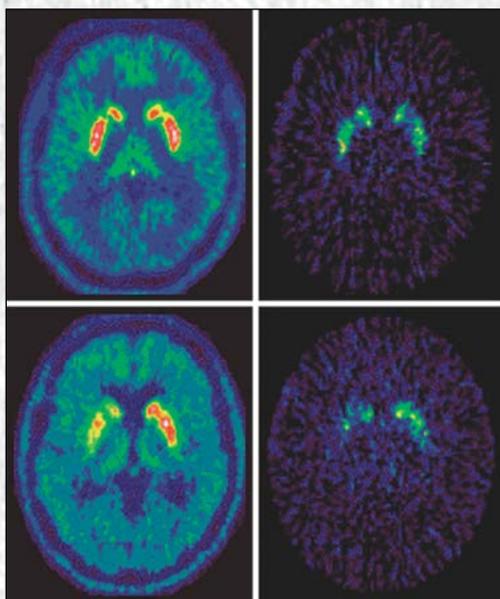


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 13 №2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Синдром SANDO

Транскраниальная стимуляция постоянным током и память

Когнитивные расстройства при церебральной микроангиопатии

Экспериментальная неврология

Мезенхимальные стволовые клетки

при экспериментальном паркинсонизме

Межполушарная асимметрия аминокислотного пула

при церебральной ишемии

Научный обзор

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга

Синдром крестцово-подвздошного сочленения

Технологии

ПЭТ и ОФЭКТ при экстрапирамидных расстройствах

Клинический разбор

Аутоиммунный энцефалит



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Танашян М.М. — д.м.н., проф., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гнедовская Е.В. — к.м.н., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Александров А.В. — д.м.н., проф., Научный центр здоровья Университета Теннесси (Мемфис, США)

Богданов Э.И. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

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

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

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

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

Лукиянов С.А. — д.б.н., проф., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

Селихова М.В. — д.м.н., Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии (Лондон, Великобритания)

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

Супонова Н.А. — д.м.н., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, Россия)

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

Варакин Ю.Я. — д.м.н., проф., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

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

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

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

Исмагилов М.Ф. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Карабань И.Н. — д.м.н., проф., ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)

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

Лимборская С.А. — д.б.н., проф., ФГБНУ «Институт молекулярной генетики» РАН (Москва, Россия)

Лихачев С.А. — д.м.н., проф., ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь (Минск, Беларусь)

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф., ФГАН «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академик Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

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

Манвелян О.М. — д.м.н., проф., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения)

Машин В.В. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России (Ульяновск, Россия)

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)

Пилипенко П.И. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия)

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

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

Стаховская Л.В. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Хасникова Л.Г. — д.б.н., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

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

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Шмырев В.И. — д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

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

Том 13 № 2 2019
www.annaly-nevrologii.com

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН) И ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Генеральный директор: В.Б. Тараторкин.

Отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, верстка: А.А. Виноградова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.com, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.

Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Инструкция для авторов размещена на сайте www.annaly-nevrologii.com.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4100 экз.

Журнал включен в международную реферативную базу данных Scopus, базу данных РИНЦ, систему Science Index.
Подписка в редакции и на сайте. Подписные индексы в каталоге «Пресса России»: 11878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й стр. обложки: рис. 1 из статьи М.В. Селиховой и др. (стр. 71).

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionov S.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Tanashyan M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gnedovskaya E.V. – PhD (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

Aleksandrov A.V. – Prof., University of Tennessee Health Science Center (Memphis, USA)

Bogdanov E.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Feigin V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), Auckland University of Technology, School of Public Health and Psychosocial Studies (Auckland, New Zealand)

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

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

Kadykov A.S. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalashnikova L.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

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

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

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

Promin I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Reilmann R. – Prof., MD, George Huntington Institute, Technology Park Muenster (Muenster, Germany)

Růžička E. – Prof., MD, DSc., Charles University in Prague (Prague, Czech Republic)

Salmina A.B. – Prof., D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Selikhova M.V. – D. Sci. (Med.), UCL Institute of Neurology (London, UK)

Skebitskiy V.G. – Prof., D. Sci. (Biol.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Suponeva N.A. – D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Yakhno N.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zelman V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), For. Memb. of RAS, University of Southern California (Los Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. – Prof., D. Sci. (Med.), South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Bogolepova I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Chekhonin V.P. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Chernikova L.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Fedin A.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Grigoryev A.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Institute of Biomedical Problems (Moscow, Russia)

