальной мышечной слабости и гипотрофии с последующим распространением на соседние миотомы вдоль цереброспинальной оси. Примерно в 1/3 случаев заболевание начинается с поражения бульбарной мускулатуры, в 2/3 случаев – с поражения мышц конечностей [2, 3]. По мере прогрессирования БАС приводит к атрофии и параличу скелетных мышц, включая диафрагму. Средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза составляет 3 года [4]. Классический вариант БАС характеризуется комбинированным поражением верхнего и нижнего мотонейронов на одном или нескольких уровнях цереброспинальной оси, тогда как при атипичных вариантах, таких как первичный боковой склероз, отмечается преимущественное/изолированное поражение верхнего или нижнего мотонейрона [2, 5].

БАС рассматривается как многофакторное заболевание, в инициации и развитии которого имеют значение факторы внешней среды, генетические факторы, процессы естественного старения [6–9].

Существуют гипотезы, объясняющие развитие и распространение нейродегенеративного процесса при БАС. Согласно «нисходящей» гипотезе одним из начальных событий является повышение возбудимости верхнего мотонейрона, что ведёт к развитию глутаматной эксайтотоксичности и вовлечению в патологический процесс нижнего мотонейрона [10–12]. Согласно «восходящей» гипотезе важная роль в инициации и развитии нейродегенеративного процесса отводится нервно-мышечному синапсу (НМС), скелетной мышце и дистальной части аксона [9, 13, 14]. Альтернативная гипотеза предполагает, что верхний и нижний мотонейроны поражаются независимо друг от друга [15, 16]. Поражение НМС считается самостоятельным и одним из первичных патогенетических процессов при БАС [9, 17, 18].

Цель обзора – анализ научных данных о характере поражения и механизмах нарушения функционирования НМС на пре- и постсинаптическом уровне при БАС у пациентов и в модели данного заболевания на трансгенных животных.

Строение нервно-мышечного синапса

НМС представляет собой специализированный контакт между окончанием аксона мотонейрона и скелетным мышечным волокном. НМС покрыт перисинаптическими шванновскими клетками (ПШК), участвующими в поддержании структурных и функциональных свойств синапса. Считается, что все 3 элемента НМС (нервное окончание, постсинаптическая мембрана, шванновская клетка) вовлечены в патогенез БАС [9, 11].

Мотонейрон и иннервируемые им мышечные волокна вместе формируют единую функциональную структуру – двигательную единицу (ДЕ). В зависимости от скорости сокращения мышечного волокна и его устойчивости к утомлению ДЕ подразделяют на медленные (S), быстрые неутомляемые (FR), быстрые утомляемые (FF) [19, 20]. FR- и FF-волокна иннервируются быстрыми мотонейронами, S-волокна – медленными. Быстрые мотонейроны имеют бóльшие размер сомы и диаметр аксона, более разветвлённое дендритное дерево, меньшую возбудимость, высокую частоту генерации потенциала действия, более быструю проводимость по аксону [21–24]. В экспериментах на мышах с моделью БАС показано, что поражение FF-ДЕ выявляется уже на досимптомной стадии [25], признаки поражения FR-ДЕ отмечаются при развитии клинической картины, в то время как S-ДЕ поражаются на поздней стадии патологии [26].

Поражение нервно-мышечных синапсов и двигательных единиц у пациентов

Имеется немало доказательств поражения НМС на ранних сроках заболевания как у пациентов с БАС, так и в многочисленных моделях БАС. Исследования мышечных биоптатов у пациентов с БАС выявили заметную фрагментацию концевых пластин и их денервацию [27]. С помощью электронной микроскопии у пациентов с БАС показано уменьшение размеров пре- и постсинаптических областей, а также количества митохондрий в нервных окончаниях [28]. У пациентов с БАС также снижена экспрессия субъединиц ацетилхолиновых рецепторов в постсинаптической мембране [29]. При изучении мышечных биоптатов выявлено изменение соотношения мышечных волокон в виде преобладания медленных мышечных волокон, что свидетельствует об избирательной уязвимости быстрых ДЕ [30]. Электрофизиологические исследования также подтверждают преимущественное поражение быстрых ДЕ [31]. Исключением являются экстраокулярные мышцы, которые при БАС интактны [32].

При БАС у пациентов денервация НМС и ретракция аксонов могут опережать дегенерацию мотонейронов и происходить на этапе, когда мотонейроны спинного мозга и передние корешки остаются интактными [33]. Поражение

НМС при БАС у человека подтверждается электрофизиологическими методами исследования – показано снижение амплитуды миниатюрных потенциалов концевой пластинки и снижение квантового состава потенциалов концевой пластинки в мышечных биоптатах пациентов с БАС на ранних этапах болезни [34].

Моделирование бокового амиотрофического склероза в трансгенных моделях

Моделирование БАС на животных позволило значительно расширить возможности изучения механизмов патогенеза и разработки способов терапии данного заболевания. В качестве модельных объектов для исследования БАС обычно используют линии трансгенных мышей, экспрессирующих мутантные гены человека, связанные с развитием данного заболевания. С целью изучения БАС был создан ряд трансгенных мышиных моделей с мутациями в генах, связанных с развитием БАС, – *SOD1*, *FUS*, *C9orf72*, *TARDBP* [9, 35]. Данные модели в целом адекватно воспроизводят клиническую картину БАС, основные патогенетические механизмы и являются эффективным инструментом для изучения болезни.

Мутация гена *SOD1*, кодирующего супероксиддисмутазу 1, стала первой идентифицированной генетической причиной БАС [36]. Первой трансгенной мышиной моделью БАС стала линия мышей, экспрессирующих мутантный человеческий ген *SOD1*, продуктом которого был белок с заменой *G93A* [37]. Данная модель является одной из самых изученных, активно используется в доклинических исследованиях, а также способствовала внедрению рилузола и эдаравона в терапию БАС [35]. *SOD1*(*G93A*)-модель воспроизводит большинство механизмов патогенеза БАС, демонстрирует прогрессирующую дегенерацию мотонейронов, приводящую к параличу и смерти трансгенных мышей в возрасте 4–5 мес [37].

Одна из широко применяемых моделей БАС – трансгенная, связанная с экспрессией мутантного гена *FUS* (fused in sarcoma). Ген *FUS* кодирует РНК/ДНК-связывающий белок FUS, характеризующийся ядерной локализацией [38]. Первые трансгенные модели БАС, основанные на экспрессии FUS, появились в начале 2010-х гг. [39–41]. Трансгенные FUS-мыши воспроизводят такие патологические процессы при БАС у человека, как накопление внутриклеточных FUS-агрегатов, прогрессирующая гибель мотонейронов, денервация скелетных мышц с развитием параличей и атрофий [42].

Существует трансгенная модель БАС, связанная с экспрессией мутантного гена *TARDBP*, который кодирует ДНК/РНК-связывающий белок TDP-43 [43]. Посмертные изменения тканей пациентов с БАС включают в себя поражённые нейроны и глию головного и спинного мозга, характеризующиеся потерей ядерного TDP-43 и накоплением нерастворимого фосфорилированного TDP-43 в цитоплазме [8]. Создано несколько TDP-43 моделей БАС, при этом получены различные фенотипы [9, 44].

Разработана генетическая модель БАС, основанная на экспрессии мутантного гена *C9ORF72*. Он кодирует белок, содержащийся в нейронах и других клетках, участвующий в передаче сигналов в нервной системе [9]. Модели БАС на мышах, экспрессирующие человеческие повторы *C9ORF72*, демонстрируют различные патологические, функциональные и поведенческие характеристики заболевания [45].

Пресинаптические нарушения в нервно-мышечных синапсах

SOD1-модель

У SOD-1 мышей поражение НМС наблюдается уже на досимптомной стадии, опережая появление первых признаков патологии в мотонейронах [46, 47]. Ещё до явных признаков денервации НМС на досимптомной стадии отмечаются изменение морфологии нервных терминалей, а также вакуолизация и набухание митохондрий с уменьшением их количества в пресинаптической мембране [46, 47]. В первую очередь изменения возникают в FF-ДЕ [26, 46–48]. Данная модель воспроизводит ряд основных патогенетических механизмов развития БАС, таких как нарушение аксонального транспорта и развитие митохондриальной дисфункции. Подобные нарушения, а также уменьшение количества синаптических везикул в SOD1-модели развиваются на досимптомной стадии избирательно в FF-ДЕ, в то время как FR- и S-ДЕ остаются интактными [26]. Поражение FR-ДЕ становится явным на ранней симптомной стадии, а S-ДЕ – на поздней симптомной [26].

В данной модели может отмечаться нарушение экспрессии синаптических белков. У SOD1-мышей на досимптомной стадии нами выявлено значительное снижение экспрессии таких пресинаптических белков, как SNAP-25 и синапсин-1, а на симптомной стадии, в дополнение к этому, отмечалось достоверное снижение экспрессии синаптофизина [49]. Среди изученных нами пресинаптических белков наиболее выраженное изменение касалось SNAP-25, экспрессия которого снижалась на ~50% в сравнении с мышами дикого типа [49]. Возможной причиной такой уязвимости SNAP-25 может быть чувствительность данного белка к окислительному стрессу [50]. Окислительный стресс в пресинаптической мембране также развивается на досимптомной стадии вследствие снижения числа и нарушения морфологии митохондрий [51]. Из-за нарушенного аксонального транспорта мотонейрон не может компенсировать митохондриальную дисфункцию в нервной терминали [26].

В этой же модели БАС выявляются нарушения передачи НМС. У SOD1-мышей снижен квантовый состав потенциалов концевой пластинки и замедлено рециклирование синаптических везикул на досимптомной и симптомной стадиях патологии [52]. Отмечается изменение амплитуды и частоты миниатюрных потенциалов концевой пластинки, при этом в первую очередь нарушение синаптической передачи становится явным в FF-ДЕ [25]. В данной модели также нарушен докинг синаптических везикул к пресинаптической мембране [46, 47], что может быть следствием нарушения формирования SNARE-комплекса из-за снижения экспрессии SNAP-25 [49].

FUS-модель

В трансгенной модели, сверхэкспрессирующей человеческий ген *FUS* (*hFUS*), на досимптомной стадии отмечается денервация НМС с сохранением числа мотонейронов в спинном мозге [53]. В пресинаптической мембране НМС отмечается накопление FUS-агрегатов [53]. При ультраструктурном анализе у FUS-мышей в НМС уменьшено количество синаптических везикул, митохондрий в нервной терминали, нарушена их морфология, в то время как постсинаптическая мембрана остаётся относительно интактной [53]. Однако в другой модели, $FUS^{\Delta NLS/+}$, выявлено уменьшение площади постсинаптической мембраны [54]. Избирательная уязвимость быстрых ДЕ тоже характерна для FUS-мышей [55].

В FUS-модели отмечается нарушение экспрессии пресинаптических белков. Так, нами у трансгенных FUS(1-359)-мышей на досимптомной стадии выявлена повышенная экспрессия синаптических белков SNAP-25 и синапсина-1 [17], тогда как на симптомной стадии отмечалось достоверное снижение экспрессии SNAP-25, синапсина-1 и синаптофизина. Возможной причиной усиленной экспрессии некоторых пресинаптических белков на досимптомной стадии может быть стабилизация мРНК вследствие накопления FUS в пресинаптической мембране, что может влиять на локальные процессы трансляции белка в синапсе [56, 57].

В FUS-модели уже на досимптомной стадии наблюдаются нарушения передачи НМС. В FUS(1-359)-модели на досимптомной стадии выявлено снижение амплитуды миниатюрных (спонтанных) и вызванных потенциалов концевой пластинки, а также уменьшение длительности времени нарастания и времени полуспада миниатюрных потенциалов концевой пластинки в сравнении с мышами дикого типа. Кроме того, наблюдались более выраженное снижение амплитуды потенциалов концевой пластинки при высокочастотной активности (20 Гц) и более медленное восстановление данной амплитуды после окончания стимуляции у FUS(1-359)-мышей в сравнении с мышами дикого типа. Кроме того, у FUS(1-359)-мышей наблюдалось снижение интенсивности эндоцитоза синаптических везикул, вызванной высокочастотной стимуляцией синапса (20 Гц), в сравнении с мышами дикого типа [17].

В другой работе у FUS-мышей выявлено снижение амплитуды вызванных моторных ответов, которое опережает морфологические изменения пре- и постсинаптических мембран НМС и аксонов, за которыми следует гибель мотонейронов [55].

Не все трансгенные TDP-43-мыши достоверно воспроизводят нервно-мышечный фенотип с развитием мышечной слабости, амиотрофий и денервации НМС. При этом в модели $TDP\text{-}43^{Q331K}$ на досимптомной стадии отмечаются признаки нарушения синаптической передачи в виде увеличения амплитуды и снижения частоты миниатюрных потенциалов концевой пластинки, а также признаки полииннервации НМС [58].

Постсинаптические нарушения в нервно-мышечных синапсах

В постсинаптической мембране в моделях БАС наблюдаются специфические изменения. У трансгенных SOD1-мышей выявлены морфологические изменения в виде укорочения складок концевой пластинки [47]. В SOD1-модели на симптомной стадии нарушена экспрессия важных структурных белков постсинаптической мембраны, таких как нестин, дистрофин, LRP4, рапсин, отвечающих за морфологию концевой пластинки и кластеризацию ацетилхолиновых рецепторов [59].

У FUS-мышей уменьшена площадь постсинаптической мембраны, при этом данные изменения могут выявляться как на досимптомной стадии [54], так и исключительно на симптомной стадии патологии [17]. Вероятной причиной подобных изменений может быть прямое воздействие FUS на экспрессию субъединиц ацетилхолиновых рецепторов при накоплении FUS в подсинаптических ядрах скелетных мышечных волокон [54].

Ранее считалось, что изменения в скелетной мышце носят вторичный характер и являются исключительно следствием дегенерации мотонейронов. Однако ряд исследований свидетельствует об обратном. Так, в случае мутаций в гене *SOD1* в скелетной мышце на досимптомной стадии отмечается накопление патологических агрегатов супероксиддисмутазы-1 [60]. Накопление данных агрегатов ведёт к повреждению митохондрий, в результате чего на досимптомной стадии в постсинаптической мембране нарушается морфология и уменьшается количество митохондрий, а также развивается окислительный стресс [51]. В пользу самостоятельной роли скелетной мышцы в патогенезе БАС также свидетельствует тот факт, что, несмотря на предотвращение гибели мотонейронов спинного мозга и сохранение их числа под действием ингибитора p38 MAPK, всё равно развиваются денервация скелетных мышц и их атрофия [46, 61].

Скелетная мышца в рамках патогенеза БАС может выступать и прямым агрессором. Избирательная сверхэкспрессия мутантного *SOD1* приводит к поражению НМС, дистальной аксонопатии, а также, вероятно, к поражению кортикоспинального тракта, о чём свидетельствуют развивающиеся гиперрефлексия и спастичность [62]. Влияние скелетной мышцы может быть опосредовано секрецией внеклеточных везикул, которые могут оказывать нейротоксический эффект, негативно влияя на выживаемость мотонейронов и препятствуя росту аксонов [63, 64].

Скелетная мышца может способствовать денервации НМС также путём секреции фактора Nogo-A, который является хеморепеллентом, т. е. веществом, отталкивающим конус роста аксона. Это препятствует эффективной реиннервации НМС и способствует прогрессирующей денервации скелетной мышцы [65]. У пациентов с БАС экспрессия данного фактора повышена, при этом уровень экспрессии коррелирует с темпами прогрессирования заболевания [66]. При этом применение анти-Nogo-A-антител заметно замедляет прогрессирование болезни в модели БАС [67].

У mSOD1-мышей повышен метаболизм скелетных мышц, что приводит к хроническому дефициту энергии, наблюдающемуся до амиотрофий и денервации мышц. Дефицит энергии и повышенный мышечный метаболизм могут приводить к деструкции НМС, денервации скелетных мышц и гибели мотонейронов [68]. Изменение диеты путём повышения содержания жиров в питании позволило увеличить продолжительность жизни и выживаемость мотонейронов у мышей с моделью БАС [69].

Участие перисинаптических шванновских клеток в развитии бокового амиотрофического склероза

Помимо изменений в пре- и постсинаптических компартментах НМС, у пациентов с БАС также отмечаются патологические изменения терминальных ПШК [66]. Морфология данных клеток изменяется, отростки разрастаются и проникают в синаптическую щель, что значительно снижает доступную для нервно-мышечной передачи поверхность постсинаптической мембраны.

В SOD1(*G37R*)-модели показано, что ПШК не могут вырабатывать адекватный ответ на дегенерацию НМС в виде изменения своего фенотипа на фагоцитарный, а также не способны направлять рост нервных окончаний. Это ухудшает процессы компенсаторной реиннервации и способствует прогрессирующей денервации [70].

В SOD1(*G93A*)-модели выявлены избирательная потеря ПШК и их инфильтрация макрофагами в быстрых ДЕ на досимптомной стадии [25, 71]. Данное наблюдение также коррелировало со сниженной способностью мотонейронов, иннервирующих быстрые мышечные волокна, к реиннервации. Поражение ПШК отмечено и в TDP43-модели БАС [72].

Помимо этого, в SOD1(*G93A*)-модели БАС показано, что ПШК в FF-ДЕ способны к экспрессии и секреции хеморепеллента семафорина 3A (Sema3A) *de novo*, который, как и Nogo-A, отталкивает конус роста аксона и приводит к денервации, способствуя тем самым избирательной уязвимости FF-ДЕ [73]. R. Maimon и соавт. установили, что повышенный уровень Sema3A коррелирует с денервацией мышц, при этом ингибирование экспрессии Sema3A уменьшает выраженность дегенерации НМС и аксонов [74].

О роли ПШК в патогенезе БАС косвенно свидетельствует также тот факт, что применение маситиниба у трансгенных мышей способствовало выживанию ПШК и замедлению болезни [71]. При этом у пациентов с БАС препарат маситиниб в комбинации с рилузолом показал свою достоверную эффективность [75].

Нарушение механизмов взаимодействия мотонейрона и скелетной мышцы

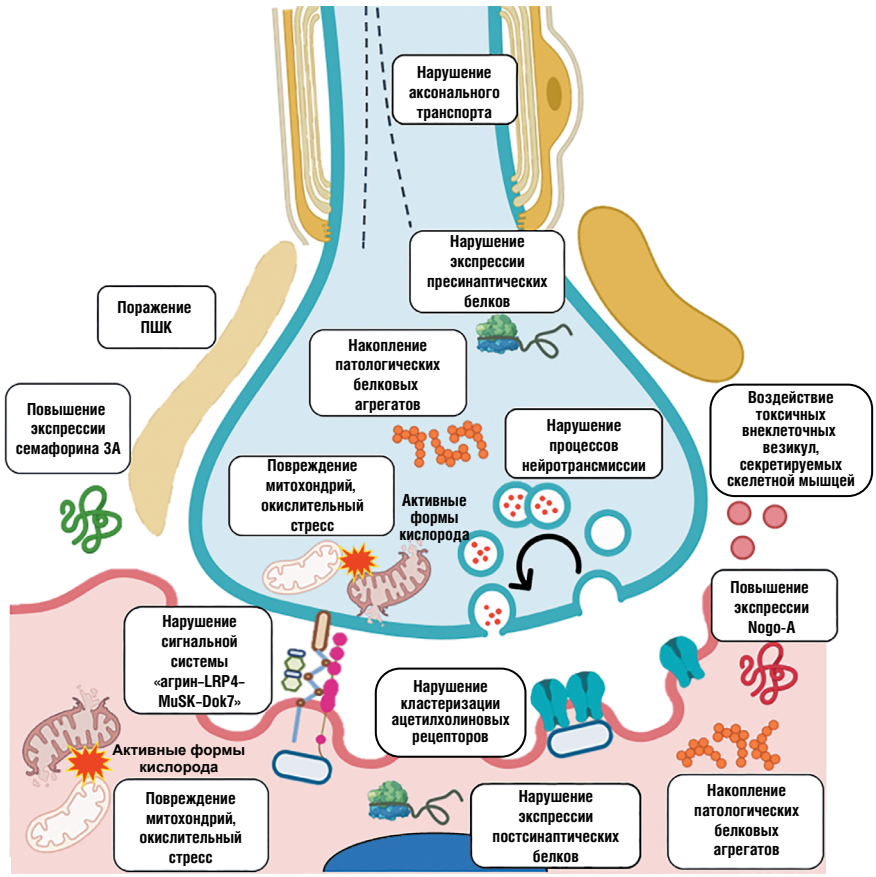
При БАС отмечаются специфические изменения в каждой части НМС – пре- и постсинаптическом компартментах, а также окружающих их ПШК. Подобные изменения неизбежно ведут к нарушению взаимодействия «мотонейрон–скелетная мышца», что, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию заболевания.

В норме, когда мотонейрон с мышечным волокном образуют функциональный синапс, образованная ДЕ начинает секретировать ряд трофических и ростовых факторов, обеспечивающих выживаемость мотонейронов, рост и регенерацию аксонов, структурную и функциональную стабильность НМС, дифференцировку и сократительные свойства мышечных волокон [76]. Такой секрето́м содержит высокие концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста, глиального нейротрофического фактора, мозгового нейротрофического фактора, нейротрофинов-3 и -4, инсулиноподобного фактора роста-1 и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-3. Установлено, что иннервированная скелетная мышца активно экспрессирует мышечно-специфическую микро-РНК miR-206 [77]. Считается, что miR-206 играет протективную роль, обеспечивая выживаемость синаптических контактов и активность спрутинга. Высокий уровень экспрессии miR-206 у пациентов с БАС связан с более медленным темпом прогрессирования заболевания [78].

При поражении НМС одно из ключевых мест может занимать нарушение работы сигнальной системы «агрин–LRP4–MuSK». Двигательное нервное окончание секретирует агрин и белок-4, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP4), в то время как скелетной мышцей синтезируются рапсин, мышечно-специфическая тирозинкиназа (MuSK) и адапторный белок Dok-7. Взаимодействие этих факторов обеспечивает нормальную структуру и функционирование НМС [79]. Сигнальная система посредством сложного взаимодействия 3 белков регулирует кластеризацию ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптической мембране НМС [80].

К нарушению работы сигнальной системы «агрин–LRP4–MuSK» могут приводить внутренние процессы в скелетной мышце. Так, мышечные волокна, выращенные из индуцированных плюрипотентных клеток, полученных от пациентов с БАС, не формируют функциональные НМС с аксонами здоровых мотонейронов, а в ответ на секретируемый агрин не происходит кластеризация ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптической мембране [30]. Нарушение функционирования и целостности ДЕ в таком случае неизбежно будет приводить к дефициту нейротрофических и ростовых факторов, что будет только способствовать дальнейшему прогрессированию болезни [76]. В C9orf72-модели БАС показано, что образованные вследствие мутации поли(GA)-пептиды ингибируют работу сигнальной системы «агрин–LRP4–MuSK», что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи и повреждению пре- и постсинаптической мембраны НМС [81]. В SOD1(G93A)-модели обнаружено нарушение транспортировки MuSK в постсинаптическую мембрану, что приводит к поражению НМС [82].

Активация и нормализация сигнальной системы «агрин–LRP4–MuSK» может положительно сказываться на течении БАС. Например, гиперэкспрессия агрина в TDP-43-модели может предотвращать гибель мотонейронов и сохранять НМС интактными [83]. Активация MuSK в данной сигнальной системе также оказывает положительный эффект, замедляя денервацию, стимулируя выживаемость мотонейронов, увеличивая продолжитель-



Патогенетические механизмы развития дисфункции НМС при БАС и в модели данного заболевания. Изображение создано при помощи сервиса BioRender.com.

ность жизни SOD1(G93A)-трансгенных мышей [84–86]. Активация Dok7 в сигнальной системе также оказывает положительный эффект в виде уменьшения выраженности дегенерации НМС и атрофии мышц, продлевает жизнь и улучшает двигательные навыки в SOD1(G93A)-трансгенной модели [87].

Заключение

Поражение НМС при БАС является самостоятельным и ранним звеном патогенеза заболевания, о чём свидетельствуют данные, полученные в исследованиях как на трансгенных моделях заболевания, так и на пациентах с БАС (рисунок). Важно отметить, что уже на досимптомной стадии патологии в моделях БАС отмечается ряд функциональных и структурных нарушений НМС. Во всех моделях, в которых установлена денервация НМС, показана избирательная уязвимость FF-ДЕ на ранних стадиях патологии. Во многих моделях показано, что пресинаптический компартмент является более уязвимым, чем постсинаптический. Выявленные функциональные нарушения НМС при патологии БАС (по данным, полученным на трансгенных моделях) свидетельствуют о снижении надёжности нервно-мышечной передачи возбуждения как при редкочастотной, так и при высокочастотной активности. Структурные нарушения НМС при БАС заключаются в уменьшении площади и фрагментации синаптических контактов, изменении экспрессии ряда синаптических белков и других нарушениях.