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

Ismagilov M.F. – Prof., D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Karaban' I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Khaspekov L.G. – Prof., D. Sci. (Biol.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kuznetsova S.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of NAMS of Ukraine, D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Likhachev S.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Likhterman L.B. – Prof., D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Limorskaya S.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Institute of Molecular Genetics (Moscow, Russia)

Lyadov K.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Medical Cluster MEDSI (Moscow, Russia)

Manvelyan O.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia)

Mashin V.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Novikova V.V. – Prof., D. Sci. (Med.) Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Pilipenko P.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

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

Shmyrev V.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Skoromet A.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Stakhovskaya L.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Stolyarov I.D. – Prof., D. Sci. (Med.), Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Varakin Yu.Ya. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Vlasov P.N. – Prof., D. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

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

Volume 13 No. 2 2019
www.annaly-nevrologii.com

FOUNDERS: RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY (RCN) AND CJSC "RKI SOVERO PRESS".

© Publisher RKI Sovero Press. Chief Executive Officer: V.B. Taratorkin.

Department of Development and Distribution: K.A. Babaskina; makeup manager: A.A. Vinogradova, editors: M.I. Lapteva and S.M. Sosnovskaya.

4th Novopodmoskovny Pereulok, 4, Moscow, 125130, Russia. Tel.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.com, www.sovereignpress.ru

The journal is registered with the Russian Federal Surveillance Service for Compliance with the Legislation in Mass Media and Cultural Heritage (February 16, 2007).

Certificate of registration of the journal # FS77-27224.

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the list of periodicals recommended for publication of works by applicants for academic degrees.

All rights reserved. No part of the periodical may be stored in the computer's memory or reproduced in any way without the prior written permission of the publisher.

Instructions for authors are available at www.annaly-nevrologii.com.

Manuscripts and illustrations are not returned. The advertiser is responsible for the content of advertising publications.

The journal is peer-reviewed and published 4 times a year, with a circulation of up to 4,100 copies.

The journal is included into international scientometric database Scopus, the database of RSCI, the Science Index.

Subscription is available at the editorial office and on the website. Subscription indices are available in the "Press of Russia" catalogue: 1 1878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: fig. 1 from the article Selikhova M.V. et al. (p. 71).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез (синдром SANDO): характеристика серии клинических наблюдений в России 5

Нужный Е.П., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г., Захарова Е.Ю., Касаткин Д.С., Спири Н.Н., Абрамычева Н.Ю., Илариошкин С.Н. ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на кратковременную пространственную память у здоровых добровольцев 14

Кислицкий В.М., Яценко Е.А., Яценко А.А., Кушнарев В.А., Помазов М.С. ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», Благовещенск, Россия; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Благовещенск, Россия; ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия

Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии 19

Добрынина Л.А., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Калашикова Л.А., Кротенкова М.В. ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГАОУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва, Россия

Экспериментальная неврология

Миграция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при системном и локальном введении на экспериментальной модели паркинсонизма 32

Зафранская М.М., Нижегородова Д.Б., Алейникова Н.Е., Кузнецова Т.Е., Ванслав М.И., Игнатович Т.В., Бойко А.В., Пономарев В.В. Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь; Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Межполушарная асимметрия церебрального аминокислотного пула при субтотальной ишемии головного мозга крыс 41

Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Троян Э.И., Максимович Н.Е. УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

Научный обзор

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход 47

Хасанова Д.Р., Калинин М.Н., Ибатуллин М.М., Рахимов И.Ш. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия; ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Россия; Елабужский институт (филиал) ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Елабуга, Россия

Синдром крестцово-подвздошного сочленения: этиология, клиническая картина, диагностика и лечение 60

Яриков А.В., Морев А.В., Шпагин М.В., Фраерман А.П. ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», Нижний Новгород, Россия; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия

Технологии

Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах 69

Селхова М.В., Катунина Е.А., Воун А. Больница Саутмид, Бристоль, Великобритания; ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Клинический разбор

Полиморфизм аутоиммунного энцефалита 79

Полонский Е.Л., Скулябин Д.И., Латин С.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Назаров В.Д., Мошникова А.Н., Литвиненко И.В., Слащёва И.М., Маматова Н.Т., Захарова Н.И., Соколова Н.А., Мазинг А.В., Лямина А.В., Белозёрова Ю.Б. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis (SANDO syndrome): characteristics of a series of clinical observations in Russia 5

Nuzhniy Ye.P., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A., Krylova T.D., Tsygankova P.G., Zakharova Ye.Yu., Kasatkin D.S., Spirin N.N., Abramycheva N.Yu., Illarionov S.N.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia; Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The effect of transcranial direct current stimulation on the short-term spatial memory in healthy volunteers 14

Kislitskiy V.M., Yatsenko E.A., Yatsenko A.A., Kushnarev V.A., Pomazkov M.S.
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia; N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Blagoveshchensk, Russia; National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

The role of arterial and venous blood flow and cerebrospinal fluid flow disturbances in the development of cognitive impairments in cerebral microangiopathy 19

Dobrynina L.A., Akhmetzhanov B.M., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Kalashnikova L.A., Krotchenkova M.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Experimental neurology

The migration of multipotent mesenchymal stromal cells after systemic and local administration in an experimental model of Parkinson's disease 32

Zafranskaya M.M., Nizhegorodova D.B., Aleynikova N.E., Kuznetsova T.E., Vanslav M.I., Ignatovich T.V., Boiko A.V., Ponomarev V.V.
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus;
International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University, Minsk, Belarus;
Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Interhemispheric asymmetry of the cerebral amino acid pool in rat with subtotal cerebral ischaemia 41

Razvodovsky Yu.E., Smirnov V.Yu., Troyan E.I., Maksimovich N.E.
Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Reviews

The haemorrhagic transformation of cerebral infarction: classification, pathogenesis, predictors and effect on the functional outcome 47

Khasanova D.R., Kalinin M.N., Ibatullin M.M., Rakhimov I.Sh.
Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Interregional Clinical Diagnostic Centre, Kazan, Russia; Elabuga Institute (Branch) of the Kazan (Volga Region) Federal University, Elabuga, Russia

Sacroiliac joint syndrome: aetiology, clinical presentation, diagnosis and management 60

Yarikov A.V., Morev A.V., Shpagin M.V., Fryerman A.P.
City Clinical Hospital No. 39, Nizhny Novgorod, Russia; Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Technologies

PET and SPECT in the assessment of monoaminergic brain systems in extrapyramidal disorders 69

Selikhova M.V., Katunina E.A., Whone A.
Southmead Hospital, Bristol, United Kingdom; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Clinical analysis

Polymorphism of autoimmune encephalitis 79

Polonsky E.L., Skulyabin D.I., Lapin S.V., Krasakov I.V., Tikhomirova O.V., Nazarov V.D., Moshnikova A.N., Litvinenko I.V., Slasheva I.M., Mamatova N.T., Zakharova N.I., Sokolova N.A., Mazing A.V., Lyamina A.V., Belozerova I.B.
The Nikiforov All-Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia; S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез (синдром SANDO): характеристика серии клинических наблюдений в России

Е.П. Нужный¹, С.А. Ключников¹, Ю.А. Селиверстов¹, Т.Д. Крылова², П.Г. Цыганкова²,
Е.Ю. Захарова², Д.С. Касаткин³, Н.Н. Спиринов³, Н.Ю. Абрамычева¹, С.Н. Иллариошкин¹

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

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

Введение. Митохондриальные атаксии — чрезвычайно гетерогенная группа заболеваний, к числу которых относится синдром SANDO (английский термин-акроним, означающий «сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия, офтальмопарез»). Синдром SANDO представляет собой один из характерных фенотипов, ассоциированных с мутациями в гене *POLG*.

Цель исследования: анализ клинической картины и данных клинико-лабораторных исследований российской серии генетически подтвержденных случаев синдрома SANDO.

Материалы и методы. Обследованы 9 пациентов (4 мужчин и 5 женщин в возрасте $33,4 \pm 11,3$ года) с синдромом SANDO и выявленными мутациями в гене *POLG*. Проведены клиническая оценка по шкалам SARA и ICARS (для атаксии) и MoCA (когнитивные функции), лабораторное исследование функции печени, электрокардиография, стимуляционная электромиография, МРТ головного мозга; 6 пациентам выполнена электроэнцефалография. Для ДНК-скрининга диагноза использовали МЛРА-анализ и оригинальную мультигенную NGS-панель.