Особое внимание привлекает выяснение и возможность коррекции молекулярных механизмов, лежащих в основе дисфункции и деструкции НМС при БАС. НМС может выступать потенциальной мишенью для разработки новых терапевтических подходов при БАС. В представленном обзоре показан целый ряд достаточно успешных попыток модуляции сигнальных путей, нарушенных в системе «мотонейрон–скелетная мышца» в моделях БАС [65–67, 73, 74, 77, 78].

Основываясь на результатах, полученных на трансгенных животных, можно предположить, что терапевтические методы, направленные на повышение экспрессии агрина и miR-206, активацию MuSK, подавление экспрессии Sema3 и Nogo-A, потенциально могут быть достаточно эффективными при БАС. Помимо дальнейшего изучения терапевтического потенциала модуляции вышеуказанных молекул, можно порекомендовать изучить возможность их комбинации с уже используемыми лекарственными средствами (рилузол, эдаравон) для повышения эффективности терапии БАС.

Список источников | References

1. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17071. DOI: 10.1038/nrdp.2017.71
2. Хондкариан О.А., Бунина Т.Л., Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М.; 1978. 264 с.
   Khondkarian OA, Bunina TL, Zavalishin IA. Amyotrophic lateral sclerosis. Moscow; 1978. 264 p. (In Russ.)
3. Körner S, Kollewe K, Fahlbusch M, et al. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2011;43(5):636–642. DOI: 10.1002/mus.21936
4. Traxinger K, Kelly C, Johnson BA, et al. Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: analysis of a clinic population, 1997–2011. *Neurol Clin Pract.* 2013;3(4):313–320. DOI: 10.1212/CPJ.0b013e3182a1b8ab
5. Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, Cashman NR. Clinical spectrum of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(8):a024117. DOI: 10.1101/cshperspect.a024117
6. Мухамедьяров М.А., Хабибрахманов А.Н., Зефиров А.Л. Ранние дисфункции при боковом амиотрофическом склерозе: патогенетические механизмы и роль в инициации заболевания. *Биологические мембраны: журнал мембранной и клеточной биологии.* 2020;37(4):264–270.
   Mukhamedyarov MA, Khabibrakhmanov AN, Zefirov AL. Early dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis: pathogenetic mechanisms and a role in disease initiation of the disease. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* 2020;14(4):261–266. DOI: 10.1134/S1990747820030113
7. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2020;27(10):1918–1929. DOI: 10.1111/ene.14393
8. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;377(2):162–172. DOI: 10.1056/NEJMra1603471
9. Мухамедьяров М.А., Петров А.М., Григорьев П.Н. и др. Боковой амиотрофический склероз: современные представления о патогенезе и экспериментальные модели. *Журнал высшей нервной деятельности им И.П. Павлова.* 2018;68(5):551–566.
   Mukhamedyarov MA, Petrov AM, Grigoriyev PN et al. Amyotrophic lateral sclerosis: current understanding of the pathogenesis and experimental model. *Zh Vyssh Nerv Deiat IP Pavlova.* 2018;68(5):551–566. DOI: 10.1134/S0044467718050106
10. Rothstein JD, Tsai G, Kuncl RW, et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 1990;28(1):18–25. DOI: 10.1002/ana.410280106
11. Verma S, Khurana S, Vats A, et al. Neuromuscular junction dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2022;59(3):1502–1527. DOI: 10.1007/s12035-021-02658-6
12. Eisen A., Nakajima M., Weber M. Corticomotorneuronal hyper-excitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;160(Suppl 1):S64–68. DOI: 10.1016/S0022-510X(98)00200-7
13. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2011;377(9769):942–955. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7
14. Dadon-Nachum M, Melamed E, Offen D. The "dying-back" phenomenon of motor neurons in ALS. *J. Mol. Neurosci.* 2011;43(3):470–477. DOI: 10.1007/s12031-010-9467-1
15. Pamphlett R, Kril J, Hng TM. Motor neuron disease: a primary disorder of corticomotoneurons? *Muscle Nerve.* 1995;18(3):314–318. DOI: 10.1002/mus.880180308
16. Attarian S, Vedel J, Pouget J, Schmied A. Progression of cortical and spinal dysfunctions over time in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2008;37(3):364–375. DOI: 10.1002/mus.20942
17. Mukhamedyarov MA, Khabibrakhmanov AN, Khuzakhmetova VF, et al. Early alterations in structural and functional properties in the neuromuscular junctions of mutant FUS mice. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):9022. DOI: 10.3390/ijms24109022
18. Verma S, Khurana S, Gourie-Devi M, et al. Multiomics approach reveal novel insights in FUS driven juvenile amyotrophic lateral sclerosis: a family quartet analysis. *Ann Neurosci.* 2023. DOI: 10.1177/09727531231194399
19. Hennig R, Lømo T. Firing patterns of motor units in normal rats. *Nature.* 1985;314(6007):164–166. DOI: 10.1038/314164a0
20. Burke RE, Levine DN, Zajac FE, et al. Mammalian motor units: physiological-histochemical correlation in three types in cat gastrocnemius. *Science.* 1971;174(4010):709–712. DOI: 10.1126/science.174.4010.709
21. Burke RE, Dum RP, Fleshman JW, et al. An HRP study of the relation between cell size and motor unit type in cat ankle extensor motoneurons. *J Comp Neurol.* 1982;209(1):17–28. DOI: 10.1002/cne.902090103
22. Cullheim S, Fleshman JW, Glenn LL, Burke RE. Membrane area and dendritic structure in type-identified triceps surae alpha motoneurons. *J Comp Neurol.* 1987;255(1):68–81. DOI: 10.1002/cne.902550106
23. Kernell D, Zwaagstra B. Input conductance, axonal conduction velocity and cell size among hindlimb motoneurones of the cat. *Brain Res.* 1981;204(2):311–326. DOI: 10.1016/0006-8993(81)90591-6
24. Mendell LM. The size principle: a rule describing the recruitment of motoneurons. *J Neurophysiol.* 2005;93(6):3024–3026. DOI: 10.1152/classicessays.00025.2005
25. Tremblay E, Martineau É, Robitaille R. Opposite synaptic alterations at the neuromuscular junction in an ALS mouse model: when motor units matter. *J Neurosci.* 2017;37(37):8901–8918. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3090-16.2017
26. Pun S, Santos AF, Saxena S, et al. Selective vulnerability and pruning of phasic motoneuron axons in motoneuron disease alleviated by CNTF. *Nat Neurosci.* 2006;9(3):408–419. DOI: 10.1038/nn1653
27. Bjornskov EK, Norris FH, Mower-Kuby J. Quantitative axon terminal and end-plate morphology in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 1984;41(5):527–530. DOI: 10.1001/archneur.1984.04050170073021
28. Tsujihata M, Hazama R, Yoshimura T, et al. The motor end-plate fine structure and ultrastructural localization of acetylcholine receptors in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 1984;7(3):243–249. DOI: 10.1002/mus.880070310
29. Palma E, Reyes-Ruiz JM, Lopergolo D, et al. Acetylcholine receptors from human muscle as pharmacological targets for ALS therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(11):3060–3065. DOI: 10.1073/pnas.1600251113
30. Ding Q, Kesavan K, Lee KM, et al. Impaired signaling for neuromuscular synaptic maintenance is a feature of motor neuron disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):61. DOI: 10.1186/s40478-022-01360-5
31. Dengler R, Konstanzer A, Küther G, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: Macro–EMG and twitch forces of single motor units. *Muscle Nerve.* 1990;13(6):545–550. DOI: 10.1002/mus.880130612
32. Nijssen J, Comley LH, Hedlund E. Motor neuron vulnerability and resistance in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2017;133(6):863–885. DOI: 10.1007/s00401-017-1708-8
33. Fischer LR, Culver DG, Tennant P, et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: evidence in mice and man. *Exp Neurol.* 2004;185(2):232–240. DOI: 10.1016/j.expneurol.2003.10.004
34. Maselli RA, Wollman RL, Leung C, et al. Neuromuscular transmission in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 1993;16(11):1193–1203. DOI: 10.1002/mus.880161109
35. Bonifacino T, Zerbo RA, Balbi M, et al. Nearly 30 years of animal models to study amyotrophic lateral sclerosis: a historical overview and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12236. DOI: 10.3390/ijms222212236
36. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 1993;362(6415):59–62. DOI: 10.1038/362059a0
37. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation. *Science.* 1994;264(5166):1772–1775. DOI: 10.1126/science.8209258
38. Bosco DA, Morfini G, Karabacak NM, et al. Wild-type and mutant SOD1 share an aberrant conformation and a common pathogenic pathway in ALS. *Nat Neurosci.* 2010;13(11):1396–1403. DOI: 10.1038/nn.2660
39. Huang C, Zhou H, Tong J, et al. FUS transgenic rats develop the phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *PLoS Genet.* 2011;7(3):e1002011. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002011
40. Verbeeck C, Deng Q, DeJesus-Hernandez M, et al. Expression of Fused in sarcoma mutations in mice recapitulates the neuropathology of FUS proteinopathies and provides insight into disease pathogenesis. *Mol Neurodegener.* 2012;7:53. DOI: 10.1186/1750-1326-7-53
41. Mitchell JC, McGoldrick P, Vance C, et al. Overexpression of human wild-type FUS causes progressive motor neuron degeneration in an age- and dose-dependent fashion. *Acta Neuropathol.* 2013;125(2):273–288. DOI: 10.1007/s00401-012-1043-z
42. Shelkovnikova TA, Peters OM, Deykin AV, et al. Fused in sarcoma (FUS) protein lacking nuclear localization signal (NLS) and major

RNA binding motifs triggers proteinopathy and severe motor phenotype in transgenic mice. *J Biol Chem.* 2013;288(35):25266–25274. DOI: 10.1074/jbc.M113.492017
43. Yun Y, Ha Y. CRISPR/Cas9-mediated gene correction to understand ALS. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3801. DOI: 10.3390/ijms21113801
44. Tsao W, Jeong YH, Lin S, et al. Rodent models of TDP-43: recent advances. *Brain Res.* 2012;1462:26–39. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.04.031
45. Riemslagh FW, van der Toorn EC, Verhagen RFM, et al. Inducible expression of human C9ORF72 36× G4C2 hexanucleotide repeats is sufficient to cause RAN translation and rapid muscular atrophy in mice. *Dis Model Mech.* 2021;14(2):dmm044842. DOI: 10.1242/dmm.044842
46. Gould TW, Buss RR, Vinsant S, et al. Complete dissociation of motor neuron death from motor dysfunction by Bax deletion in a mouse model of ALS. *J Neurosci.* 2006;26(34):8774–8786. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2315-06.2006
47. Vinsant S, Mansfield C, Jimenez-Moreno R, et al. Characterization of early pathogenesis in the SOD1G93A mouse model of ALS: part I, background and methods. *Brain Behav.* 2013;3(4):335–350. DOI: 10.1002/brb3.143
48. Hegedus J, Putman CT, Tyreman N, Gordon T. Preferential motor unit loss in the SOD1 G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Physiol.* 2008;586(14):3337–3351. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.149286
49. Khabibrakhmanov AN, Nurullin LF, Bogdanov EI, et al. Analysis of immunoexpression of synaptic proteins in neuromuscular junctions of symptomatic and presymptomatic mSOD1 transgenic mice with model of amyotrophic lateral sclerosis. *BioNanoScience.* 2020;10:375–380. DOI: 10.1007/s12668-019-00711-2
50. Giniatullin A, Petrov A, Giniatullin R. Action of hydrogen peroxide on synaptic transmission at the mouse neuromuscular junction. *Neuroscience.* 2019;399:135–145. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.12.027
51. Smith EF, Shaw PJ, De Vos KJ. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett.* 2019;710:132933. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.052
52. Mukhamedyarov MA, Grigoryev PN, Khisamieva GA, et al. Dysfunction of neuromuscular synaptic transmission and synaptic vesicle recycling in motor nerve terminals of mSOD1 transgenic mice with model of amyotrophic lateral sclerosis. *BioNanoScience.* 2019;9:66–73. DOI: 10.1007/s12668-018-0590-8
53. So E, Mitchell JC, Memmi C, et al. Mitochondrial abnormalities and disruption of the neuromuscular junction precede the clinical phenotype and motor neuron loss in hFUSWT transgenic mice. *Hum Mol Genet.* 2018;27(3):463–474. DOI: 10.1093/hmg/ddx415
54. Picchiarelli G, Demestre M, Zuko A, et al. FUS-mediated regulation of acetylcholine receptor transcription at neuromuscular junctions is compromised in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci.* 2019;22(11):1793–1805. DOI: 10.1038/s41593-019-0498-9
55. Sharma A, Lyashchenko AK, Lu L, et al. ALS-associated mutant FUS induces selective motor neuron degeneration through toxic gain of function. *Nat Commun.* 2016;7:10465. DOI: 10.1038/ncomms10465
56. Sahadevan S, Hembach KM, Tantardini E, et al. Synaptic FUS accumulation triggers early misregulation of synaptic RNAs in a mouse model of ALS. *Nat Commun.* 2021;12(1):3027. DOI: 10.1038/s41467-021-23188-8
57. Salam S, Tacconelli S, Smith BN et al. Identification of a novel interaction of FUS and syntaphilin may explain synaptic and mitochondrial abnormalities caused by ALS mutations. *Sci Rep.* 2021;11(1):13613. DOI: 10.1038/s41598-021-93189-6
58. Chand KK, Lee KM, Lee JD, et al. Defects in synaptic transmission at the neuromuscular junction precede motor deficits in a TDP-43 Q331K transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *FASEB J.* 2018;32(5):2676–2689. DOI: 10.1096/fj.201700835R
59. Clark JA, Southam KA, Blizzard CA, et al. Axonal degeneration, distal collateral branching and neuromuscular junction architecture alterations occur prior to symptom onset in the SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Chem Neuroanat.* 2016;76(Pt A):35–47. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2016.03.003
60. Turner BJ, Lopes EC, Cheema SS. Neuromuscular accumulation of mutant superoxide dismutase 1 aggregates in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett.* 2003;350(2):132–136. DOI: 10.1016/S0304-3940(03)00893-0
61. Dewil M, dela Cruz VF, Van Den Bosch L, Robberecht W. Inhibition of p38 mitogen activated protein kinase activation and mutant SOD1G93A-induced motor neuron death. *Neurobiol Dis.* 2007;26(2):332–341. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.12.023
62. Wong M, Martin LJ. Skeletal muscle-restricted expression of human SOD1 causes motor neuron degeneration in transgenic mice. *Hum Mol Genet.* 2010;19(11):2284–2302. DOI: 10.1093/hmg/ddq106
63. Anakor E, Milla V, Connolly O, et al. The neurotoxicity of vesicles secreted by ALS patient myotubes is specific to exosome-like and not larger subtypes. *Cells.* 2022;11(5):845. DOI: 10.3390/cells11050845
64. Le Gall L, Duddy WJ, Martinat C, et al. Muscle cells of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients secrete neurotoxic vesicles. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(2):1385–1402. DOI: 10.1002/jcsm.12945
65. Jokic N, Gonzalez de Aguilar J, Dimou L, et al. The neurite outgrowth inhibitor Nogo-A promotes denervation in an amyotrophic lateral sclerosis model. *EMBO Rep.* 2006;7(11):1162–1167. DOI: 10.1038/sj.embor.7400826
66. Bruneteau G, Bauché S, Gonzalez de Aguilar JL, et al. Endplate denervation correlates with Nogo-A muscle expression in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(4):362–272. DOI: 10.1002/acn3.179
67. Bros-Facer V, Krull D, Taylor A, et al. Treatment with an antibody directed against Nogo-A delays disease progression in the SOD-1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2014;23(16):4187–4200. DOI: 10.1093/hmg/ddu136
68. Dupuis L, Loeffler JP. Neuromuscular junction destruction during amyotrophic lateral sclerosis: insights from transgenic models. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(3):341–346. DOI: 10.1016/j.coph.2009.03.007
69. Dupuis L, Oudart H, René F, et al. Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(30):11159–11164. DOI: 10.1073/pnas.0402026101
70. Martineau É, Arbour D, Vallée J, Robitaille R. Properties of glial cell at the neuromuscular junction are incompatible with synaptic repair in the SOD1 G37R ALS mouse model. *J Neurosci.* 2020;40(40):7759–7777. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1748-18.2020
71. Harrison JM, Rafuse VF. Muscle fiber-type specific terminal Schwann cell pathology leads to sprouting deficits following partial denervation in SOD1G93A mice. *Neurobiol Dis.* 2020;145:105052. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105052
72. Alhindi A, Shand M, Smith HL, et al. Neuromuscular junction denervation and terminal Schwann cell loss in the hTDP-43 overexpression mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2023;49(4):e12925. DOI: 10.1111/nan.12925
73. Winter F De, Vo T, Stam FJ, et al. The expression of the chemorepellent Semaphorin 3A is selectively induced in terminal Schwann cells of a subset of neuromuscular synapses that display limited anatomical plasticity and enhanced vulnerability in motor neuron disease. *Mol Cell Neurosci.* 2006;32(1-2):102–117. DOI: 10.1016/j.mcn.2006.03.002
74. Maimon R, Ionescu A, Bonnie A, et al. miR126-5p downregulation facilitates axon degeneration and NMJ disruption via a non-cell-autonomous mechanism in ALS. *J Neurosci.* 2018;38(24):5478–5494. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3037-17.2018
75. Mora JS, Genge A, Chio A, et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020;21(1-2):5–14. DOI: 10.1080/21678421.2019.1632346
76. Saini J, Faroni A, Reid AJ, et al. Cross-talk between motor neurons and myotubes via endogenously secreted neural and muscular growth factors. *Physiol Rep.* 2021;9(8):e14791. DOI: 10.14814/phy2.14791
77. Ma G, Wang Y, Li Y, et al. MiR-206, a key modulator of skeletal muscle development and disease. *Int J Biol Sci.* 2015;11(3):345–352. DOI: 10.7150/ijbs.10921
78. Dobrowolny G, Martone J, Lepore E, et al. A longitudinal study defined circulating microRNAs as reliable biomarkers for disease prognosis and progression in ALS human patients. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):4. DOI: 10.1038/s41420-020-00397-6
79. Nishimune H, Shigemoto K. Practical anatomy of the neuromuscular junction in health and disease. *Neurol. Clin.* 2018;36(2):231–240. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.01.009
80. Zong Y, Jin R. Structural mechanisms of the agrin–LRP4–MuSK signaling pathway in neuromuscular junction differentiation. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(17):3077–3088. DOI: 10.1007/s00018-012-1209-9

81. Tu WY, Xu W, Zhang J, et al. C9orf72 poly-GA proteins impair neuromuscular transmission. *Zool Res.* 2023;44(2):331–340. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2022.356
82. Vilmont V, Cadot B, Vezin E, et al. Dynein disruption perturbs post-synaptic components and contributes to impaired MuSK clustering at the NMJ: implication in ALS. *Sci Rep.* 2016;6:27804. DOI: 10.1038/srep27804
83. White MA, Kim E, Duffy A, et al. TDP-43 gains function due to perturbed autoregulation in a Tardbp knock-in mouse model of ALS-FTD. *Nat Neurosci.* 2018;21(4):552–563. DOI: 10.1038/s41593-018-0113-5
84. Cantor S, Zhang W, Delestrée N, et al. Preserving neuromuscular synapses in ALS by stimulating MuSK with a therapeutic agonist antibody. *Elife.* 2018;7:e34375. DOI: 10.7554/eLife.34375
85. Pérez-García MJ, Burden SJ. Increasing MuSK activity delays denervation and improves motor function in ALS mice. *Cell Rep.* 2012;2(3):497–502. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.08.004
86. Sengupta-Ghosh A, Dominguez SL, Xie L, et al. Muscle specific kinase (MuSK) activation preserves neuromuscular junctions in the diaphragm but is not sufficient to provide a functional benefit in the SOD1G93A mouse model of ALS. *Neurobiol Dis.* 2019;124:340–352. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.12.002
87. Miyoshi S, Tezuka T, Arimura S, et al. DOK7 gene therapy enhances motor activity and life span in ALS model mice. *EMBO Mol Med.* 2017;9(7):880–889. DOI: 10.15252/emmm.201607298

Информация об авторах

Хабибрахманов Айдар Назимович – м. н. с. Института нейронаук Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, https://orcid.org/0000-0001-5625-8658
Ахмадиева Ляйсан Айдаровна – м. н. с. Института нейронаук Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, https://orcid.org/0009-0000-4926-3192
Нагиев Керим Казбекович – ассистент каф. нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, https://orcid.org/0009-0000-1577-9780
Мухамедьяров Марат Александрович – д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нормальной физиологии, директор Института нейронаук Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, https://orcid.org/0000-0002-0397-9002

Вклад авторов: *Хабибрахманов А.Н., Ахмадиева Л.А.* – поиск и анализ данных, написание и редактирование рукописи; *Нагиев К.К.* – поиск и анализ данных; *Мухамедьяров М.А.* – формулирование целей и задач, руководство и координация работы, написание и редактирование рукописи.

Information about the authors

Aydar N. Khabibrakhmanov – junior researcher, Institute of Neurosciences, Kazan State Medical University, Kazan, Russia,
https://orcid.org/0000-0001-5625-8658
Liaisan A. Akhmadieva – junior researcher, Institute of Neurosciences, Kazan State Medical University, Kazan, Russia,
https://orcid.org/0009-0000-4926-3192
Kerim K. Nagiev – lecturer, Department of the normal physiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia,
https://orcid.org/0009-0000-1577-9780
Marat A. Mukhamedyarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of the normal physiology; Director, Institute of Neurosciences, Kazan State Medical University, Kazan, Russia,
https://orcid.org/0000-0002-0397-9002

Authors' contribution: *Khabibrakhmanov A.N., Akhmadieva L.A.* – data search and analysis, writing and editing of a manuscript; *Nagiev K.K.* – data search and analysis; *Mukhamedyarov M.A.* – formulation of goals and objectives, management and coordination of work, writing and editing of the manuscript.

© Максимова М.Ю., Аббасова Е.М., Шитова А.Д., 2025

Потенциальные биохимические маркеры эпилепсии

М.Ю. Максимова, Е.М. Аббасова, А.Д. Шитова

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Диагностика эпилепсии, оценка частоты и тяжести эпилептических приступов являются неотъемлемыми условиями лечения больных. Мониторинг эпилептогенеза на разных стадиях обеспечивает контроль эффективности противоэпилептической терапии. Базовым понятием такого подхода является категория биомаркеров, некоторые из них могут иметь, помимо диагностического, и прогностическое значение, которое заключается в возможности предсказать характер течения эпилепсии и вероятность возникновения повторных эпилептических приступов.

Ключевые слова: *эпилептогенез; биомаркеры; эпилепсия*

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Научного центра неврологии.

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

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

Для цитирования: Максимова М.Ю., Аббасова Е.М., Шитова А.Д. Потенциальные биохимические маркеры эпилепсии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(1):62–67.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1265

Поступила: 17.01.2025 / Принята в печать: 31.01.2025 / Опубликована 30.03.2025

Potential Biochemical Markers of Epilepsy

Marina Yu. Maksimova, Ekaterina M. Abbasova, Anna D. Shitova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

The diagnosis of epilepsy and assessment of the frequency and severity of seizures are essential for the treatment of patients. Epileptogenesis monitoring at different stages can be beneficial in assessing the efficacy of antiepileptic therapy. This approach relies on the concept of biomarkers. A subset of these biomarkers may possess not only diagnostic value but also prognostic value, which is defined as the ability to predict the nature of the epilepsy course and the probability of recurrent seizures.

Keywords: *epileptogenesis; biomarkers; epilepsy*

Source of funding. the study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Research Center of Neurology.

E-mail: ncnmaximova@mail.ru. Marina Yu. Maksimova

For citation: Maksimova M.Yu., Abbasova E.M., Shitova A.D. Potential biochemical markers of epilepsy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(1):62–67.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1265

Received 17.01.2025 / Accepted 31.01.2025 / Published 30.03.2025

Введение

Согласно механистическим представлениям, эпилептогенез — это процесс, посредством которого реорганизация нейронной сети мозга сопровождается повышенной восприимчивостью к эпилептическим приступам с увеличением вероятности возникновения спонтанных повторных приступов [1].

Ранее считалось, что эпилептогенез представлен латентным периодом, определяемым как интервал между первоначальным повреждением (процесс эпилептогенеза исследовался в основном на моделях посттравматической или постинсультной эпилепсии) и первым неспровоцированным приступом [2].