Результаты. Средний возраст дебюта заболевания составил $27,7 \pm 8,2$ года, при этом наблюдалась значительная вариабельность этого показателя (от 14 до 49 лет). Заболевание характеризовалось достаточно характерной клинической картиной, включавшей у всех пациентов сенситивную атаксию, полиневропатию, дизартрию и наружный офтальмопарез; медиана счета по шкале SARA составила 13,5/40 [11; 25] баллов, по шкале ICARS — 39,5/100 [33; 63] баллов, по шкале MoCA — 22 [20; 25] балла. У 2 пациентов зафиксированы признаки лобной дисфункции. При МРТ у большинства больных выявлены изменения белого вещества в области полушарий мозжечка, ствола мозга, таламусов и семиовальных центров, однако у 3 пациентов МРТ-патологии не обнаружено. Мутация *p.W748S* в гене *POLG* составила 83% мутантных аллелей, а выявленные у 2 пациентов патогенные мутации *p.L931R* и *p.L311P* являются новыми вариантами и не описаны в международных базах данных.

Заключение. Полученные нами данные позволяют считать, что истинная частота синдрома SANDO в популяции может быть выше, чем это предполагалось ранее. Поэтому осторожность в отношении данного заболевания должна сохраняться даже в отсутствие характерных нейровизуализационных изменений. Для своевременного выявления синдрома SANDO нами предложен соответствующий диагностический алгоритм, которого рекомендуется придерживаться при обследовании пациентов с атаксиями.

Ключевые слова: митохондриальные атаксии, синдром SANDO, ген *POLG*, клиническая картина, атаксия, генетическая диагностика.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: enuzhny@mail.ru. Нужный Е.П.

Для цитирования: Нужный Е.П., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г., Захарова Е.Ю., Касаткин Д.С., Спиринов Н.Н., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н. Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез (синдром SANDO): характеристика серии клинических наблюдений в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 5–13.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.1

Sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis (SANDO syndrome): characteristics of a series of clinical observations in Russia

Yevgeny P. Nuzhnyy¹, Sergey A. Klyushnikov¹, Yuri A. Seliverstov¹, Tatiana D. Krylova², Polina G. Tsygankova²,
Yekaterina Yu. Zakharova², Dmitry S. Kasatkin³, Nikolai N. Spirin³, Natalia Yu. Abramycheva¹, Sergey N. Illarioshkin¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
²Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia;
³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Introduction. Mitochondrial ataxias are an extremely heterogeneous group of diseases, which include the SANDO (an acronym stands for sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis) syndrome. SANDO syndrome is one of the characteristic phenotypes associated with mutations in the POLG gene. **Study objective.** To analyse the clinical picture and the results of clinical and laboratory tests in a Russian case series of genetically confirmed SANDO syndrome. **Materials and methods.** Nine patients (4 men and 5 women aged 33.4±11.3 years) with SANDO syndrome and identified mutations in the POLG gene were examined. A clinical evaluation using the SARA and ICARS (for ataxia) and MoCA (cognitive function) scales, laboratory study of liver function, electrocardiography, stimulation electromyography and brain MRI were performed; 6 patients underwent electroencephalography. MLPA analysis and the original multigene NGS panel were used for genetic screening.

Results. The average age of disease onset was 27.7±8.2 years, with significant variability (from 14 to 49 years). The disease was characterized by a rather typical clinical picture, which included sensory ataxia, polyneuropathy, dysarthria and external ophthalmoparesis in all patients; the median score was 13.5/40 [11; 25] points on the SARA scale, 39.5/100 [33; 63] points on the ICARS scale, and 22 [20; 25] points on the MoCA scale. Two patients showed signs of frontal lobe dysfunction. In most patients, MRI revealed changes in the white matter of the cerebellar hemispheres, brainstem, thalamus and semioval centres, but no pathology was detected on MRI in 3 patients. The p.W748S mutation in the POLG gene made up 83% of the mutant alleles, while the p.L931R and p.L311P pathogenic mutations found in 2 patients are new variants and have not been described in international databases.

Conclusion. Our findings suggest that the true frequency of SANDO syndrome in the population may be higher than previously thought. Therefore, a suspicion of this disease should be maintained even in the absence of characteristic changes on neuroimaging. For the timely detection of SANDO syndrome, we propose an appropriate diagnostic algorithm, which should be followed when examining patients with ataxia.

Keywords: mitochondrial ataxias, SANDO syndrome, POLG gene, clinical picture, ataxia, genetic testing.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: enuzhny@mail.ru. Nuzhny Ye.P.