В последующем исследования показали, что эпилептогенез — это прогрессирующее состояние. Феномен «разжигания», характеризующийся увеличением активности нейронов вследствие повторяющихся электрических или химических стимулов, подчёркивает, что повторные приступы могут увеличивать возможность возникновения последующих приступов. Данное мнение согласуется с теорией «приступ порождает приступ» и дальнейшую гибель нейронов, предложенной W. Gower в 1885 г. [3]. Наряду с этим ряд авторов критически рассматривают существующие данные о последствиях повторяющихся эпилептических приступов для нейронных сетей мозга. С одной стороны, эпилептическая активность вызывает молекулярные, структурные и функциональные изменения, включая утрату нейронов, реорганизацию связей и метаболические изменения, которые могут способствовать прогрессированию заболевания. С другой стороны, наличие ремиссий в 2/3 случаев эпилепсии, а также различные модели хронической эпилепсии на животных противоречат этой теории. Экспериментальные исследования показали, что эпилептические приступы могут вызывать изменения нейронов, которые повышают порог приступа и снижают риск развития повторного приступа [2].

На клеточном уровне процесс эпилептогенеза включает:
- резкое уменьшение числа нейронов и синапсов;
- астроглиоз;
- активацию микроглии;
- ангиогенез [4].

Последние десятилетия принесли «драматические» изменения в понимании каскада молекулярных дисфункций при эпилепсии, в который вносят вклад различные динамические процессы: формирование «возбуждающих» синапсов; дисбаланс ионного гомеостаза; нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ); дисфункция глимфатической системы; накопление провоспалительных цитокинов, амилоида и фосфорилированного тау-белка [4].

Полагают, что эпилептогенные факторы первоначально приводят к селективной ранимости нейронов. Однако эта теория может быть опровергнута исследованием, в котором эпилепсия, спровоцированная гипертермией, не ассоциируется с утратой нейронов [2]. Ключевым механизмом эпилептогенеза является потеря ингибиторных интернейронов [5].

Активированные астроциты, продуцируя провоспалительные цитокины, играют ключевую роль в дисфункции ГЭБ и глимфатической системы и опосредуют повышенную возбудимость нейронов. Астроциты характеризуются также высвобождением глиотрансмиттеров (например, глутамата), нарушая синаптическую активность и вызывая прогрессирующий дисбаланс между активирующими и ингибирующими компонентами эпилептических сетей [6].

Повреждение ГЭБ приводит к выходу и накоплению альбумина во внеклеточном пространстве. Альбумин посредством активации рецептора трансформирующего фактора роста-β (TGF-βR2) на астроцитах способствует запуску TGF-β-сигнального пути, образованию TGF-β и усилению активности астроцитов, что вызывает нарушение регуляции содержания калия и глутамата в клетках и дальнейшее усиление секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1β и -6). Доказано, что в процессе эпилептогенеза в эпилептогенных областях снижается экспрессия астроцитарных калиевых каналов внутреннего выпрямления (в основном субъединицы Kir4.1, регулирующие проникновение ионов калия в клетку), что обусловливает гипервозбудимость нейронов [7]. Данное состояние усугубляется снижением уровня переносчиков аминокислот. Определённое место в разрушении ГЭБ также играют матриксные металлопротеиназы, разрушающие плотные межклеточные контакты ГЭБ (за счёт деструкции дистрогликана — белка, фиксирующего ножки астроцитов к базальной мембране сосудов, с развитием лейкоцитарной инфильтрации ткани мозга) и усиливающие высвобождение провоспалительных цитокинов [8, 9]. В процессе эпилептогенеза клиренс цитокинов, регулируемый глимфатической системой, нарушается вследствие дисфункции периваскулярных пространств [4].

В «порочный круг» эпилептогенеза входит астроглиоз, способствующий дисрегуляции аквапорина-4 (AQP4). Основной функцией AQP4 является регуляция водного гомеостаза и содержания калия в клетках мозга, т. е. предотвращение эксайтотоксичности. Дизрегуляция экспрессии AQP4 может приводить к ионному дисбалансу в экстрацеллюлярном матриксе, стимулируя гипервозбудимость нейронов и увеличивая риск развития повторных эпилептических приступов [10].

Сигнальный путь механистической цепи рапамицина (mTOR) считается одним из возможных метаболических путей эпилептогенеза. Исследования показали, что путь mTOR вовлекается в эпилептогенез при генетических формах эпилепсии и туберозном склерозе. Путь mTOR регулирует синаптическую пластичность, экспрессию ионных каналов и программированную клеточную смерть. Дисфункция mTOR (нарушение клеточной пролиферации, синаптической пластичности, экспрессии ионных каналов), возникающая при патологических процессах в ткани мозга, приводит к развитию эпилепсии. В моделях на животных с генетической предрасположенностью к эпилепсии выявлена гиперактивация сигнального пути mTOR [11].

Согласно классическому определению, биомаркер – это характеристика, которая может быть объективно измерена и оценена как индикатор нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство [4].

Все биомаркеры эпилепсии имеют следующие назначения:
- биомаркеры, определяющие группу пациентов с высоким риском развития заболевания (высокой предрасположенностью к эпилепсии);
- биомаркеры диагностического процесса;
- мониторинговые биомаркеры, характеризующие степень тяжести течения и позволяющие предсказать вероятность прогрессирования заболевания и прогноз;
- биомаркеры, функцией которых является оценка эффективности и безопасности применения противоэпилептических препаратов и методов на животных экспериментальных моделях;
- биомаркеры, функцией которых является оптимизация отбора однородных групп пациентов для проведения клинических исследований.

Изучение биомаркеров при эпилепсии охватывает такие области, как стратификация риска, диагностический процесс, оценка тяжести течения и определение прогноза, клинические исследования новых лекарственных средств и медицинских технологий. К оценочным критериям диагностических тестов относятся быстрота выполнения, надёжность полученных результатов, возможность использовать диагностическую информацию для оптимизации программ лечения, простота определения, высокая чувствительность и специфичность. Маркер эпилепсии, отвечающий всем указанным критериям, пока не найден, поэтому наиболее распространённым подходом является изучение потенциальных кандидатов с использованием метода мультипараметрической детекции [4].

Биохимические маркеры эпилепсии

Амфотерин

Амфотерин (high mobility group box-1 – HMGB1) участвует в иммунном ответе, связываясь с Toll-подобным рецептором 4 (TL4), активирует макрофаги и эндотелиоциты, высвобождая фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкины (ИЛ)-1 и -6. Помимо того, HMGB1, стимулируя TL4 и нейтрофилы, является индуктором окислительного стресса. В ЦНС HMGB1 активирует микроглию. Уровень HMGB1 в крови повышается в течение 3–4 ч после эпилептического приступа [12]. Усиление экспрессии Р-гликопротеина под влиянием HMGB1 связывают с развитием фармакорезистентности [13].

МикроРНК

МикроРНК (miRNA) – группа одноцепочечных эндогенных некодирующих молекул. miRNA участвуют как в физиологических (клеточное деление, контроль клеточного цикла, дифференцировка клеток, апоптоз, ангиогенез), так и в патологических процессах посредством регуляции гомеостаза [14].

Получены данные, свидетельствующие, что miRNA являются регуляторами иммунного ответа [15], причастны к разрушению ГЭБ [16], активируют окислительный стресс посредством усиления экспрессии ферментов, индуцирующих образование активных форм кислорода [17].

При эпилепсии выявлены повышенные уровни miRNA-23a, -34a, -132, -146a [18]. miRNA-4521 и -301a-3p были отмечены как потенциальные маркеры фармакорезистентного течения эпилепсии [19].

Аквапорины

Аквапорины – группа мембранных белков, участвующих в транспорте воды и ионов через клеточную мембрану. Благодаря своей функции аквапорины играют роль в водном гомеостазе, клеточной миграции и воспалении.

M.M. Salman и соавт. в образцах ткани мозга, полученных при амигдалогиппокампэктомии, выявили высокий уровень AQP4 [20].

Повышенное содержание AQP4 обнаружили в образцах эпилептогенной коры височной доли при резекционных вмешательствах [21]. G.T. Manley и соавт. высказали гипотезу о взаимосвязи AQP4 с медикаментозно-резистентными формами эпилепсии. Нарушение водно-электролитного (в особенности ионов калия) баланса в астроцитах приводит к высвобождению ионов калия из нейропилей в межклеточное пространство, где они захватываются и депонируются астроцитами. Осмотический отёк астроцитов, ограничивающий объём экстрацеллюлярного пространства, повышает эпилептиформную активность.

Глиальный фибриллярный кислый белок

Глиальный фибриллярный кислый белок – белок промежуточных нитей III типа, который экспрессируется клетками ЦНС, включая астроциты. Он является маркером астроглиоза, развивающегося при склерозе гиппокампа [22–24].

Матриксная металлопротеиназа

Матриксная металлопротеиназа 9 (ММП9) – это цинк-зависимая эндопротеаза, которая оказывает существенное влияние на процессы деструкции внеклеточного матрикса, а также участвует в процессах нейровоспаления, функционирования ГЭБ и синаптической пластичности. Во время эпилептического приступа высокая экспрессия цитокинов стимулирует активацию ММП9, что сопровождается разрушением молекул внеклеточного матрикса и нарушением целостности ГЭБ [25–27].

Цитокины

Цитокины – это специфические белки, продуцируемые глиальными клетками и нейронами в процессе нейровоспаления. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1β, -2, -6) обнаружены в незначительных количествах в ЦНС. В клинических исследованиях показано, что уровень ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α значительно повышается при фебрильных

судорогах [28]. Полагают, что высокая экспрессия ИЛ-1β в микроглии и астроцитах усиливает накопление глутамата и возбудимость нейронов.

Нейротрофический фактор мозгового происхождения

Нейротрофический фактор мозгового происхождения (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) является наиболее чувствительным индикатором нейропластичности. Нарушения в синтезе, процессинге или транспорте BDNF могут приводить к различным неврологическим заболеваниям, включая болезнь Альцгеймера, хорею Гентингтона и эпилепсию. BDNF циркулирует в крови, не проникает через ГЭБ и депонируется в тромбоцитах и лейкоцитах. Увеличение экспрессии BDNF и его рецептора TrkB отмечено при височной эпилепсии и склерозе гиппокампа [29].

Нейротрофический фактор глиального происхождения

Нейротрофический фактор глиального происхождения (glial cell-derived neurotrophic factor – GDNF) участвует в развитии и функционировании нейронов и глио_цитов. Экспрессируется в нейронах и связывается с GDNFα1-рецепторами. Комплекс GDNF–GDNFα1 проводит сигналы в дофаминергические нигростриарные нейроны, нейроны моторной и сенсорной коры, модулируя их выживание. Полагают, что при эпилепсии GDNF первоначально синтезируется в активированных астроцитах и микроглии, а затем обнаруживается в цереброспинальной жидкости [30].

Маркеры нейродегенерации

По причине частого вовлечения гиппокампа в патогенез эпилепсии большое количество исследований посвящены изучению связи между эпилепсией и деменцией [31, 32].

Получены данные, свидетельствующие о том, что тау-белок и бета-амилоид не только являются продуктами нейродегенерации, но и участвуют в процессе эпилептогенеза [33]. Возможно, что связь между этими заболеваниями объясняется нейротоксичностью глутамата. Бета-амилоид увеличивает секрецию и накопление глутамата в синаптической щели, что приводит к активации продукции внутриклеточного кальция и фосфорилированного тау-белка [34]. Нарушение регуляции кальций-опосредованных путей усиливает возбудимость нейронов и ускоряет процесс нейродегенерации.

S100β

S100β – белок нейроглии, который относится к семейству кальцийсвязывающих белков S100. В низких концентрациях S100β стимулирует пролиферацию астроцитов и модулирует функциональную перестройку синапсов, оказывая нейротрофическое влияние. В высоких концентрациях S100β оказывает токсическое влияние на астроциты, индуцирует нейровоспаление, поддерживает эпилептогенез [35]. Имеются убедительные данные о связи повышения уровня S100β с тяжестью течения и прогнозом эпилепсии [36, 37]. Высокая экспрессия S100β в острой стадии инсульта является маркером постинсультной эпилепсии [38].

Нейрон-специфическая энолаза

Нейронспецифическая энолаза (neuron-specific enolase – NSE) – димерный гликолитический фермент, состоящий из 3 субъединиц и 5 изоферментов (αα, ββ, γγ, αβ и αγ). Известно, что изофермент αα содержится в глиальных клетках, в то время как γγ-энолаза специфична для нейронов. NSE является маркером гибели нейронов при инсульте и гипоксии [39].

Повышение уровня NSE выявлено после эпилептических приступов и эпилептического статуса [40, 41]. Наряду с этим получены данные об отсутствии связи между височной эпилепсией и уровнем NSE [42, 43].

NSE также обнаружена в тромбоцитах и эритроцитах, в связи с чем исследование уровня NSE в крови может быть неточным при развитии гемолиза.

Убиквитин карбокси-концевая гидролаза L1

Убиквитин карбоксиконцевая гидролаза L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 – UCH-L1) – фермент, в большом количестве содержащийся в нейронах. Уровень UCH-L1 связан с гибелью нейронов и повышением проницаемости ГЭБ. UCH-L1 попадает в кровоток в короткие сроки после повреждения мозга, в связи с чем может быть потенциальным биомаркером эпилепсии. Несмотря на малое количество исследований, были получены данные, подтверждающие повышение уровня этого фермента в крови у пациентов с повторными эпилептическими приступами в анамнезе [44], а также после эпилептического приступа [45, 46].

Визинин-подобный белок

Визинин-подобный белок (visinin-like protein 1, VILIP-1) – нейрон-специфичный кальцийсвязывающий белок. Ранее был изучен как биомаркер инсульта, болезни Альцгеймера и травматического повреждения головного мозга. В исследовании M. Tikhonova и соавт. связи между уровнями VILIP-1 в препарате гиппокампа и крови не выявлено, однако эта работа выполнена на малой выборке пациентов [47]. Напротив, Z. Tan и соавт. обнаружили повышенный уровень VILIP-1 в крови пациентов с эпилепсией [48].

Заключение

Обнаружение и валидизация потенциальных биохимических маркеров имеет ключевое значение для раскрытия патогенеза и создания лабораторных методов диагностики эпилепсии, а также может стать основой определения таргетных мишеней противоэпилептической терапии.

Список источников | References

1. Dudek FE, Staley KJ. The time course and circuit mechanisms of acquired epileptogenesis. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., eds. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. 4th ed. Bethesda; 2012.
2. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(10):a022822. DOI: 10.1101/cshperspect.a022822
3. Ben-Ari Y. Epilepsies and neuronal plasticity: for better or for worse? *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(1):17–27. DOI: 10.31887/DCNS.2008.10.1/ybenari
4. Park KI. Understanding epileptogenesis from molecules to network alteration. *Encephalitis*. 2024;4(3):47–54. DOI: 10.47936/encephalitis.2024.00038
5. Pitkänen A, Engel J Jr. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics*. 2014;11(2):231–241. DOI: 10.1007/s13311-014-0257-2
6. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci*. 2013;36(3):174–184. DOI: 10.1016/j.tins.2012.11.008
7. Kinboshi M, Ikeda A, Ohno Y. Role of astrocytic inwardly rectifying potassium (Kir) 4.1 channels in epileptogenesis. *Front Neurol*. 2020;11:626658. DOI: 10.3389/fneur.2020.626658
8. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):144. DOI: 10.1186/s12974-018-1192-7
9. Gautam V, Rawat K, Sandhu A, et al. An insight into crosstalk among multiple signaling pathways contributing to epileptogenesis. *Eur J Pharmacol*. 2021;910:174469. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174469
10. Bonosi L, Benigno UE, Musso S, et al. The role of aquaporins in epileptogenesis – a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):11923. DOI: 10.3390/ijms241511923
11. Gautam V, Rawat K, Sandhu A, et al. An insight into crosstalk among multiple signaling pathways contributing to epileptogenesis. *Eur J Pharmacol*. 2021;910:174469. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174469
12. Walker LE, Sills GJ, Jorgensen A, et al. High-mobility group box 1 as a predictive biomarker for drug-resistant epilepsy: a proof-of-concept study. *Epilepsia*. 2022;63(1):e1–e6. DOI: 10.1111/epi.17116
13. Shen Y, Gong Y, Ruan Y, et al. Secondary epileptogenesis: common to see, but possible to treat? *Front Neurol*. 2021;12:747372. DOI: 10.3389/fneur.2021.747372
14. Lee R, Feinbaum R, Ambros V. A short history of a short RNA. *Cell*. 2004;116(2 Suppl):S89–S92, 1 p following S96. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00035-2
15. Henshall DC, Hamer HM, Pasterkamp RJ, et al. MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility. *Lancet Neurol*. 2016;15(13):1368–1376. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30246-0
16. Shaked I, Meerson A, Wolf Y, et al. MicroRNA-132 potentiates cholinergic anti-inflammatory signaling by targeting acetylcholinesterase. *Immunity*. 2009;31(6):965–973. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.09.019
17. Cheng X, Ku CH, Siow RC. Regulation of the Nrf2 antioxidant pathway by microRNAs: new players in micromanaging redox homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2013;64:4–11. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.025
18. Wang J, Yu JT, Tan L, et al. Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy. *Sci Rep*. 2015;5:9522. DOI: 10.1038/srep09522
19. Wang X, Sun Y, Tan Z, et al. Serum MicroRNA-4521 is a potential biomarker for focal cortical dysplasia with refractory epilepsy. *Neurochem Res*. 2016;41(4):905–912. DOI: 10.1007/s11064-015-1773-0
20. Salman MM, Sheilabi MA, Bhattacharyya D, et al. Transcriptome analysis suggests a role for the differential expression of cerebral aquaporins and the MAPK signalling pathway in human temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci*. 2017;46(5):2121–2132. DOI: 10.1111/ejn.13652
21. Manley GT, Binder DK, Papadopoulos MC, Verkman AS. New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis of aquaporin-4 null mice. *Neuroscience*. 2004;129(4):983–991. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.06.088
22. Kobylarek D, Iwanowski P, Lewandowska Z, et al. Advances in the potential biomarkers of epilepsy. *Front Neurol*. 2019;10:685. DOI: 10.3389/fneur.2019.00685
23. Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. *Curr Opin Cell Biol*. 2015;32:121–130. DOI: 10.1016/j.ceb.2015.02.004
24. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci*. 2015;38(6):364–374. DOI: 10.1016/j.tins.2015.04.003
25. Wang Q, Lin Z, Yao C, et al. Meta-analysis of MMP-9 levels in the serum of patients with epilepsy. *Front Neurosci*. 2024;18:1296876. DOI: 10.3389/fnins.2024.1296876
26. Bronisz E, Cudna A, Wierzbicka A, Kurkowska-Jastrzębska I. Serum proteins associated with blood-brain barrier as potential biomarkers for seizure prediction. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14712. DOI: 10.3390/ijms232314712
27. Meguid NA, Samir H, Bjørklund G, et al. Altered S100 calcium-binding protein B and Matrix Metallopeptidase 9 as biomarkers of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampus sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2018;66(4):482–491. DOI: 10.1007/s12031-018-1164-5
28. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology*. 1998;50(2):407–411. DOI: 10.1212/wnl.50.2.407
29. Iughetti L, Lucaccioni L, Fugetto F, et al. Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy: a systematic review. *Neuropeptides*. 2018;72:23–29. DOI: 10.1016/j.npep.2018.09.005
30. Shpak AA, Rider FK, Druzhkova TA, et al. Reduced levels of lacrimal glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in patients with focal epilepsy and focal epilepsy with comorbid depression: a biomarker candidate. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23):16818. DOI: 10.3390/ijms242316818
31. Zhao B, Shen LX, Ou YN, et al. Risk of seizures and subclinical epileptiform activity in patients with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021;72:101478. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101478
32. Ranasinghe KG, Kudo K, Hinkley L, et al. Neuronal synchrony abnormalities associated with subclinical epileptiform activity in early-onset Alzheimer's disease. *Brain*. 2022;145(2):744–753. DOI: 10.1093/brain/awab442
33. Martin SP, Leeman-Markowski BA. Proposed mechanisms of tau: relationships to traumatic brain injury, Alzheimer's disease, and epilepsy. *Front Neurol*. 2024;14:1287545. DOI: 10.3389/fneur.2023.1287545
34. Smith KM, Blessing MM, Parisi JE, et al. Tau deposition in young adults with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*. 2019;60(12):2398–2403. DOI: 10.1111/epi.16375
35. Shapiro LA, Bialowas-McGoey LA, Whitaker-Azmitia PM. Effects of S100B on serotonergic plasticity and neuroinflammation in the hippocampus in down syndrome and Alzheimer's disease: studies in an S100B overexpressing mouse model. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2010;2010:153657. DOI: 10.1155/2010/153657
36. Meguid NA, Samir H, Bjørklund G, et al. Altered S100 calcium-binding protein B and matrix metallopeptidase 9 as biomarkers of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampus sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2018;66(4):482–491. DOI: 10.1007/s12031-018-1164-5
37. Langeh U, Singh S. Targeting S100B Protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(2):265–277. DOI: 10.2174/1570159X18666200729100427
38. Abraira L, Santamarina E, Cazorla S, et al. Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke event. *Epilepsia*. 2020;61(10):2244–2253. DOI: 10.1111/epi.16648
39. Shi LM, Chen RJ, Zhang H, et al. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin-1β and erythropoietin concentrations in children after seizures. *Childs Nerv Syst*. 2017;33(5):805–811. DOI: 10.1007/s00381-017-3359-4
40. Rabinowicz AL, Correale J, Boutros RB, et al. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring. *Epilepsia*. 1996;37(2):122–125. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00002.x
41. Correale J, Rabinowicz AL, Heck CN, et al. Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. *Neurology*. 1998;50(5):1388–1391. DOI: 10.1212/wnl.50.5.1388
42. Willert C, Spitzer C, Kusserow S, Runge U. Serum neuron-specific enolase, prolactin, and creatine kinase after epileptic and psycho-

genic non-epileptic seizures. *Acta Neurol Scand.* 2004;109(5):318–323. DOI: 10.1046/j.1600-0404.2003.00232.x
43. Chang CC, Lui CC, Lee CC, et al. Clinical significance of serological biomarkers and neuropsychological performances in patients with temporal lobe epilepsy. *BMC Neurol.* 2012;12:15. DOI: 10.1186/1471-2377-12-15
44. Yasak IH, Yilmaz M, GÖnen M, et al. Evaluation of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 enzyme levels in patients with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(7):424–429. DOI: 10.1590/0004-282x20200040
45. Mondello S, Palmio J, Streeter J, et al. Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) is increased in cerebrospinal fluid and plasma of patients after epileptic seizure. *BMC Neurol.* 2012;12:85. DOI: 10.1186/1471-2377-12-85
46. Li Y, Wang Z, Zhang B, et al. Cerebrospinal fluid ubiquitin C-terminal hydrolase as a novel marker of neuronal damage after epileptic seizure. *Epilepsy Res.* 2013;103(2-3):205–210. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2012.08.001
47. Tikhonova MA, Shvaikovskaya AA, Zhanaeva SY, et al. Concordance between the in vivo content of neurospecific proteins (BDNF, NSE, VILIP-1, S100B) in the hippocampus and blood in patients with epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):502. DOI: 10.3390/ijms25010502
48. Tan Z, Jiang J, Tian F, et al. Serum Visinin-like protein 1 is a better biomarker than Neuron-specific enolase for seizure-induced neuronal injury: a prospective and observational study. *Front Neurol.* 2020;11:567587. DOI: 10.3389/fneur.2020.567587

Информация об авторах

Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, руководитель 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-7682-6672
Аббасова Екатерина Мурадовна – аспирант 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия,
https://orcid.org/0009-0009-7105-3103
Шитова Анна Денисовна – аспирант 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0003-0787-6251

Вклад авторов: *Максимова М.Ю.* – определение концепции работы, анализ проведённых исследований, написание текста рукописи, научное редактирование; *Аббасова Е.М.* – обзор публикаций по теме работы, написание текста статьи; *Шитова А.Д.* – обзор публикаций по теме работы.

Information about the authors

Marina Yu. Maksimova – Dr. 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
Ekaterina M. Abbasova – postgraduate student, 2nd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0009-0009-7105-3103
Anna D. Shitova – postgraduate student, 2nd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0003-0787-6251

Authors' contribution: *Maksimova M.Yu.* – study conceptualization, literature analysis, writing the text of the article, scientific editing; *Abbasova E.M.* – literature review, writing the text of the article; *Shitova A.D.* – literature review.

© Раскуражев А.А., Танашян М.М., Морозова С.Н., Кузнецова П.И., Аннушкин В.А., Мазур А.С., Панина А.А., Спрышков Н.Е., Пирадов М.А., 2025

Технология фармакологической функциональной МРТ: потенциал использования в неврологии

А.А. Раскуражев, М.М. Танашян, С.Н. Морозова, П.И. Кузнецова, В.А. Аннушкин, А.С. Мазур, А.А. Панина, Н.Е. Спрышков, М.А. Пирадов

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены современные данные об одной из перспективных нейровизуализационных методик – фармакологической функциональной магнитно-резонансной томографии (фарм-фМРТ). Описаны технологии проведения фарм-фМРТ, варианты применения парадигмы в качестве триггера нейрональной активации зон интереса при изучении эффектов нейроактивных препаратов. Рассмотрены потенциальные возможности применения фарм-фМРТ при различных неврологических состояниях, таких как цереброваскулярные заболевания, эпилепсия, а также в отношении коррекции метаболических расстройств, когнитивных нарушений, болевого синдрома и др. Представлены ограничения применения фарм-фМРТ, возможные пути их преодоления при планировании и проведении исследований. Предложены перспективы применения фарм-фМРТ, которые позволят дать объективную оценку таргетного воздействия фармакологических агентов.