For citation: Nuzhny Ye.P., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A., Krylova T.D., Tsygankova P.G., Zakharova Ye.Yu., Kasatkin D.S., Spirin N.N., Abramychyeva N.Yu., Illarioshkin S.N. [Sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis (SANDO syndrome): characteristics of a series of clinical observations in Russia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 5–13. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.1

Введение

Митохондриальные атаксии — гетерогенная группа наследственных митохондриальных болезней (МБ), одним из ведущих проявлений которых является нарушение координации движений. МБ развиваются вследствие нарушения работы дыхательной цепи митохондрий и недостаточности окислительного фосфорилирования. Полипептиды, участвующие в этих процессах, кодируются как митохондриальной ДНК (мтДНК), так и ядерными генами. Первые патогенные мутации мтДНК, имеющие характерный «материнский» тип наследования, были описаны в 1988 г. [1]. Спустя десятилетие были открыты и ядерные гены, мутации в которых приводят к развитию аутосомно наследуемых МБ. Так, в 2001 г. группа американских исследователей описала у пациентов с прогрессирующим наружным офтальмопарезом первые мутации в гене *POLG*, кодирующем каталитическую субъединицу митохондриальной полимеразы гамма (*POLG-γ*) [2]. В течение последующих 10 лет список заболеваний, обусловленных мутациями в этом гене, стремительно увеличивался.

Ген *POLG* расположен на хромосоме 15q25 и включает в себя 23 экзона. К настоящему времени в этом гене описано более 150 различных мутаций [3], большинство из которых представляют собой миссенс-замены. Мутантная *POLG-γ* теряет сродство к нуклеотидам, что приводит к нарушению способности наращивать ДНК-цепь и исправлять ошибки репликации. Вследствие этого могут возникать множественные делеции мтДНК, а также сокращение ее копийности в пораженных тканях, что в конечном счете приводит к нарушению окислительного фосфорилирования [4].

Спектр фенотипов, ассоциированных с мутациями в гене *POLG*, чрезвычайно широк и характеризуется разнообразными неврологическими и экстраневральными проявлениями. При этом выделяют несколько основных частично перекрывающихся синдромов [5, 6]:

- 1) синдром Альперса, или Альперса—Гаттенлокера с дебютом в раннем детском возрасте, характеризующийся фармако-резистентной эпилепсией, печеночной недостаточностью, двигательными нарушениями, нарушением психомоторного развития и утратой уже приобретенных навыков;
- 2) детские миоцереброгепатопатии: дебют в течение первых 3 лет жизни в виде задержки психомоторного развития, миопатии, печеночной недостаточности;
- 3) миоклонус-эпилепсия с миопатией и сенситивной атаксией характеризуется началом в юношеском возрасте с развитием атаксии и последующим присоединением миопатии и эпилептических приступов при отсутствии наружного офтальмопареза;
- 4) аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные варианты прогрессирующего наружного офтальмопареза, которые нередко сопровождаются другими нарушениями, включая атаксию, дистальную миопатию, демиелинизирующую полиневропатию, паркинсонизм, гипогонадизм и пр.;
- 5) прогрессирующая атаксия с тремором мягкого неба может развиваться вследствие мутаций как в гене *POLG*, так и в генах *GFAP* и *SURF1*;
- 6) леводопачувствительный паркинсонизм с ранним началом;
- 7) митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия: несмотря на то, что чаще всего это состояние развивается вследствие мутаций в гене *TYMP*, описано также несколько *POLG*-ассоциированных случаев синдрома MNGIE;

8) заболевания, проявляющиеся атаксией и полиневропатией, куда входят митохондриальная рецессивная атаксия и сложный синдром «сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия, офтальмопарез» (синдром SANDO).

Кардиомиопатия и сахарный диабет не являются характерными для *POLG*-ассоциированных заболеваний, что отличает последние от большинства других форм митохондриальной патологии. Вместе с тем из анализа перечисленных фенотипов видно, что атаксия наблюдается во многих случаях носительства мутаций *POLG*, дебютирующих как в молодом, так и во взрослом возрасте. И хотя дифференциальная диагностика генетически обусловленных атаксий крайне сложна, в ряде случаев возможно заподозрить определенную генетическую форму болезни на этапе, предшествующем ДНК-диагностике. К таким заболеваниям относится и аутосомно-рецессивный синдром SANDO. Он характеризуется сочетанием сенситивной атаксии, полиневропатии, дизартрии и выраженных глазодвигательных нарушений (наружный офтальмопарез, птоз). Атаксия нередко является не только сенситивной, но может иметь и мозжечковый компонент. Постановка диагноза, ввиду редкости данной патологии, зачастую вызывает у клиницистов значительные трудности.