Ключевые слова: *фармакологическая магнитно-резонансная томография; функциональная магнитно-резонансная томография; таргетное воздействие; парадигма; персонифицированная медицина*

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках создания новых лабораторий (лаборатория нейрофармакологической фМРТ, Научный центр неврологии, проект № 1023102700108-5).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии 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: raskurazhev@neurology.ru. Раскуражев А.А.

Для цитирования: Раскуражев А.А., Танашян М.М., Морозова С.Н., Кузнецова П.И., Аннушкин В.А., Мазур А.С., Панина А.А., Спрышков Н.Е., Пирадов М.А. Технология фармакологической функциональной МРТ: потенциал использования в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(1):68–76.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1267

Поступила: 17.01.2025 / Принята в печать: 27.01.2025 / Опубликована 30.03.2025

Pharmacological Functional MRI Technology: Potential for Use in Neurology

Anton A. Raskurazhev, Marine M. Tanashyan, Sofya N. Morozova, Polina I. Kuznetsova, Vladislav A. Annushkin, Andrey S. Mazur, Anastasya A. Panina, Nikita E. Spryshkov, Mikhail A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

This review presents recent data on one of the most promising neuroimaging techniques, pharmacological functional magnetic resonance imaging (phFMRI). PhFMRI technologies are described as well as task-based approaches inducing neuronal activation in the areas of interest when evaluating the effects of neuroactive agents. We reviewed the potential use of phFMRI in various neurological disorders such as cerebrovascular disease and epilepsy, as well as in the management of metabolic disorders, cognitive impairment, pain syndrome, etc. Limitations of phFMRI and possible ways to address them in designing and conducting studies are presented. The potential uses of phFMRI for the objective assessment of the targeted effects of pharmacological agents are suggested.

Keywords: *pharmacological magnetic resonance imaging; functional magnetic resonance imaging; targeted effects; paradigm; personalized medicine*

Source of funding. The study was conducted with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of the creation of new laboratories (Laboratory of neuropharmacological fMRI, Research Center of Neurology, Project No. 1023102700108-5).

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, Russia, 125367. Research Center of Neurology.
E-mail: raskurazhev@neurology.ru. Anton A. Raskurazhev

For citation: Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M., Morozova S.N., Kuznetsova P.I., Annushkin V.A., Mazur A.S., Panina A.A., Spryshkov N.E., Piradov M.A. Pharmacological functional MRI technology: potential for use in neurology. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2025;19(1):68–76.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1267

Received 17.01.2025 / Accepted 27.01.2025 / Published 30.03.2025

Введение

Сложности разработки и исследования лекарственных препаратов, влияющих на центральную нервную систему (ЦНС), подчёркивают необходимость поиска методологии и подходов, которые позволят осуществить качественный трансляционный скачок — от доклинических моделей к использованию и предикции клинического эффекта у пациентов [1]. Лабораторные *in vitro* и *in vivo* эксперименты способствуют описанию различных фармакологических свойств испытываемых молекул, однако данные, которые в ходе таких исследований указывают на эффективность препарата, следует (особенно для препаратов с нейроактивными характеристиками) интерпретировать с особой осторожностью в отношении человеческой популяции. На сегодняшний день не существует общеупотребимого референса при определении действия препаратов на ЦНС — будь то нейропротекция, антидепрессанты, нейролептики и др. [2]. Одной из перспективных методик может служить нейрофармакологическая функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) головного мозга.

Технологии фМРТ, использующие относительный церебральный объём крови [3], сигнал, зависящий от уровня оксигенации крови (blood oxygen level dependent — так называемый BOLD-сигнал) [4], или Т1-взвешенную методику оценки мозгового кровотока [5], произвели революцию в картировании мозга [6]. Все указанные подходы основаны на сопряжении между нейрональной активностью, метаболизмом и гемодинамическими свойствами — параметрами, к которым чувствительны изменения интенсивности МР-сигнала. Несмотря на то что все упомянутые методики можно назвать функциональными, традиционно под термином «фМРТ» понимают оценку BOLD-сигнала.

Общеупотребимо в фМРТ-исследованиях использование некоторой парадигмы (например, зрительной стимуляции, движения пальцами, когнитивной задачи и др.) в качестве триггера нейрональной активации зон интереса (так называемая task-based fMRI). Впрочем, подобного эффекта можно достигнуть с помощью разного рода фармакологических агентов — как в качестве непосредственного стимула, так и в виде посредника, модулирующего ответ мозга на другую парадигму (например, когнитивную). Такую разновидность фМРТ в 1997 г. Y.C. Chen и соавт. обозначили как фармакологическую МРТ (фарм-фМРТ) [7]. В опытах на мышах они изучали регионарную селективность дофаминергических лигандов (однако идейно схожий подход был реализован и другими исследователями не позднее 1993 г. [8, 9]).

На ранних этапах клинических исследований методики фМРТ могут продемонстрировать функциональное воздействие фармакологического агента на ЦНС — причём в тех регионах мозга, которые этио- и/или патогенетически объяснимы с точки зрения биохимизма процессов [10]. Необходимо отдельно уточнить, что речь не идёт технически о маркерах таргетного действия (например, визуализация связывания фармпрепарата с соответствующим сайтом), а скорее о косвенном свидетельстве эффекта между фМРТ-ответом и биологическим правдоподобием действия агента. Установленные при фМРТ дозозависимые ассоциации могут стать ценными при планировании дальнейших этапов исследования или внедрении препарата в клиническую практику [11].

На более поздних фазах клинических испытаний данные фарм-фМРТ, вероятнее всего, будут полезны при попытке демонстрации нормализации изменённого в связи с заболеванием МР-сигнала (например, активации/деактивации определённых участков головного мозга в ответ на парадигму или изменение функциональной коннективности). Потенциально это можно рассматривать в качестве более объективной оценки модификации патологии ЦНС.

Фарм-фМРТ, помимо прочего, может быть использована с целью определения церебральных мишеней изучаемых фармакологических соединений, уточнения ожидаемых/непредвиденных механизмов действия, установления дозозависимых реакций, обеспечения валидных маркеров терапевтического ответа (в том числе в рамках клинических исследований) [12]. С момента выделения методики фарм-фМРТ на экспериментальных и/или клинических моделях был изучен достаточно широкий спектр нейроактивных молекул — как химических соединений (никотин, амфетамин и др.), так и терапевтических агентов (нейропептиды, холинергические, серотонинергические и глутаматергические препараты, каннабиноиды, опиоиды и др.) [14].

Применение фарм-фМРТ в качестве релевантной диагностической и исследовательской единицы (в том числе

при разработке лекарственных средств) требует наличия определённых характеристик методики:
1) данные фарм-фМРТ должны быть воспроизводимыми и изменяться под воздействием фармакологического агента;
2) количественные характеристики фарм-фМРТ (с учётом оборудования) должны быть стандартизованы;
3) особенности проведения и анализа фарм-фМРТ должны быть определены до начала исследования;
4) для дальнейших исследований должна быть доступна имплементация выбранных методик фМРТ в нескольких центрах (например, при всех МР-исследованиях должны быть одинаковыми тип импульсных последовательностей, размеры вокселя, толщина среза, временно́е разрешение, угол отклонения, выбранные парадигмы);
5) МРТ-лаборанты должны быть активно вовлечены в процесс проведения фМРТ (например, при обнаружении избыточных движений головой необходимо выполнение повторного сканирования);
6) на всех этапах должен проводиться контроль качества (DICOM[1] проверка следования протоколу, выявление артефактов и т. д.).

Одной из основных предпосылок изучения фарм-фМРТ является тот факт, что лекарственные препараты могут вызывать краткосрочные и долговременные изменения фМРТ-сигнала. Большое число опубликованных работ свидетельствует о том, что результаты фМРТ могут быть чувствительны как к краткой (после первой дозы), так и к долговременной (хронической, после многих приёмов) фармакотерапии. Например, в нескольких исследованиях показано, что фМРТ-ответ зоны амигдалы увеличивается на демонстрацию фотографий лиц с негативными эмоциями у пациентов с депрессией, в то время как приём антидепрессантов в клинически эффективной дозировке нормализует этот ответ [15, 16]. Другие группы препаратов, которые, как считается, могут индуцировать изменения фарм-фМРТ-сигналов, включают анальгетики, антипсихотики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы циклооксигеназы-2, иммунотерапия.

Во многих случаях таргеты нейроактивных молекул известны из результатов ранее проведённых экспериментальных исследований (например, позитронно-эмиссионной томографии). При этом суммарный эффект фарм-фМРТ в ходе исследования можно подразделить на специфический (непосредственно связанный с рецепторной активацией) и общий, или неспецифический (связанный с побочными эффектами, которые могут влиять на интенсивность фМРТ-сигнала).

Фарм-фМРТ может идентифицировать единые точки приложения лекарственных средств. Схожие паттерны фМРТ-активации могут наблюдаться при использовании препаратов с одинаковыми показаниями к применению (например, болевой синдром), но при этом категорически отличных по механизму действия (например, нестероидные противовоспалительные препараты, опиодные анальгетики и др.). Более того, функциональный статус (фМРТ-характеристики) определённых структур мозга может служить предиктором терапевтического ответа на лечение — в частности, в случае прегабалина это показано для островка и нижней теменной дольки [17].

Описание технологии с современных позиций

Для получения BOLD-сигнала чаще всего используется эхо-планарная последовательность (градиентное эхо), чувствительная к локальным неоднородностям магнитного поля, которые могут быть вызваны, в частности, таким парамагнетиком, как дезоксигемоглобин, в присутствии которого сигнал снижается [5]. При возникновении возбуждения в определённой зоне головного мозга отмечается локальное усиление кровотока этой области. Это приводит к увеличению концентрации оксигемоглобина и снижению концентрации дезоксигемоглобина. В результате отмечается изменение (повышение) сигнала, которое регистрируется с помощью описанной последовательности. Таким образом, фМРТ позволяет регистрировать распределение нейрональной активности, о которой косвенно судят по изменению сигнала в зависимости от уровня оксигенации крови в сосудах головного мозга. В каждом вокселе регистрируются колебания этого сигнала в течение времени сканирования, которые затем оцениваются с помощью различных статистических инструментов с последующей возможностью группового представления данных, а также межгруппового и внутригруппового анализа (рис. 1).

Колебания сигнала происходят не только при выполнении какого-либо задания (task-based fMRI), но и спонтанно в состоянии покоя. В связи с внутренней нейрональной активностью регистрация подобных колебаний осуществляется при выполнении фМРТ покоя (rest fMRI) [18], т. е. сканирования пациента без предъявления ему стимулов любой модальности. Если колебания BOLD-сигнала между областями серого вещества похожи и коррелируют, то высока вероятность, что эти зоны функционально связаны. Исходя из этого постулата с помощью разных методов математического анализа были описаны многочисленные сети покоя мозга. Такой метод обладает рядом преимуществ перед фМРТ с парадигмами, в частности — возможностью проведения исследования даже в том случае, если пациент не способен понять или выполнить задание, а также отсутствием необходимости применять различную аппаратуру для предъявления стимулов, а следовательно, — меньшими трудоёмкостью и стоимостью. Тем не менее обработка таких данных в связи с наличием множества физиологических шумов более сложна и подвержена ошибкам.

Для фарм-фМРТ-исследований используются обе описанные методики [19, 20]. Введение лекарственного вещества или иного субстрата, потенциально способного изменять функциональную активность головного мозга, может воздействовать на BOLD-сигнал как на сосудистом, так и на нейрональном уровне, затрудняя в таком ключе интерпретацию результатов. Изменения сигнала, связанные

[1]DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) — медицинский отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации цифровых медицинских изображений и документов обследованных пациентов.

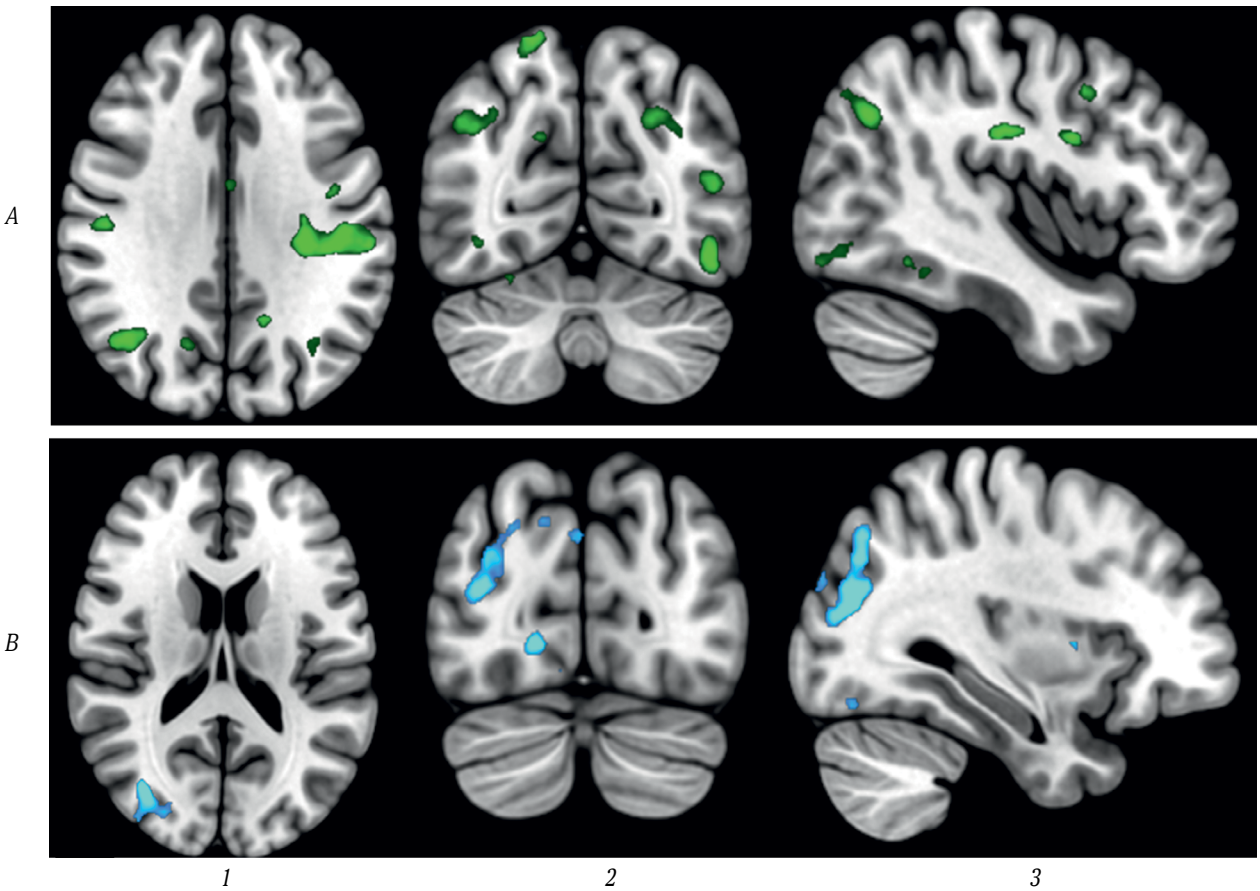


Рис. 1. Результаты внутригруппового сравнения активации мозга при выполнении когнитивной парадигмы до и после лечения.
A – пациенты, получавшие сосудисто-метаболическую терапию в течение 10 дней (уменьшение активации в надкраевых и ангулярных извилинах, а также зрительной коре); *B* – пациенты, получавшие плацебо (уменьшение активации только в зрительной коре).
1 – аксиальная проекция; *2* – коронарная проекция; *3* – сагиттальная проекция.

с введением вещества в организм человека, невелики. Это оправдывает изучение его эффектов в рамках изменений сигнала при фМРТ с парадигмой, а именно, связанные с предъявляемым стимулом зоны активации у испытуемых с введением какого-либо вещества сравнивают с зонами активации у участников без введения или с использованием плацебо. Преимущества фМРТ покоя заключаются в том, что, помимо более простой методики проведения, она даёт возможность оценки влияния вводимого вещества на сетевом уровне, в том числе вдали от предполагаемой зоны максимальной концентрации рецепторов к веществу или ожидаемой области активации/деактивации [10].

Тем не менее для проведения валидного фарм-фМРТ-исследования дополнительно следует учитывать ряд нюансов, касающихся фармакокинетики и фармакодинамики вводимых в организм веществ, например, время до достижения максимальной концентрации вещества в крови, период полувыведения, накопительный эффект для выполнения исследования в момент максимального воздействия вещества на организм человека. Кроме того, следует учитывать и приём других веществ, которые могут взаимодействовать с изучаемым или сами по себе изменять функциональную активность головного мозга [14]. Исходя из этих данных рассчитывают время проведения исследования после введения в организм изучаемого вещества, а также время исследования в динамике после курса терапии.

Использование метода фарм-фМРТ в различных сферах неврологии

Цереброваскулярные заболевания

Имеющиеся данные об исследовании методики фарм-фМРТ при нарушениях мозгового кровообращения ограничены прежде всего хронической цереброваскулярной патологией и особой группой лекарственных средств – нейропротекторами. Одними из пилотных в этом направлении стали исследования Научного центра неврологии. Так, в работе 2010 г. курсовое применение одного из препаратов с заявленным нейропротективным действием было ассоциировано с расширением имеющихся зон и/или появлением новых зон активации, преимущественно в теменно-затылочной области, что сочеталось с улучшением выполнения основных когнитивных тестов [21]. Напротив, проведённое годом позже исследование нейропептидного препарата продемонстрировало уменьше-

ние зон активации (особенно в височных и лобных долях) в ответ на разработанную в Научном центре неврологии оригинальную когнитивную парадигму [22]. Непрямое фарм-фМРТ-сравнение нескольких потенциальных нейропротекторных препаратов позволило предположить основные механизмы таргетного действия и фарм-фМРТ-паттерны: цереброактивирующее действие, улучшение микроциркуляции, уменьшение энергетических затрат мозга, нейрометаболический эффект [23].

Достаточно интересны результаты фарм-фМРТ-исследования отечественного нейропротекторного препарата, в которых после лечения отмечалось уменьшение зон, необходимых для выполнения когнитивной задачи (в надкраевой и ангулярной извилинах), улучшение управляющих функций мозга, связанных с процессингом языковой информации (усиление связи между левой дорсолатеральной префронтальной корой с отделами верхней височной извилины). Клинически эти нейровизуализационные изменения проявлялись повышением функциональной активности и оптимизацией исполнительных функций, что является важным патогенетическим эффектом для пациентов с сосудистой патологией мозга [24].

Болевые синдромы

Ряд исследований посвящён изучению анальгетических возможностей опиоидных препаратов на активность структур головного мозга [25, 26]. Опиоидный анальгетик налбуфин, повышал интенсивность BOLD-сигнала в 60 областях головного мозга при одновременном снижении его в 9 областях, включая среднюю лобную кору, нижнюю орбитофронтальную кору, постцентральную теменную кору, верхнюю височную извилину и мозжечок. Однако при введении налоксона паттерн изменённой активации существенно преобразился: повышение интенсивности BOLD-сигнала было отмечено лишь в 14 зонах, снижение – в 3. Низкие дозы налоксона значительно блокировали активность налбуфина в верхней медиальной и средней лобной коре, постцентральной теменной коре, затылочной коре (роландовой борозде), хвостатом ядре, мосту (главном сенсорном ядре тройничного нерва) и мозжечке.

Отдельное место в противоболевой терапии на сегодняшний день занимают антидепрессанты и антиконвульсанты, демонстрирующие мультимодальные возможности в контроле над хроническим болевым синдромом. A.E. Edes и соавт. исследовали роль внутривенного введения циталопрама/плацебо у 27 здоровых добровольцев и 6 пациентов с мигренью без ауры на активность передней поясной коры как основной структуры, участвующей в нисходящей модуляции и эмоциональном аспекте боли [27]. Выявлена значимая разница во временно́м паттерне активации передней поясной коры между здоровыми добровольцами контрольной группы и пациентами с мигренью без ауры во время даже небольшого повышения уровня серотонина на фоне приёма циталопрама.

Эпилепсия

Достаточно широко представлены исследования фарм-фМРТ в контексте эпилепсии. С учётом разнообразия доступных противоэпилептических препаратов (ПЭП) и неоднородности эпилептических синдромов с точки зрения задействованных нейронных сетей существует необходимость разработки биомаркеров по данным фМРТ для раннего определения эффективности лечения и вероятности побочных эффектов [10]. Так, увеличение дозировки вальпроевой кислоты у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией, по данным фарм-фМРТ, было ассоциировано с ослаблением аномальной коактивации двигательной коры с когнитивными сетями во время исследования рабочей памяти [28]. Применение другого ПЭП – леветирацетама у пациентов с височной эпилепсией, согласно исследованиям фарм-фМРТ, сопровождалось восстановлением нормального паттерна активации [29]: в частности, на фоне приёма препарата отмечено усиление дезактивации в ответ на когнитивную парадигму в поражённой височной доле, причём подтверждён дозозависимый эффект.

Результаты исследований топирамата демонстрируют потенциальную роль фарм-фМРТ в уточнении церебральных механизмов нежелательных явлений нейрофармакологических средств. На фоне приёма топирамата (как при эпилепсии, так и у пациентов с мигренью и здоровых добровольцев) применение арсенала фарм-фМРТ позволило выявить паттерн сниженной активации в языко-зависимых участках мозга (нижняя и средняя лобные извилины, верхняя височная извилина доминантного полушария) [30–32], а также отсутствие феномена деактивации парадигм-независимых зон, включая сеть пассивного режима работы [33, 34].

Цереброметаболическое здоровье

В контексте концепции цереброметаболического здоровья, охватывающей большой пласт синдемии неврологических и метаболических заболеваний, актуально изучение влияния различных препаратов с целью коррекции тех или иных симптомов [35].

На сегодняшний день исследователи располагают несколькими модальностями для изучения пищевого поведения, основным из них является нейрокогнитивное тестирование с помощью различных опросников. С появлением фМРТ стало возможно в режиме реального времени оценивать изменение активации структур головного мозга в ответ на различные стимулы (например, с помощью зрительной пищевой парадигмы). Основные зоны, исследуемые у пациентов с ожирением, – «система награды», составными частями которой являются префронтальная кора, островковая доля, поясная извилина и лимбическая система. На базе Научного центра неврологии разработана простая и воспроизводимая зрительная фМРТ-парадигма для оценки системы контроля пищевого поведения [36], которая в дальнейшем использовалась в исследованиях, в том числе фарм-фМРТ-паттернов. Так, на фоне приёма сибутрамина (средство для лечения ожирения центрального действия, механизм действия которого обусловлен селективным ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина) показан различный паттерн изменения сигнала в ответ на пищевую парадигму у пациентов с ожирением по сравнению

со здоровыми добровольцами. Наиболее существенные изменения функциональной активности отмечены в затылочных долях, островке, средней и верхней лобных извилинах. Интересным является тот факт, что до назначения фармакотерапии у пациентов с ожирением по сравнению с контрольной группой (здоровые добровольцы) прежде всего обращала на себя внимание чрезмерная активность затылочных долей, что косвенно свидетельствует о более значимой эмоциональной реакции на демонстрацию высококалорийной пищи у людей с избыточной массой тела [37].

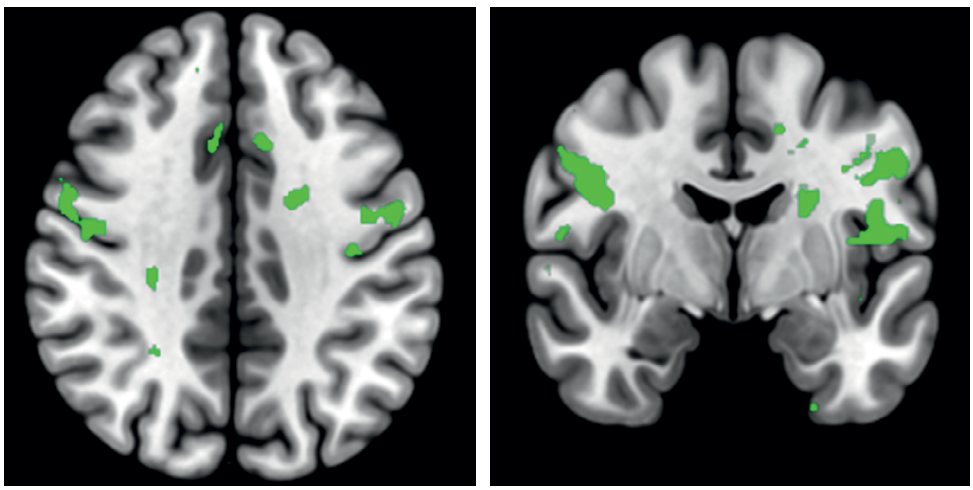
O. Farr и соавт. с участием 20 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа показали влияние лираглутида (аналог человеческого глюкагон-подобного пептида 1) на активацию зон головного мозга (дорсолатеральная префронтальная кора, средний мозг, таламическая область) в ответ на пищевые стимулы [38]. В исследовании H. Cheng и соавт. продемонстрированы мультимодальные эффекты лираглутида на когнитивные функции в виде повышения активации в области гиппокампа, что расширяет возможности применения препаратов данной группы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением [39].

В последние десятилетия значительно возрос интерес к изучению влияния различных пищевых веществ на мозг и поведение человека. Сахар и искусственные подсластители широко используются в современной диетологии. фМРТ головного мозга позволяет изучить эти механизмы с возможностью оценки динамики нейрональной активности в ответ на потребление пищевых веществ. Известно, что глюкоза активирует системы вознаграждения в мозге (например, дофаминовую систему), что связано с приятными ощущениями и мотивацией. Понимание того, как быстроусвояемые углеводы, в частности сахароза, активируют различные зоны мозга у здоровых людей, может дать ключ к пониманию механизмов переедания и зависимости.

Сахарозаменители (аспартам, сукралоза, стевия, эритрит) предлагаются как более здоровая альтернатива сахарозе и фруктозе. Однако их влияние на мозговую активность и поведение человека остаётся предметом дискуссии. Некоторые исследования показывают, что сахарозаменители могут не активировать системы вознаграждения как углеводы, что может влиять на чувство насыщения и потребление пищи в дальнейшем. В контексте ожирения фМРТ используется для оценки функциональной нейрональной активности, участвующей в регуляции энергетического обмена и метаболизма. В Научном центре неврологии получены пилотные результаты сравнения эффектов сахарозы и сахарозаменителя с применением фМРТ, которые показали различия в активации в области дополнительной моторной и дорсолатеральной префронтальной коры среди здоровых добровольцев (рис. 2).

Когнитивные нарушения

Фарм-фМРТ может явиться перспективным инструментом для идентификации таргетов препаратов, используемых для коррекции когнитивных нарушений. Убедительно продемонстрирован дифференцированный эффект холинергической терапии (галантамин) в зависимости от целевой когорты пациентов: умеренные когнитивные нарушения (активация задней поясной извилины, левой нижней теменной и передней височной долей) или болезнь Альцгеймера (двусторонняя активация гиппокампа) [40]. Подобные изменения в реакции на холинергическую нагрузку могут отражать исходную разницу в функциональном состоянии холинергической системы между обеими группами, что согласуется с клиническими исследованиями. Более того, выявлены различия в паттернах активации при однократном и длительном приёме препарата, что подчёркивает важность изучения фарм-фМРТ в качестве динамической методики.



A *B*

Рис. 2. Внутригрупповое сравнение активации головного мозга здоровых испытуемых при визуализации пищевой парадигмы (изображения аппетитной и неаппетитной еды) после приёма сахара и сахарозаменителя. На срезах головного мозга представлены зоны с отличающейся активацией. После приёма сахара отмечается бóльшая активация в дополнительной моторной и дорсолатеральной префронтальной коре с обеих сторон.
A – аксиальная проекция; *B* – коронарная проекция.

Основные приложения технологии фарм-фМРТ в неврологии:
- исследование «классических» нейропротекторов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями;
- исследование антидепрессантов у пациентов неврологического профиля (постинсультная депрессия, хронический болевой синдром, нейродегенерация и др.);
- оценка resting state у пациентов с эпилепсией в зависимости от фармакокинетики/динамики ПЭП;
- лечение острой/хронической боли;
- оценка фМРТ коррелятов нейропластичности у пациентов после инсульта;
- холинергическая терапия у пациентов с когнитивными расстройствами (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.);
- дофаминергическая терапия у пациентов с паркинсонизмом;
- пациенты с рассеянным склерозом на фоне пульс-терапии кортикостероидами.

Технологические сложности методики фарм-фМРТ и возможные пути преодоления

Фарм-фМРТ является сложной методикой, применение которой сопряжено с высоким уровнем материально-технических затрат, а интерпретация результатов требует осторожности и взвешенного подхода.

Приведём далеко не полный список существующих ограничений этой технологии:
- отсутствие оптимального набора настроек для сбора и процессинга МР-изображений;
- ограничения обобщённой линейной модели как основного подхода статистического анализа фМРТ-данных;
- отсутствие стандартизированных парадигм под конкретные цели исследования;
- существующие стандарты представления данных фарм-фМРТ экспериментов недостаточны для адекватной оценки и интерпретации;
- предвзятость в отношении проведения и публикации валидационных (повторных) фМРТ-исследований;
- использование BOLD-сигнала в качестве прокси-индикатора зависит от исходного уровня нейроваскулярного сопряжения, а модуляция последнего под воздействием фармакологических агентов зачастую сложно прогнозируема;
- для большинства исследований – малая численность выборки и значительная её гетерогенность;
- высокая меж- и внутрииндивидуальная вариабельность фМРТ-сигнала [14, 41].

Понимание ограничений технологии, а также вышеописанных особенностей методики фарм-фМРТ может позволить (по крайней мере, частично) модифицировать методологию исследования для получения воспроизводимых и значимых результатов. Так, выбор нейроактивных молекул для эксперимента должен базироваться не только на клинической целесообразности, но и особенностях фармакокинетики/-динамики и таргетного взаимодействия; при этом следует обязательно учитывать время и продолжительность ожидаемого эффекта, что необходимо для построения правильного дизайна работы. Поскольку изменения BOLD-сигнала, наблюдаемые в ходе фМРТ, могут быть обусловлены системными эффектами (частотой сердечных сокращений, уровнем сатурации крови и др.), желательно учитывать эти рутинные показатели при статистическом анализе [42]. Нормализация исходных различий цереброваскулярной реактивности между пациентами и в контексте применения плацебо/активного препарата является желательной для преодоления ограничений, заложенных в методику оценки BOLD-сигнала. Для выполнения этой задачи возможно использование оценки базового уровня церебральной перфузии (с помощью метода меченых артериальных спинов) [43], измерение скорости церебрального метаболизма потребления кислорода [44].

При выполнении фарм-фМРТ с различными парадигмами большое значение имеет проведение отдельных (отстоящих друг от друга на дни/недели) сканирований с использованием плацебо [45]. Помимо этого, исследование фармакологических агентов с преимущественно субъективными эффектами (например, вызывающими сонливость или, наоборот, прилив сил, модулирующими настроение и т. п.) следует дополнить психометрическими тестами в заранее оговорённые временны́е промежутки в течение сканирований и/или между ними (в случае предполагаемого долгосрочного эффекта) [46]. В некоторых случаях методике фарм-фМРТ с парадигмой следует предпочесть (или дополнить) фМРТ покоя, поскольку последняя позволяет провести анализ функциональной коннективности и выявить потенциально более устойчивые маркеры ответа на терапию [47].

Заключение

Фарм-фМРТ головного мозга, являясь одной из множества подвидов ангионейровизуализационных методик, обладает значительными перспективами для изучения в области нейронаук. Этот метод позволяет при правильном дизайне исследования обеспечить *in vivo* объективную оценку таргетного воздействия фармакологического агента. Это принципиально с нескольких точек зрения:
1) персонификация назначаемой терапии (например, в случае коррекции противоэпилептической терапии);
2) подтверждение и/или открытие новых механизмов действия нейроактивных препаратов (особенно актуально для нейропротекторов);
3) сокращение сроков разработки новых лекарственных средств благодаря прямой визуализации наличия/отсутствия церебрального эффекта;
4) уточнение генеза нежелательных явлений нейроактивных препаратов;
5) расширение арсенала фундаментальных наук и возможностей изучения специфических рецепторов.

Совместные с фармакологической промышленностью разработки в рамках лабораторий фарм-фМРТ, оснащённых передовым оборудованием, могут обеспечить конкурентное преимущество отечественных разработок и ускоренную трансляцию результатов экспериментальных нейронаук в клиническую практику. Вместе с тем методика обладает значительным спектром ограничений, преодоление которых является такой же полноценной и важной задачей, как и непосредственное изучение проблемы.

Список источников | References

1. Dawson GR, Craig KJ, Dourish CT. Validation of experimental medicine methods in psychiatry: the P1vital approach and experience. *Biochem Pharmacol.* 2011;81(12):1435–1441. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.03.013
2. Conn PJ, Roth BL. Opportunities and challenges of psychiatric drug discovery: roles for scientists in academic, industry, and government settings. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(9):2048–2060. DOI: 10.1038/sj.npp.1301638
3. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, et al. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn. Reson. Med.* 1992;25(2):390–397. DOI: 10.1002/mrm.1910250220
4. Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(13):5951–5955. DOI: 10.1073/pnas.89.13.5951
5. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(12):5675–5679. DOI: 10.1073/pnas.89.12.5675
6. Jenkins BG. Pharmacologic magnetic resonance imaging (phMRI): imaging drug action in the brain. *Neuroimage.* 2012;62(2):1072–1085. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.075
7. Chen YC, Galpern WR, Brownell AL, et al. Detection of dopaminergic neurotransmitter activity using pharmacologic MRI: correlation with PET, microdialysis, and behavioral data. *Magn Reson Med.* 1997;38(3):389–398. DOI: 10.1002/mrm.1910380306
8. Silva AC, Zhang W, Williams DS, Koretsky AP. Multi-slice MRI of rat brain perfusion during amphetamine stimulation using arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 1995;33(2):209–214. DOI: 10.1002/mrm.1910330210
9. Cuenod CA, Chang MCJ, Arai T, et al. Local brain response to cholinergic receptor stimulation detected by MRI. *Proc Int Soc Magn Reson Med.* 1993:S3;1387.
10. Wandschneider B, Koepp MJ. Pharmaco fMRI: determining the functional anatomy of the effects of medication. *Neuroimage Clin.* 2016;12:691–697. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.10.002
11. Upadhyay J, Anderson J, Baumgartner R, et al. Modulation of CNS pain circuitry by intravenous and sublingual doses of buprenorphine. *Neuroimage.* 2012;59(4):3762–3773. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.034
12. Fanny M, Manuel T, Daniel HW, et al. Pharmacological manipulation of neurotransmitter activity induces disparate effects on cerebral blood flow and resting-state fluctuations. *Imaging Neuroscience.* 2024;2:1–18. DOI: 10.1162/imag _a_00370
13. Jenkins BG. Pharmacologic magnetic resonance imaging (phMRI): imaging drug action in the brain. *Neuroimage.* 2012;62(2):1072–1085. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.075
14. Carmichael O, Schwarz AJ, Chatham CH, et al. The role of fMRI in drug development. *Drug Discov Today.* 2018;23(2):333–348. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.11.012
15. Delaveau P, Jabourian M, Lemogne C, et al. Brain effects of antidepressants in major depression: a meta-analysis of emotional processing studies. *J Affect Disord.* 2011;130(1-2):66–74. DOI: 10.1016/j.jad.2010.09.032
16. van Wingen GA, Tendolkar I, Urner M, et al. Short-term antidepressant administration reduces default mode and task-positive network connectivity in healthy individuals during rest. *Neuroimage.* 2014;88:47–53. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.022
17. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology.* 2013;119(6):1453–1464. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000017
18. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 1995;34(4):537–541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409
19. Gaebler AJ, Fakour N, Stöhr F, et al. Functional connectivity signatures of NMDAR dysfunction in schizophrenia-integrating findings from imaging genetics and pharmaco-fMRI. *Transl. Psychiatry.* 2023;13(1):59. DOI: 10.1038/s41398-023-02344-2
20. Berginström N, Nordström P, Ekman U, et al. Pharmaco-fMRI in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial with the monoaminergic stabilizer (-)-OSU6162. *J Head Trauma Rehabil.* 2019;34(3):189–198. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000440
21. Танашян М.М., Лагода О.В., Федин П.А. и др. Современные подходы к лечению больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Нервные болезни.* 2010;(4):19–22.
    Tanashyan MM, Lagoda OV, Fedin PA, et al. Modern approaches to the treatment of patients with chronic vascular diseases of the brain. *Nervnyye bolezni.* 2010;(4):19–22.
22. Танашян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А. и др. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2011;3(35):181–187.
    Tanashyan MM, Barkhatov DYu, Glotova NA, et al. The effectiveness of neuroprotection in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2011;3(35):181–187.
23. Танашян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(3):30–39. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4
    Tanashyan MM, Konovalov RN, Lagoda OV. New approaches to correction of cognitive impairments in cerebrovascular diseases. *Annals of clinical and experimental Neurology.* 2018;12(3):30–39. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4
24. Tanashyan M, Morozova S, Raskurazhev A, Kuznetsova P. A prospective randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of neuroprotective therapy using functional brain MRI in patients with post-covid chronic fatigue syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2023;168:115723. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115723
25. Becerra L, Harter K, Gonzalez RG, Borsook D. Functional magnetic resonance imaging measures of the effects of morphine on central nervous system circuitry in opioid-naive healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2006;103(1):208–216. DOI: 10.1213/01.ane.0000221457.71536.e0
26. Gear R, Becerra L, Upadhyay J, et al. Pain facilitation brain regions activated by nalbuphine are revealed by pharmacological fMRI. *PLoS One.* 2013;8(1):e50169. DOI: 10.1371/journal.pone.0050169
27. Edes AE, McKie S, Szabo E, et al. Increased activation of the pregenual anterior cingulate cortex to citalopram challenge in migraine: an fMRI study. *BMC Neurol.* 2019;19(1):237. DOI: 10.1186/s12883-019-1478-0
28. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Symms MR, et al. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology.* 2012;78(20):1555–1559. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b44
29. Wandschneider B, Stretton J, Sidhu M, et al. Levetiracetam reduces abnormal network activations in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2014;83(17):1508–1512. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000910
30. De Ciantis A, Muti M, Piccolini C, et al. A functional MRI study of language disturbances in subjects with migraine headache during treatment with topiramate. *Neurol Sci.* 2008;29(Suppl 1):S141–143. DOI: 10.1007/s10072-008-0906-5
31. Jansen JF, Aldenkamp AP, Marian Majoie HJ, et al. Functional MRI reveals declined prefrontal cortex activation in patients with epilepsy on topiramate therapy. *Epilepsy Behav.* 2006;9(1):181–185. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.05.004
32. Szaflarski JP, Allendorfer JB. Topiramate and its effect on fMRI of language in patients with right or left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2012;24(1):74–80. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.02.022
33. Tang Y, Xia W, Yu X, et al. Altered cerebral activity associated with topiramate and its withdrawal in patients with epilepsy with language impairment: an fMRI study using the verb generation task. *Epilepsy Behav.* 2016;59:98–104. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.03.013
34. Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C, et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. *Epilepsy Res.* 2013;105(1-2):250-255. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2012.12.007
35. Танашян М.М., Антонова К.В. Цереброметаболическое здоровье. В кн.: Управление метаболическим здоровьем. М.; 2025;II:117–148.
    Tanashyan MM, Antonova KV. Cerebrometabolic health. In: Management of metabolic health. Moscow; 2025;II:119–148. (In Russ.)
36. Кремнева Е.И., Суслин А.С., Говорин А.Н. и др. фМРТ-картирование алиментарных функциональных зон головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(1):32–36. DOI: 10.17816/psaic156
    Kremneva EI, Suslin AS, Govorin AN, et al. Mapping of the brain regions responsible for eating behavior regulation with functional MRI. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2015;9(1):32–36. DOI: 10.17816/psaic156
37. Кузнецова П.И., Романцова Т.И., Логвинова О.В. и др. Функциональная МР-томография головного мозга на фоне медикаментозной коррекции ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(1):74–82. DOI:10.14341/omet12810

Kuznetsova PI, Romantsova TI, Logvinova OV, et al. Functional brain MRI in the setting of drug correction of obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):74–82. DOI:10.14341/omet12810
38. Farr OM, Tsoukas MA, Triantafyllou G, et al. Short-term administration of the GLP-1 analog liraglutide decreases circulating leptin and increases GIP levels and these changes are associated with alterations in CNS responses to food cues: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Metabolism*. 2016;65(7):945–953. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.03.009
39. Cheng H, Zhang Z, Zhang B, et al. enhancement of impaired olfactory neural activation and cognitive capacity by liraglutide, but not dapagliflozin or acarbose, in patients with type 2 diabetes: a 16-week randomized parallel comparative study. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1201–1210. DOI: 10.2337/dc21-2064
40. Goekoop R, Scheltens P, Barkhof F, et al. Cholinergic challenge in Alzheimer patients and mild cognitive impairment differentially affects hippocampal activation – a pharmacological fMRI study. *Brain*. 2006;129 (Pt 1):141–157. DOI: 10.1093/brain/awh671
41. Bourke JH, Wall MB. phMRI: methodological considerations for mitigating potential confounding factors. *Front Neurosci*. 2015;9:167. DOI: 10.3389/fnins.2015.00167
42. Glover GH, Li TQ, Ress D. Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magn Reson Med*. 2000;44(1):162–167. DOI: 10.1002/1522-2594(200007)44:1<162::aid-mrm23>3.0.co;2-e
43. Murphy SE, Mackay CE. Using MRI to measure drug action: caveats and new directions. *J Psychopharmacol*. 2011;25(9):1168–1174. DOI: 10.1177/0269881110372547
44. Pattinson KT, Rogers R, Mayhew SD, et al. Pharmacological FMRI: measuring opioid effects on the BOLD response to hypercapnia. *J Cereb. Blood Flow Metab*. 2007;27(2):414–423. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600347
45. Deakin JF, Lees J, McKie S, et al. Glutamate and the neural basis of the subjective effects of ketamine: a pharmaco-magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):154–164. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.37
46. Anderson IM, Clark L, Elliott R, et al. 5-HT(2C) receptor activation by m-chlorophenylpiperazine detected in humans with fMRI. *Neuroreport*. 2002;13(12):1547–1551. DOI: 10.1097/00001756-200208270-00012
47. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:8. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00008

Информация об авторах

Раскуражев Антон Алексеевич – канд. мед. наук, врач-невролог, с. н. с. 1-го неврологического отделения, рук. лаб. нейрофармакологической функциональной МРТ Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0003-0522-767X
Танашян Маринэ Мовсесовна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-5883-8119
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
Кузнецова Полина Игоревна – канд. мед. наук, врач-невролог, н. с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-4626-6520
Аннушкин Владислав Александрович – канд. мед. наук, врач-невролог 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-9120-2550
Мазур Андрей Сергеевич – аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-8960-721X
Панина Анастасия Андреевна – аспирантка 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-8652-2947
Спрышков Никита Евгеньевич – аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва Россия, https://orcid.org/0000-0002-2934-5462
Пирадов Михаил Александрович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научного центра неврологии, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-6338-0392

Вклад авторов: *Раскуражев А.А.* – разработка концепта, планирование и проработка исследования, написание первичного драфта рукописи, финальная корректировка текста рукописи; *Танашян М.М., Пирадов М.А.* – разработка концепта, планирование и проработка исследования, финальная корректировка текста рукописи; *Морозова С.Н., Кузнецова П.И., Аннушкин В.А., Мазур А.С., Панина А.А., Спрышков Н.Е.* – анализ источников литературы, написание драфтов, проработка графических данных.

Informations about the authors

Anton A. Raskurazhev – Cand. Sci. (Med.), neurologist, senior researcher, 1st Neurological department, Head, Laboratory of neuropharmacological functional MRI, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0003-0522-767X
Marine M. Tanashyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research, Head, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-5883-8119
Sofya N. Morozova – Cand. Sci. (Med.), researcher, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-9093-344X
Polina I. Kuznetsova – Cand. Sci. (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-4626-6520
Vladislav A. Annushkin – Cand. Sci. (Med.), neurologist, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-9120-2550
Andrey S. Mazur – postgraduate student, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-8960-721X
Anastasya A. Panina – postgraduate student, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-8652-2947
Nikita E. Spryshkov – postgraduate student, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2934-5462
Mikhail A. Piradov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Full member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-6338-0392

Authors' contribution: *Raskurazhev A.A.* – concept development, planning and development of the study, writing of the first draft, final editing of the manuscript text; *Tanashyan M.M., Piradov M.A.* – concept development, planning and development of the study, final editing of the manuscript text; *Morozova S.N., Kuznetsova P.I., Annushkin V.A., Mazur A.S., Panina A.A., Spryshkov N.E.* – analysis of literature sources, writing drafts, editing of graphic data.

© Голдобин В.В., Клочева Е.Г., Вставская Т.Г., Юлдашев Х.Ф., Мунасипова А.Д., 2025

Болезнь Помпе с поздним началом у пациентки с кровоизлиянием в мозжечок

В.В. Голдобин, Е.Г. Клочева, Т.Г. Вставская, Х.Ф. Юлдашев, А.Д. Мунасипова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) – редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, для которого характерно отложение гликогена в скелетных мышцах и внутренних органах. Поздний дебют заболевания характеризуется медленным прогрессированием с поражением проксимальной мускулатуры, явлениями дыхательной недостаточности и менее выраженным, чем при инфантильной форме, поражением внутренних органов.

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 61 года, проходившей стационарное лечение. У неё на протяжении более 20 лет наблюдалась прогрессирующая мышечная слабость, выявлялся отягощённый наследственный анамнез, однако поводом для обследования и лечения стало развитие кровоизлияния в левую гемисферу мозжечка. Приведены данные лабораторно-инструментальных методов обследования, обсуждены особенности клинических проявлений.

Ключевые слова: *болезнь Помпе; гликогеноз II типа; кровоизлияние в мозжечок; дилатационная церебральная артериопатия; ультразвуковое исследование диафрагмы; магнитно-резонансная томография мягких тканей бёдер*

Этическое утверждение. Получено добровольное информированное согласие пациентки на публикацию клинического случая.

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: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
E-mail: vitalii.goldobin@szgmu.ru. Голдобин В.В.

Для цитирования: Голдобин В.В., Клочева Е.Г., Вставская Т.Г., Юлдашев Х.Ф., Мунасипова А.Д. Болезнь Помпе с поздним началом у пациентки с кровоизлиянием в мозжечок. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(1): 77–84.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1257

Поступила 26.12.2024 / Принята в печать 24.01.2025 / Опубликована 30.03.2025

Late-Onset Pompe Disease in a Patient with Cerebellar Hemorrhage

Vitalii V. Goldobin, Elena G. Klocheva, Tatyana G. Vstavskaya, Khosiddin F. Yuldashev, Alexandra D. Munasipova

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

Abstract

Pompe disease (glycogen storage disease type II) is a rare autosomal recessive multisystem disorder characterized by the deposition of glycogen in skeletal muscles and internal organs. The late-onset form is characterized by slow progression with proximal muscle damage, respiratory failure, and less severe internal organ damage than the infantile form.

The article presents a case report of a 61-year-old female patient who underwent inpatient treatment. The patient had been having progressive muscle weakness for over 20 years and had a positive family history, but the reason for further evaluation and treatment was hemorrhage in the left cerebellar hemisphere. Laboratory and instrumental data are presented and clinical manifestations are discussed.

Keywords: *Pompe disease; glycogen storage disease type II; cerebellar hemorrhage; dilated cerebral arteriopathy; diaphragmatic ultrasound; magnetic resonance imaging of the thigh soft tissues*

Ethical statement. The publication of the clinical case was carried out with the voluntary informed consent of the patient.

Acknowledgments. The authors declare that there were no external sources of funding for the study.

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Address for correspondence: 47 Piskarevsky pr., St. Petersburg, 195067, Russia. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: vitalii.goldobin@szgmu.ru. Vitalii V. Goldobin.

For citation: Goldobin V.V., Klocheva E.G., Vstavskaya T.G., Yuldashev Kh.F., Munasipova A.D. Late-onset Pompe disease in a patient with cerebellar hemorrhage. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2025;19(1)77–84.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1257

Received 26.12.2024 / Accepted 24.01.2025 / Published 30.03.2025

Введение

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа; БП) – относится к редким аутосомно-рецессивным заболеваниям, характеризующимся накоплением гликогена в лизосомах разных тканей. В основе данного заболевания лежит мутация в гене *GAA* (OMIM #606800), локализованном на длинном плече 17-й хромосомы (17q25.2-25.3) и кодирующем кислую α-1,4-глюкозидазу – фермент, участвующий в расщеплении гликогена в лизосомах клеток [1, 2]. БП является мультисистемным заболеванием. Несмотря на преобладание клинических проявлений поражения скелетных мышц, нарушение обмена гликогена отмечается также в мышце сердца, печени, гладких мышцах и других органах и тканях [2, 3].