Целью нашего исследования стал анализ клинической картины и результатов клиничко-лабораторных исследований серии из 9 случаев синдрома SANDO, выявленных в российской популяции.

Материалы и методы

Нами обследованы 9 пациентов (4 мужчины и 5 женщин) с генетически подтвержденным синдромом SANDO в возрасте 20–61 года ($33,4 \pm 11,3$ года), наблюдавшихся в Научном центре неврологии в 2012–2018 гг. Проведен подробный неврологический осмотр всех пациентов; у 6 пациентов степень выраженности атаксии оценивали по шкалам SARA (шкала для обследования и оценки атаксии) и ICARS (международная объединенная шкала оценки атаксии). Для скрининга на предмет когнитивных нарушений использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA). У всех пациентов были проведены лабораторное исследование функции печени (уровень аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание общего билирубина в плазме), электрокардиография (ЭКГ), электронейромиография (ЭНМГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с использованием стандартных импульсных последовательностей (T1, T2, T2-FLAIR, DWI), у 6 пациентов — дополнительно электроэнцефалография (ЭЭГ).

ДНК пациентов была выделена из периферической крови, взятой в пробирку с ЭДТА, набором «AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit» («Axygen») согласно протоколу производителя. Для определения 7 частей мутаций в гене *POLG* (p.W748S, p.G848S, p.T914P, p.A467T, p.L304R, p.L587R, p.G737R; транскрипт NM_002693.2) использовали таргетную MLPA-панель. MLPA (Multiplex Ligase-dependent Probe Amplification — мультиплексная лигазная реакция зондов с амплификацией) является относительно дешевым и быстрым методом для обнаружения до 40 точечных мутаций в одной пробирке. Дизайн панели и анализ образцов ДНК проведен в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ.

Мутационный скрининг с использованием оригинальной NGS-панели (NGS — Next Generation Sequencing, секвенирование нового поколения) на платформе «Illumina MiSeq» [7] был выполнен у 3 пациентов. Данная панель направлена на секвенирование кодирующей области 300 генов наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний, в том числе 136 генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных атаксий. Все положительные находки подтвердились методом прямого секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе «Нанофор 05» («Синтол»).

Результаты

Демографические, клиничко-лабораторные и инструментальные данные обследованных пациентов представлены в таблице. Для синдрома SANDO положительный семейный анамнез выявлен только у пациента F. — аналогичная клиническая картина отмечена у его брата с 50 лет. Остальные случаи были спорадическими. Генетическое тестирование родителей обследованных пациентов не проводилось, в связи с чем невозможно в нашей выборке определить частоту мутаций *de novo* в гене *POLG*.

В исследуемой выборке заболевание характеризовалось широким диапазоном возраста дебюта (от 14 до 49 лет, средний возраст дебюта $27,7 \pm 8,2$ года). Первыми симптомами были шаткость и неустойчивость при ходьбе (4 пациента), птоз век и глазодвигательные нарушения (3 пациента), дизартрия (2 пациента). На момент осмотра у всех пациентов наблюдался наружный офтальмопарез различной степени выраженности, при этом у 7 пациентов имел место птоз (пациенту А. была выполнена блефаропластика в дебюте заболевания).

Другими частыми симптомами были дизартрия (9 пациентов, у 1 пациента — с грубой дисфагией) и проявления полиневропатии: гипалгезия по полиневритическому типу (3 пациента), снижение вибрационной чувствительности (с уровня стоп — 4 пациента, с уровня колен — 3, с уровня передних верхних тазовых остей — 2), снижение суставно-мышечного чувства (у 8 пациентов в пальцах стоп, у 1 — в голеностопных суставах). У 3 пациентов (А., В. и Е.) с дебютом заболевания до 25 лет включительно выявлен высокий свод стоп. Периферические парезы легкой/умеренной степени отмечались у 3 пациентов: у 2 выявлено снижение силы в дистальных отделах ног, а у 1 — тетрапарез по дистальному типу с гипотрофиями мышц. При оценке мышечного тонуса у 7 пациентов была выявлена гипотония, у 2 — паратония в сочетании с рефлексом орального автоматизма. У 2 пациентов отмечались двигательные нарушения в виде негрубой дистонии в одной руке, легкого дистонического тремора головы и миоклоний в руках и ногах.