Клиническая картина БП зависит от возраста манифестации заболевания – более ранний дебют предрасполагает к более тяжёлому течению болезни. Биохимическим объяснением данного обстоятельства является сохраняющаяся остаточная активность кислой α-1,4-глюкозидазы у пациентов с поздним дебютом [4, 5].

Выделяют младенческую (инфантильную) форму и форму с поздним началом. Инфантильная форма протекает тяжелее в связи с крайне низкой (< 1%) активностью α-1,4-глюкозидазы. Симптомы заболевания развиваются при рождении или в течение первых месяцев жизни. Указанная форма характеризуется выраженной гипотонией (синдром «вялого ребёнка»), быстро прогрессирующей миопатией с нарушением функции дыхательной мускулатуры, гипертрофической кардиомиопатией, гепатомегалией и сопряжена с высоким риском летального исхода [6, 7]. Некоторые исследователи выделяют также неклассическую форму с дебютом в детском возрасте. В данной группе пациентов клиническая картина представлена задержкой моторного развития, миопатическим (с преимущественным поражением проксимальных групп мышц) и диарейным синдромами, дыхательной недостаточностью вследствие слабости и атрофии дыхательной мускулатуры, повышением в крови уровня креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) [7].

При поздней манифестации БП (старше 1 года) заболевание чаще развивается во взрослом возрасте. Отмечаются прогрессирующая слабость в туловищной мускулатуре и проксимальных мышцах с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, появляется и прогрессирует дыхательная недостаточность, связанная с поражением диафрагмы, реже наблюдается кардиомиопатия. В клинической картине могут наблюдаться поражение бульбарных мышц, проявляющееся слабостью языка с дизартрией и дисфагией, апноэ во сне, нарушения сердечного ритма и функции желудочно-кишечного тракта, поражение нижних мочевыводящих путей и сфинктеров тазовых органов [5, 8–10]. Для позднего дебюта БП характерно медленно прогрессирующее течение заболевания. Тяжесть состояния пациентов определяется степенью поражения скелетных мышц и внутренних органов.

Изменения лабораторных показателей обычно представлены значительным повышением уровня КФК, лактатдегидрогеназы, АЛТ, АСТ. Проведение электронейромиографического исследования позволяет подтвердить миопатию. Выполнение биопсии мышцы не всегда способствует установлению диагноза, поскольку во взятом фрагменте характерные изменения мышечной ткани могут отсутствовать [1, 11, 12].

При подозрении на болезнь золотым стандартом является определение активности кислой α-1,4-глюкозидазы в сухих пятнах крови с помощью тандемной масс-спектрометрии и в случае её снижения выполнение молекулярно-генетического исследования методом прямого секвенирования гена *GAA*, которое позволяет выявить различные мутации [1, 6, 13].

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 61 год, проходила плановое стационарное лечение в неврологическом отделении СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на шаткость и неустойчивость при ходьбе, слабость скелетной мускулатуры, преимущественно в проксимальных отделах конечностей и мышцах спины, трудности при подъёме с кровати и вставании со стула (использует миопатические приёмы), боль в скелетных мышцах при движении, снижение звучности голоса.

Считает себя больной с возраста 20–30 лет, когда впервые заметила слабость в мышцах спины, сложности в поддержании вертикального положения. В дальнейшем наблюдалось медленное прогрессирование заболевания в виде нарушения ходьбы, поражения проксимальных групп мышц ног и рук. За медицинской помощью вследствие указанных жалоб не обращалась.

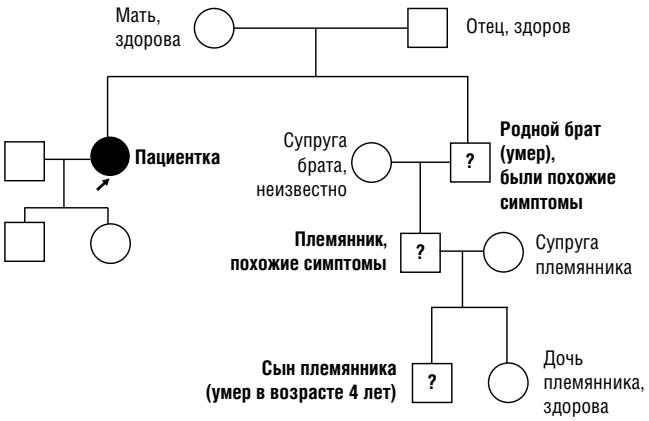


Рис. 1. Родословная пациентки А.

Уточнены данные наследственного анамнеза, схема родословной представлена на рис. 1. У брата пациентки (умер) с 25 лет наблюдалась прогрессирующая мышечная слабость, потребовавшая респираторной поддержки (искусственная вентиляция лёгких). У племянника (на данный момент ему 30 лет) в течение 2–3 лет отмечается медленное прогрессирование слабости скелетной мускулатуры; у сына племянника в раннем детском возрасте имела место прогрессирующая мышечная слабость с вовлечением дыхательной мускулатуры, потребовавшая искусственной вентиляции лёгких и послужившая причиной смерти в возрасте 4 лет.

15.03.2024 вечером пациентка отметила ухудшение общего самочувствия, остро развившееся головокружение, ощущение «щелчка» внутри головы с последующей потерей сознания и однократной рвотой. Была экстренно госпитализирована в региональный сосудистый центр, выполнено дообследование, выставлен диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу с образованием внутримозговой гематомы в левой гемисфере мозжечка. В условиях стационара получала нейропротективную, сосудистую терапию. В стабильном состоянии была выписана на амбулаторный этап лечения.

В апреле 2024 г. в плановом порядке пациентка госпитализирована в неврологическое отделение № 1 СЗГМУ им. И.И. Мечникова с диагнозом: «Последствия перенесённого ОНМК по геморрагическому типу с образованием внутримозговой гематомы в левой гемисфере мозжечка от 15.03.2024 с выраженной динамической атаксией, ранний восстановительный период». За время госпитализации получала антиагрегантную, гиполипидемическую, гипотензивную, нейропротективную терапию, лечебную физкультуру, физиотерапию, проводились тренинги с использованием биологической обратной связи. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде значительного уменьшения явлений динамической атаксии. В связи с выявлением миопатического синдрома наследственного характера, нарушений ходьбы, не характерных для перенесённой острой цереброваскулярной патологии, было рекомендовано дообследование для исключения БП с поздним дебютом: определение активности α-1,4-глюкозидазы методом сухих пятен и молекулярно-генетическое исследование. Обращало внимание отсутствие значительно повышенного уровня КФК и других цитолитических ферментов по данным представленной медицинской документации.

05.11.2024 повторно госпитализирована в неврологическое отделение № 1 СЗГМУ им. И.И. Мечникова. При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное, контактна. В общесоматическом статусе обращает на себя внимание S-образный сколиоз нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника. Патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем не выявлено. Число дыхательных движений – 16 в минуту, SpO_2 – 94%.

Обоняние не нарушено. Поля зрения ориентировочным методом не ограничены. Глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объёме, диплопии, болезненности нет. Зрачки OD=OS, фотореакции (прямая и содружественная) живые. Реакция на конвергенцию и аккомодацию снижена с двух сторон. Отмечается установочный горизонтальный мелкоразмашистый нистагм в крайних отведениях. Чувствительность лица не нарушена. Лицо асимметрично за счёт сглаженности правой носогубной складки. Надбровный рефлекс D=S, средней живости. Кохлеарный, вестибулярный аппараты не нарушены. Дисфагии, дизартрии, дисфонии нет. Язык по средней линии. Мягкое нёбо напрягается симметрично, язычок расположен по средней линии. Рефлексы орального автоматизма отсутствуют. Походка изменена по миопатическому типу, опирается на окружающие предметы. При вставании со стула использует миопатические приёмы У. Говерса. Результаты исследования силы в основных группах скелетных мышц в баллах (по 5-балльной шкале MRC) приведены в табл. 1, выявлен умеренный парез мышц плечевого и тазового пояса.

Объём активных движений ограничен при подъёме рук выше горизонтального уровня за счёт мышечной слабости; объём пассивных движений не ограничен. Мышечный тонус диффузно снижен. Выявлена гипотрофия мышц плечевого и тазового пояса, формирующиеся «крыловидные» лопатки (рис. 2). Фасцикуляций и фибрилляций не наблюдалось. Глубокие рефлексы: с рук – равные, средней живости, с ног – равномерно снижены. Из патологических рефлексов выявляются верхний и нижний рефлексы Г.И. Россолимо слева.

Пальценосовую, пальцемолоточковую пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон, пяточно-коленную – с атаксией с двух сторон, более выраженной слева. В позе Ромберга наблюдается шаткость без чёткой латерализации, асинергию Бабинского достоверно оценить невозможно за счёт слабости мышц спины. Дисгиперметрии, дисдиадохокинезии нет, проба Стюарта–Холмса отрицательная. Предъявляет нарушения поверхностной чувствительности в виде гипестезии в левой руке по мозаичному типу. Глубокая чувствительность не нарушена. Симптомов натяжения корешков нет.

Афатических, апрактических, агнозических расстройств нет. Оценка по краткой шкале оценки психического ста-

Таблица 1. Показатели исследования мышечной силы пациентки А.

Движение	Справа	Слева
Сгибание шеи вперед	4	4
Сгибание шеи кзади	4	4
Поднятие рук до горизонтального уровня	3	3
Поднятие рук выше горизонтального уровня	2	2
Ротация плеча кнаружи	3	3
Ротация плеча кнутри	3	3
Сгибание в локтевом суставе	4	4
Разгибание в локтевом суставе	4	4
Супинация предплечья	4	4
Пронация предплечья	4	4
Сгибание кисти	4	4
Разгибание кисти	4	4
Сгибание пальцев кисти	5	5
Разгибание пальцев кисти	5	5
Отведение пальцев кисти	5	5
Приведение пальцев кисти	5	5
Сгибание в тазобедренном суставе	3	3
Разгибание в тазобедренном суставе	3–4	3–4
Приведение бедра	4	4
Отведение бедра	4	4
Ротация бедра кнаружи	4	4
Ротация бедра кнутри	4	4
Сгибание в коленном суставе	4	4
Разгибание в коленном суставе	4	4
Тыльное сгибание стопы	4–5	4–5
Подошвенное сгибание стопы	5	5
Отведение стопы	5	5
Приведение стопы	5	5
Разгибание пальцев стопы	5	5
Сгибание пальцев стопы	5	5

туса – 30 баллов, Монреальской шкале когнитивных функций – 28, батарее лобной дисфункции – 18.

Менингеальных симптомов нет. Функции тазовых органов не нарушены.

Выполнена оценка по госпитальной шкале тревоги и депрессии – уровень тревоги составил 2 балла, депрессии – 11 баллов. Пациентка консультирована психотерапевтом,

Рис. 2. Атрофия мышц плечевого пояса пациентки А., формирующиеся «крыловидные» лопатки.

выявленный балл субшкалы депрессии связан с хроническим медленно прогрессирующим течением заболевания.

Пациентке была проведена оценка форсированной жизненной ёмкости лёгких (фЖЕЛ) в положении сидя – показатель составил 37% от нормативного значения в соответствии с полом, ростом и возрастом, а также в положении лежа – 29% от референтного.

Результат теста 6-минутной ходьбы составил 318 м.

При повторной оценке лабораторных показателей миолиза выявлено незначительное увеличение уровня лактатдегидрогеназы – 235 ЕД/л (референтный интервал – 79–221), при этом уровень КФК составил 93 ЕД/л и сохранялся в пределах референтного интервала 26–174 ЕД/л.

Пациентке выполнено исследование уровня мозгового натрийуретического пептида, уровень которого составил 118,6 пг/мл, что ниже референтных значений (300–900 пг/мл для лиц 50–75 лет).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости патологических изменений печени не выявлено, определён полип желчного пузыря. Отмечается снижение амплитуды движения правого купола диафрагмы до 7 мм, левого – до 10 мм (референтный интервал 10–20 мм).

Выполнено УЗИ диафрагмы с использованием датчиков с частотой 5–12 МГц в B- и M-режимах в положении стоя,

Таблица 2. Толщина диафрагмы (мм) у пациентки А. по данным УЗИ

Момент исследования	Положение	Показатель			
		справа		слева	
		результат	референсные значения	результат	референсные значения
В конце выдоха	На спине	1,1	1,7–2,2	1,1	1,7–2,2
	Полулежа	1,2		1,1	
	Стоя	1,4		1,4	
В конце спокойного вдоха	На спине	1,4	1,9–2,7	1,4	2,0–2,8
	Полулежа	1,4		1,5	
	Стоя	1,5		1,6	
В конце глубокого вдоха	На спине	2,1	2,6–3,5	2,1	2,8–3,9
	Полулежа	2,1		2,2	
	Стоя	2,7		2,7	

Таблица 3. Амплитуда движения диафрагмы (мм) у пациентки А. по данным УЗИ

Показатель	Положение	Результаты	Референсные значения
Обычное дыхание	Стоя	7,1	11,1–16,9
	Лежа	6,5	
Глубокое дыхание	Стоя	27,6	39,3–63,6
	Лежа	26,5	

полулежа и лежа на спине с оценкой толщины и экскурсии диафрагмы. Проводилось не менее 3 измерений каждого параметра с расчётом средней величины.

В табл. 2 и 3 представлены числовые характеристики УЗИ диафрагмы. Все исследуемые показатели были ниже референтного интервала.

При триплексном исследовании брахиоцефальных артерий определены дилатация и изгибы хода брахиоцефального ствола, подключичных артерий, S-образные извитости хода общих сонных артерий, извитости хода внутренних сонных артерий в средних и дистальных отделах, позвоночных артерий в VI сегменте без признаков значимого стенозирования. По нижней стенке правой подключичной артерии визуализируется пролонгированная гетероэхогенная атеросклеротическая бляшка с гиперэхогенными включениями и бугристым контуром, стенозирующая просвет до 44%, признаков подключично-позвоночного обкрадывания не выявлено. Нельзя исключить гипоплазию левой позвоночной артерии.

Представлены результаты ранее выполненных рекомендованных дообследований. Исследование активности α-1,4-глюкозидазы методом сухих пятен выявило низкое значение – 1,3 мкмоль/л/ч (референтное значение > 2,32 мкмоль/л/ч); при молекулярно-генетическом исследовании в *GAA* установлен патогенный нуклеотидный вариант chr17:80112604G>A в гетерозиготном состоянии и вероятно патогенный нуклеотидный вариант chr17:80112993C>G в гетерозиготном состоянии

Пациентке было выполнено магнитно-резонансное томографическое исследование (МРТ) мягких тканей правого и левого бедра. Получены данные о симметричной жировой дистрофии мышц заднего компартмента бедра (полуперепончатая, полусухожильная, двуглавая мышцы) и больших приводящих мышц бедра без признаков отёка, поражения жировой клетчатки, фасциальных футляров и сосудисто-нервных пучков (рис. 3).

На основании клинического, лабораторно-инструментального, молекулярно-генетического обследований был выставлен диагноз: Гликогеноз 2-го типа (БП) с поздним началом, миопатия проксимальных отделов конечностей и туловища с умеренно выраженными гипотрофиями, умеренным нарушением дыхательной функции, прогрессирующее течение.

Пациентка получала ранее назначенную антиагрегантную, гипотензивную и нейропротективную терапию. Дальнейшая тактика ведения пациентки включает начало заместительной ферментной терапии.

Обсуждение

Своевременная диагностика позднего дебюта БП в подавляющем большинстве случаев затруднена. При первичном обращении к неврологу по поводу «типичного» течения БП с поздним дебютом на этапе сбора жалоб, анамнеза и оценки неврологического статуса проводится дифференциальный диагноз с рядом миодистрофий, полимиозитом, спинальной амиотрофией, миастеническим синдромом. Однако в связи с медленным прогрессированием мышечной слабости и атрофий пациенты адаптируются, вследствие чего на первое место могут выходить клинические проявления поражения других органов, по поводу которых пациенты обращаются

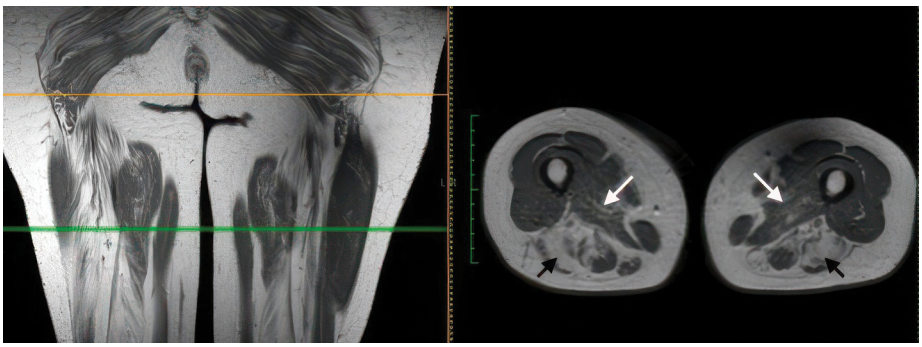


Рис. 3. Результаты МРТ мягких тканей бёдер пациентки А. (режим Т1-ВИ, фронтальный и аксиальный срезы). Определяется выраженная симметричная жировая дегенерация задней группы мышц бедра (чёрная стрелка) и умеренно выраженная жировая дегенерация больших приводящих мышц бедра (белая стрелка).

к различным специалистам: пульмонологам, ревматологам, ортопедам, гастроэнтерологам и врачам других специальностей [2, 12, 14].

Несвоевременная постановка диагноза, в свою очередь, затрудняет ведение пациентов в связи с задержкой начала патогенетической терапии.

В приведённом нами клиническом наблюдении пациентка А. в течение почти 30 лет отмечала у себя прогрессирование мышечной слабости и атрофий, однако поводом для обращения к неврологам стало развитие паренхиматозного кровоизлияния в левое полушарие мозжечка. По данным литературы, ОНМК могут быть редким осложнением БП. Патогенез развития ОНМК в данной группе пациентов обусловлен аномальным накоплением лизосомального гликогена в гладкомышечных клетках артериол и артерий головного мозга, вследствие чего нарушаются синтез и построение внеклеточного матрикса, снижаются эластичность и целостность стенки сосуда. При этом более уязвимыми оказываются артерии вертебрально-базилярного бассейна из-за меньшей выраженности эластичных волокон в их стенке по сравнению с артериями каротидного бассейна. Указанные изменения приводят к развитию дилатационной артериопатии, долихоэктазии базилярной артерии и формированию микроаневризм. В результате увеличиваются риски развития паренхиматозного кровоизлияния в вещество головного мозга (как у пациентки А.), субарахноидального кровоизлияния и микрокровоизлияний, а также инфаркта мозга и лейкоэнцефалопатии. Кроме того, фактором, предрасполагающим к вазодилатации, у пациентов с БП может быть повышение парциального давления CO_2 при прогрессировании дыхательной недостаточности [15]. В приведённом нами случае также отмечались множественные извитости брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования, что подтверждает данные литературы. В то же время перенесённое пациенткой паренхиматозное кровоизлияние в левую гемисферу мозжечка сопровождалось отчётливой положительной динамикой очаговых симптомов на фоне проводимого лечения.

В период госпитализации в неврологическое отделение, являющееся основной базой кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова, было обращено внимание на клинические проявления длительно текущего у пациентки нервно-мышечного заболевания. При направленном сборе анамнеза был выявлен наследственный характер заболевания, клинико-лабораторное дообследование позволило исключить ненаследственные варианты (воспалительные, токсические, эндокринные, опухолеиндуцированные) прогрессирующего поражения мышц.

Анализ схемы родословной позволил заподозрить наследственную природу заболевания, однако тип передачи заболевания не был характерным для БП, поскольку складывается впечатление об аутосомно-доминантном наследовании. При этом наличие именно БП, передающейся аутосомно-рецессивно, у умерших родственников (родного брата пациентки, сына племянника) не было подтверждено. Подобный псевдодоминантный вариант наследования возможен лишь в случае носительства мутации жёнами брата и племянника пациентки. С учётом низкой частоты гетерозиготного носительства мутаций в гене *GAA* вероятность подобного совпадения крайне низка. Для аутосомно-рецессивного наследования характерны случаи заболевания у родственников обоего пола в разных поколениях. Таким образом, полученные при сборе наследственного анамнеза данные не были характерными для БП.

Следует также отметить, что в приведённом наблюдении диагностику затрудняло отсутствие характерных лабораторных показателей миолиза при повторных биохимических исследованиях крови, в то время как в большинстве клинических случаев, описанных в литературе, выявлялась гиперкреатинфосфокиназемия [9, 16, 17]. Значения ферментемии в пределах референтного интервала могут быть связаны с длительным медленно прогрессирующим течением заболевания у пациентки (более 20 лет) с выраженным хроническим поражением мышечной ткани [18].

В представленном случае верифицировать диагноз позволило исследование уровня активности α-1,4-глюкозидазы в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии с последующим молекулярно-генетическим исследованием. У пациентки в аллелях гена *GAA* были выявлены компаунд-гетерозиготные мутации (патогенный нуклеотидный вариант chr17:80112604G>A и вероятно патогенный нуклеотидный вариант chr17:80112993C>G), что также может быть объяснением позднего развития заболевания со значениями ферментемии в пределах референсных. В настоящее время вопросам корреляций генотипа и фенотипа у пациентов с БП придаётся большое значе-

ние, поскольку генетические и эпигенетические механизмы клинического полиморфизма заболеваний нельзя считать окончательно изученными.

Важным аспектом обследования пациентов с нервно-мышечной патологией мы считаем оценку функции дыхательных мышц. Самым простым и наиболее распространённым в клинической практике является исследование фЖЕЛ в вертикальном и горизонтальном положениях, позволяющее выявить парез диафрагмы. В приведённом клиническом наблюдении отмечалось снижение фЖЕЛ до 37% от референсного значения в вертикальном положении и до 29% – в горизонтальном. В литературе имеются данные о связи уровня фЖЕЛ с заболеваемостью респираторной патологией и летальностью от неё [11, 12, 15]. В представленном наблюдении была применена методика УЗИ диафрагмы, которая позволила выявить снижение значений толщины и экскурсии диафрагмы ниже референтных. В доступной отечественной литературе нам не встретилось случаев проведения УЗИ диафрагмы у пациентов с БП, несмотря на простоту и информативность данного исследования. В зарубежных исследованиях применение УЗИ диафрагмы представлено единичными наблюдениями [19].

При МРТ мышц бёдер у обследуемой пациентки обращала внимание значительно более выраженная жировая дегенерация задних мышц бедра по сравнению с медиальными, что может быть расценено как индивидуальная особенность.

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями [20] динамическое наблюдение за пациентами с БП включает мониторирование фЖЕЛ, периодическое проведение теста 6-минутной ходьбы, УЗИ печени, электрокардиографии, эхокардиографии, повторное определение миоглобиновой фракции КФК, уровня мозгового натрийуретического пептида.

Тактика лечения пациентов данной группы подразумевает мультидисциплинарный подход в соответствии с клиническими проявлениями заболевания. Из немедикаментозных методов рекомендованы высокобелковая, низкоуглеводная, обогащённая L-аланином диета, психотерапевтическая помощь и психологическая адаптация. Основной метод патогенетического лечения – назначение пожизненной заместительной ферментной терапии, позволяющей замедлить прогрессирование болезни, стабилизировать дыхательную функцию, удлинить период жизни пациентов до наступления необходимости в респираторной поддержке и кресле-коляске.

Выводы

Таким образом, клиническая диагностика позднего дебюта БП может быть в значительной степени затруднена. При выявлении миопатического синдрома у пациентов, проходящих лечение у различных специалистов с разными диагнозами, рекомендовано дополнительное обследование, включающее определение фЖЕЛ. Внедрение методики УЗИ диафрагмы имеет, по нашему мнению, большие перспективы у пациентов с БП и другими нервно-мышечными заболеваниями в связи с доступностью, информативностью и неинвазивностью данного исследования.

Всем пациентам с неуточнённой поясно-конечностной миопатией, особенно сопровождающейся слабостью дыхательной мускулатуры, рекомендовано скрининговое исследование активности фермента кислой α-1,4-глюкозидазы в крови. Необходимо учитывать, что данные наследственного анамнеза не всегда доступны, а повышенный уровень КФК и других показателей миолиза не является облигатным признаком заболевания.

Накопление лизосомального гликогена в гладкомышечных клетках церебральных артериол и артерий с сопутствующими структурными изменениями межклеточного вещества предрасполагает к появлению дилатационной артериопатии, что увеличивает риск развития ОНМК и лейкоэнцефалопатии. Информированность врачей-неврологов о возможности цереброваскулярных проявлений БП – это единственный способ заподозрить и диагностировать данное заболевание.

БП является курабельным заболеванием, для которого разработано патогенетическое лечение, вследствие чего ранняя диагностика и своевременное начало терапии критически важны. Патогенетическое лечение БП представляется наиболее оптимальной тактикой профилактики развития цереброваскулярных осложнений, однако в современной научной литературе не представлены данные по соответствующему вопросу, что требует дальнейших исследований.

Список источников | References

1. Савостьянов К.В., Никитин С.С., Карпачева К.Е. Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии. *Нервно-мышечные болезни.* 2016;6(1):54–62.
Savostyanov KV, Nikitin SS, Karpacheva KE. Laboratory tests and Pompe disease: from suspicion to monitoring therapy. *Neuromuscular Diseases.* 2016;6(1):54–62.
2. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(15):15856–15874. doi: 10.18632/aging.103794
3. Савостьянов К.В., Пушков А.А., Басаргина Е.Н. и др. Селективный скрининг и молекулярная характеристика российских пациентов с болезнью Помпе. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* 2021;2(4):203–215.
Savostyanov KV, Pushkov AA, Basargina EN, et al. Selective screening and molecular characteristics of Russian patients with Pompe disease. *Neurological Journal named after L.O. Badalyan.* 2021;2(4):203–215. doi: 10.46563/2686-8997-2021-2-4-203-215
4. Никитин С.С., Моисеев С.В. Алгоритм диагностики болезни Помпе с поздним началом у детей и взрослых для врачей различных специальностей. *Клиническая фармакология и терапия.* 2024;33(2):70–75.
Nikitin SS, Moiseev SV. An algorithm for diagnosing late-onset Pompe disease in children and adults for doctors of various specialties. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;33(2):70–75. doi: 10.32756/0869-5490-2024-2-70-75
5. Labella B, Cotti Piccinelli S, Risi B, et al. A comprehensive update on late-onset Pompe disease. *Biomolecules.* 2023;13(9):1279. doi: 10.3390/biom13091279

6. Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet.* 2008; 11;372(9646):1342–1353. doi:10.1016/S0140-6736(08)61555-X
7. Van Capelle CI, van der Meijden JC, van den Hout JM, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):65. doi: 10.1186/s13023-016-0442-y
8. Сафина Д.Р., Алимбекова Л.Р., Фасхутдинова А.Т. Болезнь Помпе с поздним началом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2024;33(3):63–66.
Safina DR, Alimbekova LR, Faskhutdinova AT. Late-onset Pompe disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;33(3):63–66.
doi: 10.32756/0869-5490-2024-3-63-66
9. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017;120(3):163–172. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004
10. Berger KI, Chan Y, Rom WN, et al. Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(8):481–489. doi: 10.1016/j.nmd.2016.05.018
11. Teener JW. Late-onset Pompe's disease. *Semin Neurol.* 2012;32(5):506–511. doi: 10.1055/s-0033-1334469
12. Erdem Ozdamar S, Koc AF, Durmus Tekce H, et al. Expert opinion on the diagnostic odyssey and management of late-onset Pompe disease: a neurologist's perspective. *Front Neurol.* 2023;14:1095134.
doi: 10.3389/fneur.2023.1095134
13. Клюшников С.А. Болезнь Помпе с поздним началом: ферментозаместительная терапия, комплексное ведение и реабилитация пациентов, экспериментальные терапевтические подходы. *Нервные болезни.* 2020;(2):3–10.
Klyushnikov S.A. Late-onset Pompe disease: enzyme replacement therapy, comprehensive management and rehabilitation of patients, experimental therapeutic approaches. *Nervous diseases.* 2020;(2):3–10.
doi: 10.24411/2226-0757-2020-12174
14. Al Shehri A, Al-Asmi A, Al Salti AM, et al. A multidisciplinary perspective addressing the diagnostic challenges of late-onset Pompe disease in the Arabian Peninsula region developed from an expert group meeting. *J Neuromuscul Dis.* 2022;9(5):661–673. doi: 10.3233/JND-220819
15. Zhao Y, Yu X, Li D, et al. Intracranial vasculopathy: an important organ damage in young adult patients with late-onset Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):267. doi: 10.1186/s13023-024-03282-y
16. Курбатов С.А., Кузина Л.А. Клинико-лабораторные характеристики, диагностические лабиринты и патогенетическая ферментная заместительная терапия у 4 больных с болезнью Помпе с поздним началом. *Поликлиника.* 2023;(1):34–42.
Kurbatov SA, Kuzina LA. Clinical and laboratory characteristics, diagnostic labyrinths and pathogenetic enzyme replacement therapy in 4 patients with late-onset Pompe disease. *Polyclinic.* 2023;(1):34–42.
17. Муружева З.М., Ларионова В.И., Новиков П.И., Моисеев С.В. Болезнь Помпе у взрослых: клинические проявления, диагноз и лечение. *Клиническая фармакология и терапия.* 2023;32(3):63–71
Muruzheva ZM, Larionova VI, Novikov PI, Moiseev SV. Late-onset Pompe disease in adults: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;32(3):63–71.
doi: 10.32756/0869-5490-2023-3-63-71
18. Marotto D, Moschetti M, Lo Curto A, et al. Late-onset Pompe disease with normal creatine kinase levels: the importance of rheumatological suspicion. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15924.
doi: 10.3390/ijms242115924
19. Ruggeri P, Lo Monaco L, Musumeci O, et al. Ultrasound assessment of diaphragm function in patients with late-onset Pompe disease. *Neurol Sci.* 2020;41(8):2175–2184. doi: 10.1007/s10072-020-04316-6
20. Клинические рекомендации «Болезнь Помпе». М.; 2019.
Clinical guidelines "Pompe disease". Moscow; 2019.

Информация об авторах

Голдобин Виталий Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. каф. неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0001-9245-8067
Клочева Елена Георгиевна – д-р мед. наук, профессор каф. неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0001-6814-0454
Вставская Татьяна Григорьевна – канд. мед. наук, доцент каф. неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова, врач-невролог, зав. неврологическим отд. № 1 СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0001-7352-3695
Юлдашев Хосиддин Фазлиддинович – аспирант каф. неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова, врач-невролог СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0003-3781-5871
Мунасипова Александра Дамировна – ассистент каф. неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова, врач-невролог СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2220-3947

Вклад авторов: *Голдобин В.В.* – концепция, ведение пациента, анализ научной литературы, написание статьи, научное редактирование, одобрение финального варианта статьи; *Клочева Е.Г.* – научное редактирование, одобрение финального варианта статьи; *Вставская Т.Г.* – ведение и обследование пациента, одобрение финального варианта статьи; *Юлдашев Х.Ф.* – обследование пациента, анализ научной литературы; *Мунасипова А.Д.* – анализ научной литературы, концепция, написание статьи.

Information about the authors

Vitalii V. Goldobin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Davidenkov Department of neurology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0001-9245-8067
Elena G. Klocheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Davidenkov department of neurology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0001-6814-0454
Tatyana G. Vstavskaya – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Davidenkov department of neurology, neurologist, Head, 1st Neurology department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0001-7352-3695
Khosiddin F. Yuldashev – postgraduate student, Davidenkov department of neurology, neurologist, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0003-3781-5871
Alexandra D. Munasipova – assistant, Davidenkov department of neurology, neurologist, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2220-3947

Authors' contribution: *Goldobin V.V.* – concept, patient management, analysis of scientific literature, article writing, science editing, approval of the final version of the article; *Klocheva E.G.* – science editing, approval of the final version of the article; *Vstavskaya T.G.* – patient management and examination, approval of the final version of the article; *Yuldashev Kh.F.* – patient investigation, analysis of scientific literature; *Munasipova A.D.* – analysis of scientific literature, concept, article writing.

© Шнякин П.Г., Рославцева В.В., Гаврилова А.О., 2025

Тромбоэмболический тип течения церебральных аневризм

П.Г. Шнякин[1, 2], В.В. Рославцева[2], А.О. Гаврилова[1]

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

[2]Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

Аннотация

Геморрагический тип течения церебральных аневризм встречается наиболее часто, в связи с чем клинические рекомендации по ведению пациентов с аневризмами головного мозга в первую очередь основываются на оценке риска их разрыва. Ишемический тип течения церебральных аневризм встречается значимо реже (в 3–5% случаев) и чаще всего связан с дистальной эмболией тромботических масс из больших и гигантских тромбированных аневризм. Сделать заключение о том, что ишемический инсульт ассоциирован с эмболией тромбов из мешка аневризмы, можно только при исключении других факторов риска, в первую очередь кардиоэмболии и стенозов интра- и экстракраниальных артерий. Имеются сложности в определении тактики ведения пациентов с тромбоэмболией из аневризм и развитием ишемии, т. к. требуется назначение антитромботических препаратов, которые могут способствовать реканализации аневризмы и её разрыву. Кроме того, в настоящее время не определены оптимальные сроки для выполнения хирургического вмешательства на аневризме при развитии острой ишемии, учитывая высокий риск повторных эпизодов эмболии, а также риск разрыва аневризмы. В статье представлены краткий обзор современных исследований по данной проблеме и собственный опыт ведения 4 пациентов с тромбоэмболическим вариантом течения церебральных аневризм.

Ключевые слова: *церебральная аневризма; ишемический инсульт; эмболия; тромбоз*

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

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

Адрес для корреспонденции: 660022, Россия, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1. Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: anna-gavrilova20@yandex.ru. Гаврилова А.О.

Для цитирования: Шнякин П.Г., Рославцева В.В., Гаврилова А.О. Тромбоэмболический тип течения церебральных аневризм. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(1):85–92.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1145

Поступила 03.06.2024 / Принята в печать 15.07.2024 / Опубликована 30.03.2025

Thromboembolic Cerebral Aneurysms

Pavel G. Shnyakin[1,2], Valeria V. Roslavtseva[2], Anna O. Gavrilova[1]

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

[2]Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Intracranial hemorrhage is the most common outcome of cerebral aneurysms, and, therefore, clinical guidelines for the management of patients with cerebral aneurysms are primarily based on assessing the risk of their rupture. Brain ischemia due to the cerebral aneurysms occur significantly less frequently (i.e. in 3–5% of cases), and, in most cases, it is caused by distal embolism with thrombotic masses from large and giant thrombosed aneurysms. A conclusion that ischemic stroke is associated with embolism of thrombi from the aneurysm sac can be made only after ruling out other risk factors, primarily cardioembolism and stenosis of intracranial and extracranial arteries. The management of patients with thromboembolism from aneurysms who developed ischemia is challenging because these patients require antithrombotic agents, which can result in recanalization and rupture of the aneurysm. In addition, the optimal timing for surgery for the aneurysm in the event of acute ischemia has not been determined, given the high risk of recurrent embolism and aneurysm rupture. We present an overview of recent studies on this issue and our experience in managing 4 patients with thromboembolic stroke caused by cerebral aneurysms.

Keywords: *cerebral aneurysm; ischemic stroke; embolism; thrombosis*

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.

Correspondence: 1 P. Zheleznyak st., Krasnoyarsk, Russia 660022. Prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk Stage Medical University. E-mail: anna-gavrilova20@yandex.ru. Anna O. Gavrilova.

For citation: Shnyakin P.G., Roslavtseva V.V., Gavrilova A.O. Thromboembolic cerebral aneurysms. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2025;19(1):85–92.

DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1145

Received 03.06.2024 / Accepted 15.07.2024 / Published 30.03.2025

Введение

Ежегодно в России происходит 10–14 аневризматических субарахноидальных кровоизлияний на 100 тыс. населения [1, 2]. Церебральные аневризмы (ЦА) имеют 2–5% населения, большинство из них небольшие и носят асимптомный характер [3]. Заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) значительно выше и достигает 2,5–3,0 человек на 1000 населения в год [2]. Из представленных данных по частоте аневризмоносительства в популяции и ежегодной частоте развития ИИ можно с уверенностью предположить, что часть инсультов и транзиторных ишемических атак случается у пациентов с асимптомными ЦА.

Наличие аневризмы в анамнезе является противопоказанием для системного тромболизиса при ИИ. При этом для выполнения системного тромболизиса ангиографические исследования не требуются, а большинство пациентов не знают о наличии у себя асимптомных аневризм. Имеются отдельные наблюдения разрывов асимптомных аневризм при проведении тромболитической терапии пациентам с ИИ [4, 5]. Однако это могли быть не асимптомные аневризмы, а когда-то рвавшиеся и частично тромбированные, поэтому введение фибринолитика могло способствовать лизису тромба и повторному разрыву. В крупных сериях наблюдений не выявлено случаев разрывов асимптомных аневризм при тромболитической терапии [6].

Таким образом, в большинстве случаев ЦА являются сопутствующими состояниями у пациентов с ИИ. При этом в 3–5% случаев тромбированные аневризмы (ТА) могут сами выступать в качестве причины ИИ, наиболее часто из-за эмболии тромботических масс из мешка в дистальные ветви [7–9]. При больших и гигантских аневризмах этот показатель ещё выше. По данным В.В. Крылова и соавт., в группе пациентов с гигантскими аневризмами средней мозговой артерии эмболический тип течения с развитием церебральной ишемии встречался в 6,9% случаев [10].

По данным нескольких работ, эмболия тромбов из мешка аневризмы сопряжена с повышенным риском разрыва в ближайшее время [9, 11–13].

Цель исследования – проанализировать случаи тромбоэмболического варианта течения ЦА.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 240 пациентов с ЦА, находившихся на лечении в региональном сосудистом центре Краевой клинической больницы Красноярска в 2022–2023 гг. Из них 136 пациентов прооперированы в остром периоде разрыва аневризмы, 56 – с разрывом в анамнезе, 48 – с аневризмами без разрыва. У 4 (1,6%) пациентов ЦА манифестировали развитием ИИ.

Патогенетическая связь инсульта и наличия аневризмы устанавливается на основании следующих параметров:
- наличие крупной частично или полностью ТА;
- развитие ишемии в ветвях, дистальнее ТА;
- отсутствие других факторов риска инсульта, в первую очередь кардиоэмболии и гемодинамически значимых стенозов экстра- и интракраниальных артерий.

Проанализированы анамнестические, клинические и нейровизуальные характеристики пациентов с ИИ на фоне ТА.

Результаты

Среди наблюдаемых нами пациентов с тромбоэмболическим типом течения аневризм головного мозга было 2 мужчин и 2 женщины. Двое пациентов были в возрасте 22 и 24 года, двое – старше, 57 и 62 года.

Все пациенты имели аневризмы размером более 10 мм: 13, 15, 15, 20 мм. В 3 случаях ТА локализовались на средней мозговой артерии (СМА), в 1 случае – на внутренней сонной артерии (ВСА). В 3 случаях аневризмы имели небольшую функционирующую часть, в 1 случае аневризма была полностью тромбирована.

У одной пациентки развился лакунарный инсульт в области внутренней капсулы, у другой – обширный очаг ишемии в подкорковых структурах. У одного пациента сформировалась зона ишемии в области кровоснабжения лобной ветви М2-сегмента СМА, у другого пациента – множественные очаги ишемии подкорковой и корковой локализации.

У 3 пациентов с развитием острой ишемии отмечался яркий (гиперденсный) сигнал по нативной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) от части ТА, что могло говорить об остром формировании тромба, часть которого мигрировала в дистальные ветви и вызвала инфаркт мозга.

Всем пациентам в связи с развитием острого ИИ назначали антиагреганты. Повторных эпизодов ишемии не было. Трём пациентам с частичной ТА выполнено плановое оперативное вмешательство (костно-пластическая

трепанация черепа, микрохирургическое клипирование аневризмы) через 3 мес и позднее после перенесённого ИИ. Пациентке с полностью ТА и тромбозом СМА от операции воздержались.

Представляем клинические случаи пациентов с тромбоэмболическим типом течения ЦА.

Клинический случай 1

Пациентка Б., 57 лет, поступила в первичное сосудистое отделение с клиникой глубокого правостороннего гемипареза (до 3 баллов в руке и ноге). Неврологический дефицит тяжёлой степени (14 баллов по NIHSS). По данным МСКТ определена зона ишемии в области скорлупы, внутренней капсулы и головки хвостатого ядра слева (рис. 1, *A*). Обращает на себя внимание гиперденсный участок в области сильвиевой щели, который необходимо дифференцировать с кровоизлиянием и ТА (рис. 1, *B*). По МСКТ-ангиографии выявлена функционирующая часть ТА М1-сегмента СМА (рис. 1, *C*). Через 3 мес пациентка поступила на плановое оперативное лечение по поводу аневризмы СМА. В динамике на нативном МСКТ-исследовании сигнал от аневризмы стал изоденсным, по МСКТ-ангиографии определяется функционирующая часть аневризмы размером до 3,5 мм (рис. 1, *D*, *E*).

В остром периоде ИИ тромбированная часть аневризмы имела яркий (гиперденсный) сигнал, что указывает на наличие свежего тромба (рис. 1, *B*), а через 3 мес сигнал от тромба стал изоденсным (рис. 1, *D*). На основании зон ишемии в бассейне кровоснабжения лентикулостриарных ветвей и наличия свежего тромба в аневризме можно предположить, что причиной развития ишемии стал тромбоз стриарных ветвей СМА эмболом из мешка аневризмы. Других факторов риска ИИ у пациентки не выявлено. Выполнено микрохирургическое клипирование аневризмы. На операции определены небольшая функционирующая часть аневризмы и крупная тромбированная часть (13 мм). Мешок вскрыт, тромбы удалены, на сформировавшуюся

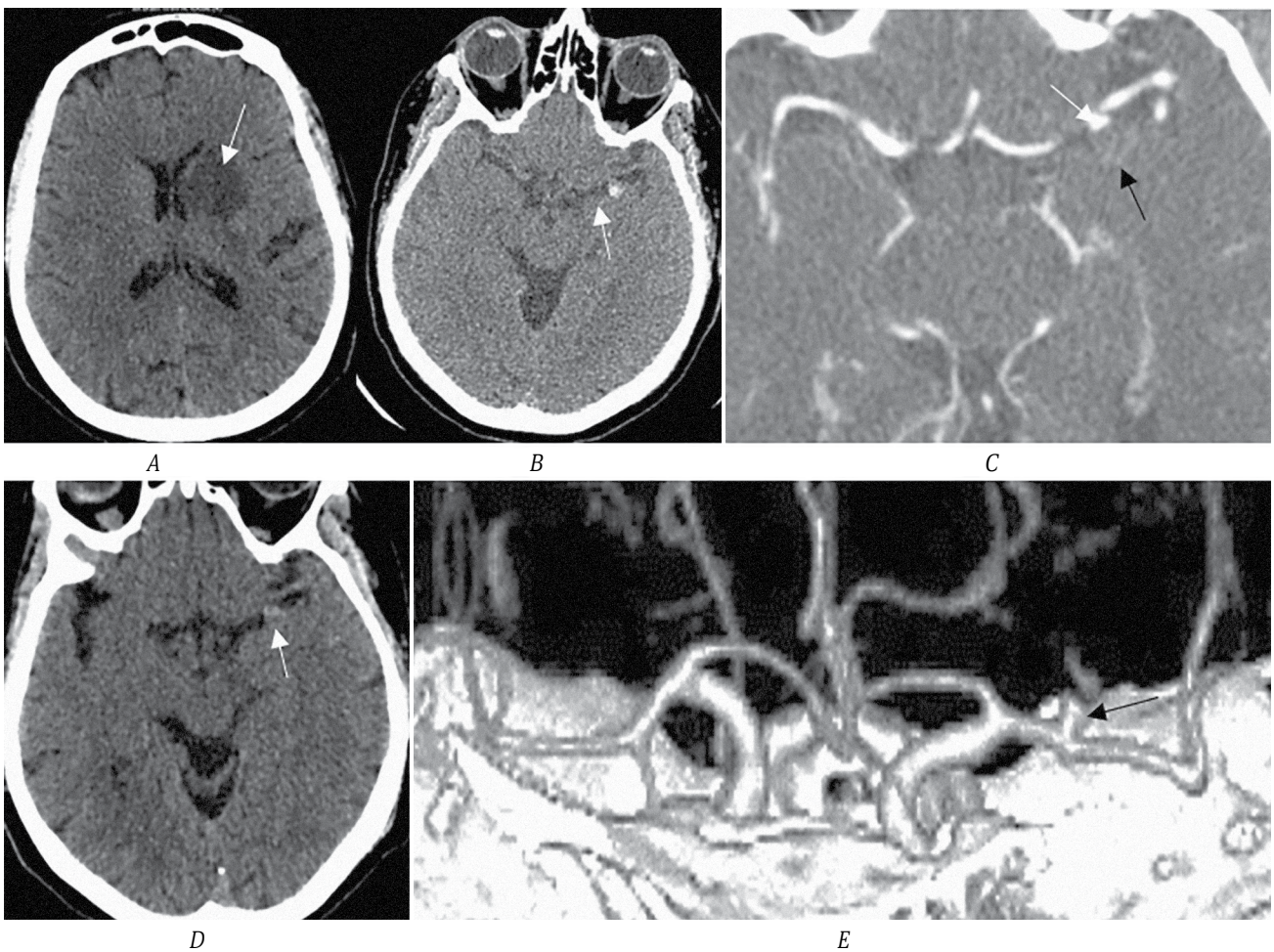


Рис. 1. МСКТ головного мозга пациентки Б.
A – острая ишемия в области головки хвостатого ядра, внутренней капсулы и скорлупы (стрелка); *B* – тромбированная часть аневризмы (стрелка); *C* – функционирующая часть аневризмы (белая стрелка), чёрной стрелкой указаны контуры тромбированной части; *D* – МСКТ пациентки через 3 мес после инсульта, стрелкой указана тромбированная часть аневризмы; *E* – 3D-реконструкция функционирующей части аневризмы (стрелка).

шейку наложен постоянный клипс. Пациентка выписана с дооперационным функциональным статусом с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина 3.

Клинический случай 2

Пациент К., 62 года, поступил в первичное сосудистое отделение с клиникой правостороннего гемипареза (2 балла в руке, 3 – в ноге), моторной афазией, 16 баллов по NIHSS. По МСКТ определяется зона ишемии в левой лобной доле с распространением на подкорковые структуры. По нативному исследованию заподозрена ТА СМА размером до 2 см (рис. 2, *A*, *B*). По неясным причинам в первичном сосудистом отделении МСКТ-ангиография не выполнялась. Через 3 мес направлен в региональный сосудистый центр. По МСКТ определяется зона кистозно-атрофических изменений в области перенесённого ИИ в левой лобной доле. По МСКТ-ангиографии определяется небольшая функционирующая часть аневризмы М1-сегмента, дистальные ветви СМА проходимы (рис. 2, *C*, *D*). С учётом наличия большого тромбированного мешка аневризмы в области М1-сегмента СМА и развития ишемии в области кровоснабжения лобной М2-ветви СМА вероятна эмболия тромбов из мешка аневризмы. В динамике через 3 мес по ангиографии определяется проходимость всех ветвей СМА, что могло быть связано с наступившей реканализацией тромбированной ветви. При дообследовании других факторов риска ИИ, кроме гипертонической болезни, у пациента не обнаружено. Учитывая высокий риск повторных тромбоэмболических осложнений, выполнили микрохирургическое клипирование аневризмы. После операции состояние пациента декомпенсировалось в связи с развитием энцефалопатии; выписан из стационара с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина 4.