Атаксия у всех пациентов носила смешанный (сенситивный и мозжечковый) характер. Мозжечковая симптоматика была представлена характерным нистагмом (ротаторный при взгляде в стороны, вертикальный при взгляде вверх), нарушением саккадических и следящих движений глазных яблок, дисметрией и интенционным тремором при выполнении координаторных проб, дисдиадохокinezом, атаксической походкой (2 пациента передвигались с поддержкой). При оценке степени выраженности атаксии медиана счета по шкале SARA составила $13,5/40$ [11; 25] баллов, а по шкале ICARS — $39,5/100$ [33; 63] баллов. Медиана счета по шкале MoCA составила 22 [20; 25] балла, что с учетом функциональной сохранности повседневной активности пациентов соответствует легким когнитивным нарушениям.

Демографические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели обследованных пациентов с синдромом SANDO
Demographic, clinical, laboratory data and other diagnostic findings in examined patients with SANDO syndrome

Показатель / Indicator	Пациент / Patient								
	A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.	H.	I.
Клинико-демографические параметры / Clinical and demographic parameters									
Пол / Gender	M / M	Ж / F	Ж / F	Ж / F	Ж / F	M / M	M / M	M / M	Ж / F
Возраст на момент осмотра, годы / Age at the time of examination, years	20	32	33	26	23	61	32	36	39
Возраст дебюта, годы / Age of onset, years	14	25	32	24	16	49	28	30	31
Первый симптом / First symptom	Птоз век / Ptosis	Дизартрия / Dysarthria	Шаткость / Unsteadiness	Шаткость / Unsteadiness	Птоз век / Ptosis	Птоз век / Ptosis	Дизартрия / Dysarthria	Шаткость / Unsteadiness	Шаткость / Unsteadiness
Клиническая картина на момент осмотра / Clinical picture at the time of examination									
Глазодвигательные нарушения / Oculomotor disturbances	++	++	+++	++	+++	++	++	++	++
Дизартрия / Dysarthria	+	++	+	+	+	+++	+	+	+
Парезы/ гипотрофии / Pareses/ hypotrophies	Нет/Нет / No/No	Нет/Нет / No/No	Стопы/Нет / Feet/No	Нет/Нет / No/No	Тетрапарез с гипотрофиями по дистальному типу / Tetraparesis with distal hypotrophy	Стопы/Нет / Feet/No	Нет/Нет / No/No	Нет/Нет / No/No	Нет/Нет / No/No
Мышечный тонус / Muscle tone	Паратония / Paratonia	Паратония / Paratonia	Снижен / Decreased	Снижен / Decreased	Паратония / Paratonia	Паратония / Paratonia	Снижен / Decreased	Снижен / Decreased	Снижен / Decreased
Поверхностная чувствительность / Superficial sensation	Норма / Normal	Норма / Normal	Гипестезия ниже колен / Hypaesthesia below the knees	Гипестезия ниже колен / Hypaesthesia below the knees	Гипестезия стоп / Hypaesthesia of the feet	Гипестезия кистей и стоп / Hypaesthesia of the hands and feet	Колени / Knees	Норма / Normal	Норма / Normal
Снижение проприоцептивной чувствительности / Reduced proprioceptive sensation	Снижение / Decreased	Снижение / Decreased	Снижение / Decreased	Снижение / Decreased	Снижение / Decreased				
Снижение вибрационной чувствительности (с какого уровня) / Reduced vibration sensation (from what level)	Снижение / Decreased	Снижение / Decreased	Снижение / Decreased	Снижение / Decreased	Снижение / Decreased				
Дополнительные неврологические проявления / Additional neurological signs	Рифлекс орального автоматизма / Frontal release signs	Рифлекс орального автоматизма / Frontal release signs	Рифлекс орального автоматизма / Frontal release signs	Рифлекс орального автоматизма / Frontal release signs	Рифлекс орального автоматизма / Frontal release signs	Рифлекс орального автоматизма / Frontal release signs	Рифлекс орального автоматизма / Frontal release signs	Рифлекс орального автоматизма / Frontal release signs	Рифлекс орального автоматизма / Frontal release signs
Оценка по шкале SARA / SARA score	13	11	-	-	-	25	14	13	19
Оценка по шкале ICARS / ICARS score	35	34	-	-	-	63	42	38	41

Повышение активности АЛТ и АСТ в плазме в 2–3 раза обнаружилось у 2 пациентов; у 2 других это повышение имело незначительный характер. Содержание общего билирубина в плазме у всех пациентов находилось в пределах референсных значений. Эти данные свидетельствуют о возможности субклинического поражения печени при синдроме SANDO, что характерно для ряда других заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *POLG*.