Клинический случай 3

Пациентка И., 22 года, доставлена скорой помощью с жалобами на слабость и неловкость в правых конечно-

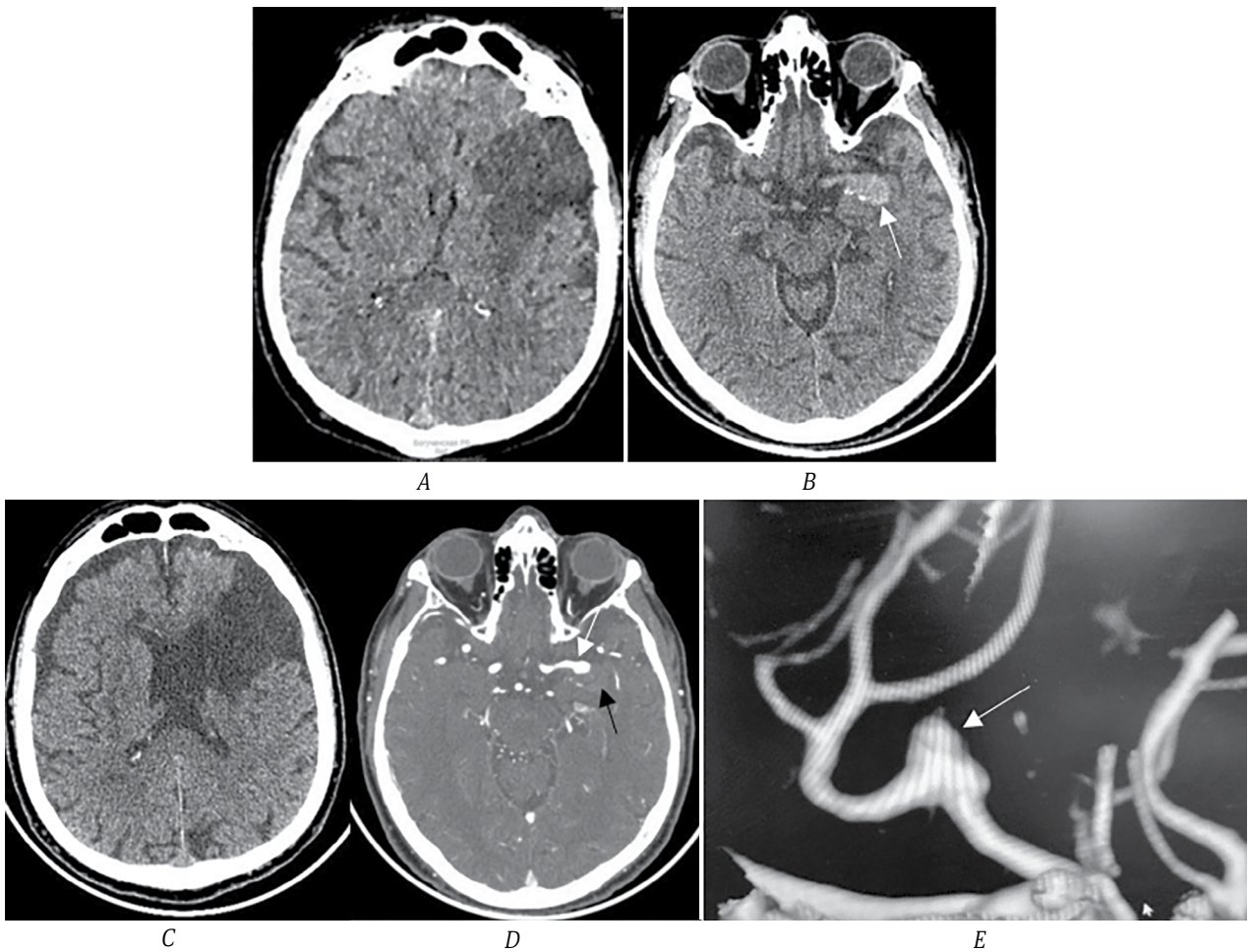


Рис. 2. МСКТ головного мозга пациента К.
A – МСКТ-натив, определяется зона ишемии в левой лобной доле; *B* – стрелкой указана ТА СМА с кальцификацией размером до 2 см; *C* – МСКТ через 3 мес после перенесённого ИИ, определяется зона кистозно-атрофических изменений в левой лобной доле; *D* – МСКТ-ангиография, белой стрелкой обозначена функционирующая часть аневризмы, чёрной – контур тромбированной части; *E* – 3D-реконструкция МСКТ-ангиографии, стрелкой указана функционирующая часть аневризмы.

стях. На момент осмотра – в ясном сознании, правосторонний гемипарез до 3,5 балла в руке, 4 баллов в ноге. По МСКТ определяется округлое образование гиперденсной плотности в проекции сильвиевой щели, подозрение на ТА. Обращает на себя внимание, что образование имеет разную плотность, в том числе участок высокой плотности, как возможный признак острого тромбоза (рис. 3, *A*). По МСКТ-ангиографии отсутствует кровоток в СМА слева, функционирующей части аневризмы не определяется. Учитывая лёгкий неврологический дефицит (5 баллов по NIHSS), острый тромбоз аневризмы СМА вместе с несущей артерией маловероятен. Пациентке выполнено МРТ головного мозга. Определяется большая ТА СМА, тромбоз СМА на всём протяжении. В области внутренней капсулы определяется участок ишемии, который соответствует развившемуся неврологическому дефициту у пациентки. На основании этого вероятно, что тромбоз аневризмы СМА вместе с артерией является хроническим, а в настоящее время клиническая картина вызвана развитием ишемии в подкорковых структурах, кровоснабжаемых лентикулостриарными артериями. Механизм развития ишемии в данном случае может быть связан как с эмболией тромбами, так и с увеличением размера аневризмы (наличие свежего тромба) и механическим перекрытием артерий.

Других факторов риска инсульта у молодой пациентки не выявлено. Для определения тактики ведения выполнена церебральная ангиография и МСКТ-перфузия. По данным ангиографии у пациентки хорошо развит коллатеральный кровоток. По данным МСКТ-перфузии значимой разницы капиллярного кровотока в обоих полушариях нет. Принято решение о консервативном ведении

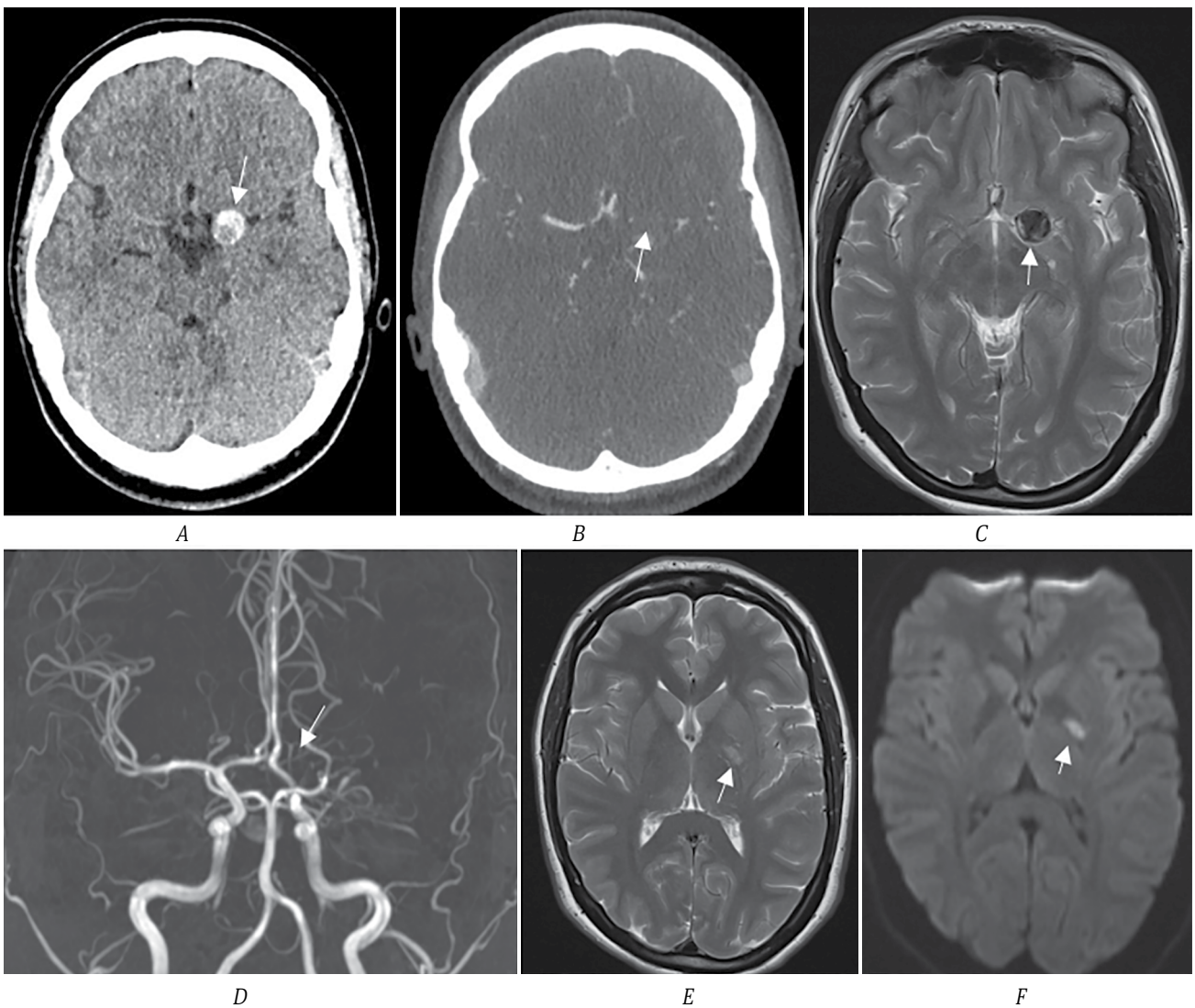


Рис. 3. МСКТ головного мозга пациентки И.
A – стрелкой обозначена ТА; *B* – МСКТ-ангиография, белой стрелкой обозначено отсутствие кровотока в левой СМА; *C* – МРТ Т2-ВИ, стрелкой обозначена ТА СМА; *D* – МР-ангиография, отсутствие кровотока в СМА слева (указано стрелкой); *E*, *F* – МРТ Т2-ВИ и DWI, стрелкой обозначен очаг ишемии в области внутренней капсулы.

пациентки с динамическим ангиографическим контролем. Осмотрена в динамике через 6 мес, повторных эпизодов ишемии у пациентки не было, функциональный статус оценён как 0 баллов по модифицированной шкале Рэнкина. На фоне приёма антиагрегантной терапии по МСКТ-ангиографии признаков реканализации аневризмы и средней мозговой артерии нет.

Клинический случай 4

В приёмный покой доставлен пациент А., 24 года, с остро развившейся правосторонней гемиплегией. Выполнено МСКТ головного мозга: выявлен участок повышенной плотности в хиазмально-селлярной области слева, который необходимо дифференцировать как очаг кровоизлияния или ТА ВСА (рис. 4, *A*). По МСКТ-ангиографии определяется небольшая функционирующая часть аневризмы левой ВСА. ВСА и СМА слева проходимы на всём протяжении.

Выполнено МРТ головного мозга. Определяется ТА левой ВСА размером 15 мм. В режиме DWI определяются зоны острой ишемии (ограничения диффузии) в области головки хвостатого ядра справа, скорлупы, коры островка, латеральных и медиальных отделов правой лобной доли. С учётом такого многоочагового характера ишемии и наличия ТА ВСА наиболее вероятно, что эмболия из мешка тромбов привела к формированию множественных зон ишемии. Других факторов риска ИИ у молодого пациента не выявлено. Неврологический статус пациента оценён в 11 баллов по NIHSS. В плановом порядке выполнено микрохирургическое клипирование аневризмы ВСА. Пациент выписан с функциональным статусом на уровне 2 по модифицированной шкале Рэнкина.

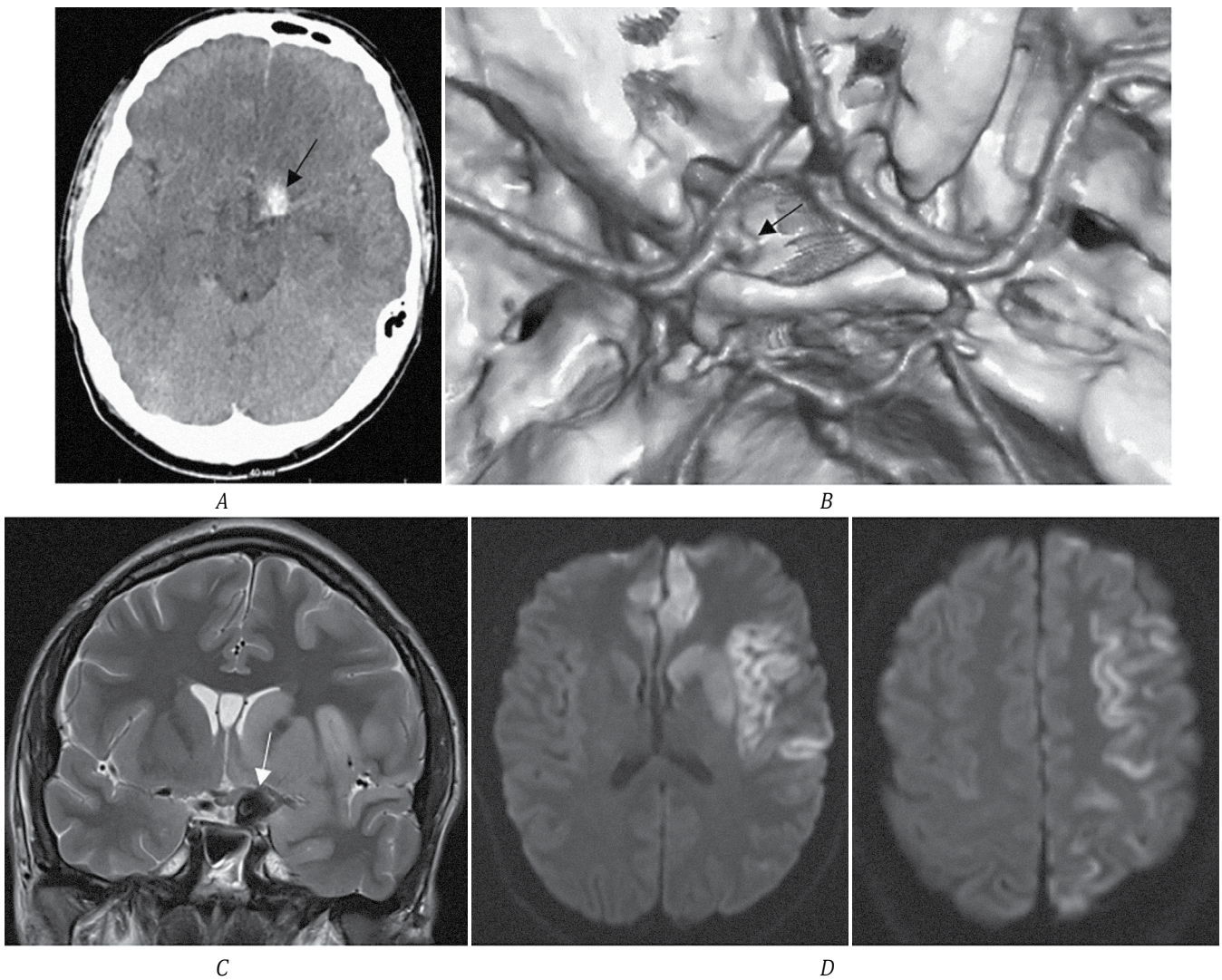


Рис. 4. МСКТ головного мозга пациента А.
A – стрелкой указана ТА левой ВСА; *B* – МСКТ-ангиография, 3D-реконструкция, стрелкой указана функционирующая часть аневризмы левой ВСА; *C* – МРТ головного мозга, Т1-ВИ, стрелкой указана ТА левой ВСА; *D* – МРТ в режиме DWI, зоны острой ишемии – в подкорковых структурах левого полушария головного мозга.

Обсуждение

Эмболический тип течения ЦА известен неврологам и нейрохирургам, однако в немногочисленных научных публикациях встречаются только отдельные клинические наблюдения. Одну из самых больших серий наблюдений эмболического типа течения ЦА описали L. Calviere и соавт. [14]. Исследователи наблюдали 15 пациентов, у которых ИИ и транзиторная ишемическая атака были ассоциированы с эмболией тромбов из ЦА. Средний возраст пациентов составил 49,7 года. Средний диаметр аневризмы – 7,5 мм. На фоне антиагрегантной терапии ни у одного пациента не случилось повторных эпизодов ишемии. Однако у 2 пациентов произошёл разрыв аневризмы.

В ближайшее время можно ожидать увеличение выявляемости ЦА у пациентов с ИИ в связи с развитием и тиражированием метода тромбэкстракции, требующего проведения ангиографического исследования. При выявлении ЦА у пациентов с ИИ клиницистам необходимо не только оценивать риск её разрыва или определять противопоказания к назначению тромболитической терапии, но и предполагать, насколько аневризма, особенно большого размера, могла иметь патогенетическое влияние на развитие церебральной ишемии.

Развитие ИИ у пациентов с ЦА без разрыва возможно несколькими механизмами. Во-первых, возможен спонтанный тромбоз аневризмы на фоне воспалительных изменений в её стенке [13]. A. Fomenko и соавт. представили клинический случай мужчины 56 лет со спонтанным тромбозом аневризмы СМА, распространяющийся на просвет артерии, что привело к развитию ишемии во всём бассейне СМА [15]. При гигантских аневризмах возможна механическая компрессия проходящих рядом ветвей с развитием ишемии. Однако наиболее часто происходит эмболия тромбов из полностью или частично тромбированного мешка аневризмы в дистальные церебральные ветви [16].

Не всегда возможно доказать эмболию тромботических масс именно из мешка аневризмы. Для этого нужно верифицировать аневризму с признаками тромбоза и исключить все другие факторы риска ИИ, в первую очередь кардиоэмболию и стенозы экстра- и интрацеребральных артерий. У молодых пациентов также необходимо исключить парадоксальную эмболию через открытое овальное окно.

Таким образом, более вероятно инсульт, ассоциированный с ТА, можно предполагать у пациентов без наличия других факторов риска, при наличии инфаркта в зоне кровоснабжения артерии, несущей аневризму. Хотя, как показано в наших наблюдениях, в некоторых случаях это могут быть пациенты более старших возрастных групп.

Тромбоэмболия может случаться как из аневризм больших и гигантских размеров, так и из аневризм размером до 1 см [17–19]. В нашей серии наблюдений все аневризмы были размером более 1 см.

Однако более важен не сам размер аневризмы, а наличие в её полости тромбов. Обнаружить частичный тромбоз мешка аневризмы по МСКТ-ангиографии или церебральной ангиографии возможно только по косвенным признакам, например по неровности её контура или необычному затеканию контраста вокруг тромбированной части. В этой связи наиболее целесообразно выполнить МРТ головного мозга, по которой можно выявить тромбированную часть аневризмы.

Особую сложность представляют полностью ТА, которые не контрастируются при ангиографическом исследовании, однако также могут быть источником тромбоэмболии. В таких случаях только на МРТ можно обнаружить полностью ТА, особенно в режимах T2-ВИ и SWI.

Учитывая, что эмболия из ЦА может повышать риск разрыва в ближайшее время [9, 11, 12], неизвестно, насколько безопасно таким пациентам можно назначать антитромботическую терапию, как положено по стандарту лечения ИИ. H. Kuroda и соавт. описали случай разрыва ТА на 4-е сутки лечения ИИ с назначением антитромботической терапии [11].

В настоящее время не определены оптимальные сроки открытого или эндоваскулярного выключения ЦА после перенесённого ИИ, в том числе для профилактики повторных эпизодов тромбоэмболии из мешка аневризмы [20, 21].

Заключение

Тромбоэмболический тип течения ЦА встречается редко, в основном при больших и гигантских ТА. В некоторых случаях по нативной МСКТ удаётся заподозрить ТА, особенно при наличии свежего гиперденсного тромба. Однако иногда аневризма остаётся невыявленной, и из мешка возможны повторные эмболии с развитием повторных инсультов и транзиторных ишемических атак. В настоящее время не определена оптимальная тактика ведения таких пациентов, в том числе возможность назначения антитромботической терапии, а также оптимальные сроки оперативного лечения, что требует дальнейших многоцентровых исследований.

Список источников | References

1. Крылов В.В., Шатохин Т.А., Шетова И.М. и др. Российское исследование по хирургии аневризм головного мозга (РИХА II). *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2024;88(1):7–20.
   Krylov VV, Shatokhin TA, Shetova IM, et al. Russian research on surgery of brain aneurysms (RRSA II). *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2024;88(1):7–20. DOI: 10.17116/neiro2024880112
2. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянкин В.Е. и др. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. *Медицинские науки. Патологическая анатомия*. 2019;(2):112–132.
   Machinsky PA, Plotnikova NA, Ulyankin VE, et al. Comparative characteristics of the incidence of ischemic and hemorrhagic stroke in Russia. *Medical Sciences. Pathological anatomy*. 2019;(2):112–132. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-13
3. Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, et al. Risk analysis of unruptured intracranial aneurysms: prospective 10-year cohort study. *Stroke*. 2016;47(2):365–371. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010694
4. Tsuji K, Tsuji A, Yoshimura Y, et al. Rupture of anterior communicating artery aneurysm after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a case report. *J Neuroendovasc Ther*. 2021;15(4):240–245. DOI: 10.5797/jnet.cr.2020-0055
5. Beneš V 3rd, Jurák L, Jedlička J, et al. Fatal intracranial aneurysm rupture after thrombolytic treatment for ischemic stroke: a case report and literature review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(7):1337–1341. DOI: 10.1007/s00701-019-03931-6
6. Virta JJ, Strbian D, Putaala J, Korja M. Risk of aneurysm rupture after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2021;97(18):e1790–e1798. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012777
7. Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, et al. Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery*. 2000;46(2):282–290. DOI: 10.1097/00006123-200002000-00008
8. Nanda A, Vannemreddy PS. Cerebral ischemia as a presenting feature of intracranial aneurysms: a negative prognostic indicator in the management of aneurysms. *Neurosurgery*. 2006;58(5):831–837. DOI: 10.1227/01.NEU.0000209643.66807.89
9. Guillon B, Daumas-Duport B, Delaroche O, et al. Cerebral ischemia complicating intracranial aneurysm: a warning sign of imminent rupture? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(10):1862–1865. DOI: 10.3174/ajnr.A26410
10. Крылов В.В., Климов А.Б., Полунина Н.А. Особенности морфологии, клиники, диагностики и лечения больных с гигантскими аневризмами сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(6):15–22.
    Krylov VV, Klimov AB, Polunina NA. Features of morphology, clinic, diagnosis and treatment of patients with giant cerebral vascular aneurysms. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(6):15–22.
11. Kuroda H, Mochizuki T, Shimizu S, Kumabe T. Rupture of thrombosed cerebral aneurysm during antithrombotic therapy for ischemic stroke: case report and literature review. *World Neurosurg*. 2019;126:468–471. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.02.2312
12. Ueno T, Sasaki T, Iwamura M, et al. Arterial spin labeling imaging of a giant aneurysm leading to subarachnoid hemorrhage following cerebral infarction. *Case Rep Neurol*. 2018;10(1):66–71. DOI: 10.1159/0004875813
13. Okamura K, Morofuji Y, Izumo T, et al. ischemic stroke as a warning sign of impending aneurysmal rupture: a report of two cases. *NMC Case Rep J*. 2021;8(1):85–88. DOI: 10.2176/nmccrj.cr.2020-0040
14. Calviere L, Viguier A, Da Silva NA Jr, et al. Unruptured intracranial aneurysm as a cause of cerebral ischemia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(1):28–33. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.08.0115
15. Fomenko A, Kaufmann AM. Spontaneous thrombosis of an unruptured saccular aneurysm causing MCA infarction. *Can J Neurol. Sci*. 2016;43(6):856–858. DOI: 10.1017/cjn.2016.2816
16. Cohen JE, Itshayek E, Gomori JM, et al. Spontaneous thrombosis of cerebral aneurysms presenting with ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2007;254(1-2):95–98. DOI: 10.1016/j.jns.2006.12.0017
17. Friedman JA, Piepgras DG, Pichelmann MA, et al. Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture. *Neurology*. 2001;57(7):1212–1216. DOI: 10.1212/wnl.57.7.12118
18. McLaughlin N, Bojanowski MW. Unruptured cerebral aneurysms presenting with ischemic events. *Can J Neurol. Sci*. 2008;35(5):588–592. DOI: 10.1017/s0317167100093719
19. Smrcka M, Ogilvy ChS, Koroshetz W. Small aneurysms as a cause of thromboembolic stroke. *Bratisl Lek Listy*. 2002;103(7–8):250–220.
20. Lamprou V, Astreinidis A, Davidhi A, et al. Distal middle cerebral artery dissection with concurrent completely thrombosed aneurysm manifesting as cerebral ischemia. a case report and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2020;15(12):2582–2588. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.09.0421
21. Arauz A, Patiño-Rodríguez HM, Chavarría-Medina M, et al. Embolic stroke secondary to spontaneous thrombosis of unruptured intracranial aneurysm: report of three cases. *Interv Neuroradiol*. 2016;22(2):196–200. DOI: 10.1177/1591019915618169

Информация об авторах

Шнякин Павел Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, зав. каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; руководитель регионального сосудистого центра Краевой клинической больницы, Красноярск, Россия, https://orcid.org/0000-0001-6321-4557
Рославцева Валерия Владимировна – врач-невролог нейрохирургического отделения Краевой клинической больницы, Красноярск, Россия, https://orcid.org/0009-0003-9533-9364
Гаврилова Анна Олеговна – студентка 5-го курса лечебного факультета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, https://orcid.org/0009-0000-4511-5774

Вклад авторов: *Шнякин П.Г.* – создание концепции и дизайна исследования, сбор и анализ литературных данных, написание текста; *Рославцева В.В.* – создание концепции исследования, курирование и анализ литературных данных, написание текста; *Гаврилова А.О.* – анализ литературных данных, доработка и редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Pavel G. Shnyakin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery with a postgraduate course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Head, Regional vascular center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, https://orcid.org/0000-0001-6321-4557
Valeria V. Roslavtseva – neurologist, 2nd Neurosurgical department, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, https://orcid.org/0009-0003-9533-9364
Anna O. Gavrilova – student, Faculty of medicine, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, https://orcid.org/0009-0000-4511-5774

Authors' contribution: *Shnyakin P.G.* – creation of the concept and design of research, collection and analysis of literary data, writing the text; *Roslavtseva V.V.* – creation of the concept of research, curation and analysis of data, writing the text; *Gavrilova A.O.* – analysis of literary data, revision and editing of the manuscript. All authors read and approved the final version before publication.