Учитывая данные о кардиальной патологии у некоторых пациентов с *POLG*-ассоциированными заболеваниями [8], в качестве скрининга всем пациентам выполнена ЭКГ в стандартных отведениях, что позволило выявить изменения у 5 человек: синусовая тахикардия (3 пациента), блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (1 пациент), ускоренное атрио-вентрикулярное проведение (1 пациент).

Данные рутинной ЭЭГ с функциональными пробами (фотостимуляция и гипервентиляция) были доступны у 6 пациентов. В ЭЭГ-заключениях были описаны:

- нормальная ЭЭГ-картина (2 пациента);
- доминирование патологической медленноволновой активности с билатерально-синхронной пароксизмальной активностью без типичных эпилептиформных знаков (3 пациента);
- эпилептиформная активность в лобных отделах (1 пациент).

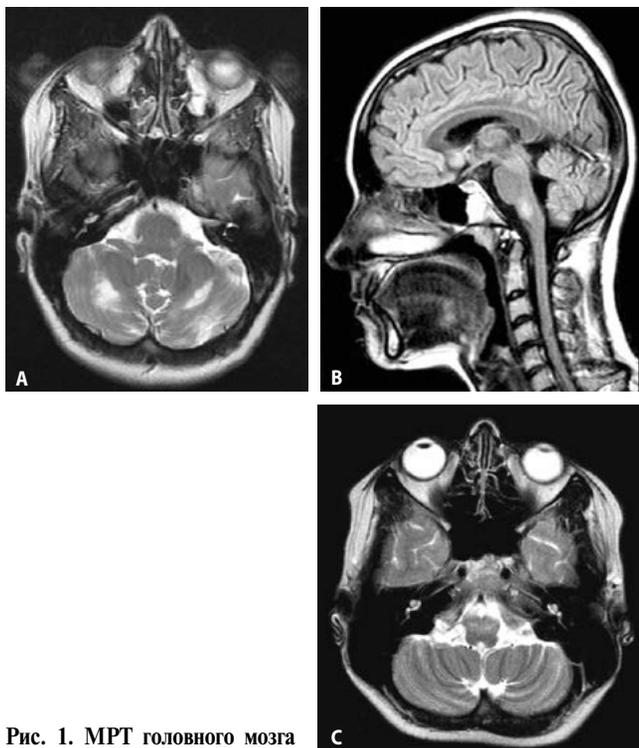


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентов С. (А) и D. (В, С).
А (аксиальный срез, T2-ВИ): определяются симметричные зоны повышенного МР-сигнала от белого вещества обоих полушарий мозжечка; В (центральный сагиттальный срез, T2-FLAIR); С (аксиальный срез, T2-ВИ): гиперинтенсивный МР-сигнал от передних отделов продолговатого мозга (нижние оливы)

Fig. 1. Brain MRI of patients C (A) and D (B, C).
A (axial T2 image): bilateral symmetric hyperintensities involving white matter in cerebellar hemispheres; B (mid-sagittal T2-FLAIR image); C (axial T2 image): hyperintense MRI signal from the anterior medulla oblongata (inferior olivary nuclei)

У пациента G. с миоклоническими приступами, возникавшими 1–2 раза в год после пробуждения, на ЭЭГ выявлены единичные заостренные потенциалы в левой задневисочной-теменнозатылочной области и диффузное замедление ритма. На фоне применения леветирацетама (500 мг/сут) приступы прекратились.

При ЭНМГ признаки сенсорной аксональной полиневропатии были выявлены у 8 пациентов, а сенсорной аксонально-демиелинизирующей — у 1, что полностью соответствует клинической картине, имевшей место у пациентов и описанной выше.

При проведении МРТ головного мозга у 6 пациентов обнаружены симметричные изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга в различных его отделах: в полушариях мозжечка (5 пациентов), нижних оливах (3 пациента; рис. 1), таламусах (3 пациента), мосте головного мозга и в среднем мозге (1 пациент; рис. 2). Измененный сигнал был гиперинтенсивным в режимах T2 и T2-FLAIR и гипоинтенсивным в режиме T1, что в литературе описано как типичные МР-признаки *POLG*-ассоциированных заболеваний [17]. Кроме того, у 2 пациентов выявлено диффузное повышение МР-сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR от семиовальных центров (рис. 3), у 3 пациентов — слабое расширение ликворосодержащих пространств (преимущественно субарахноидальных пространств лобных долей), у 1 пациентки — при-

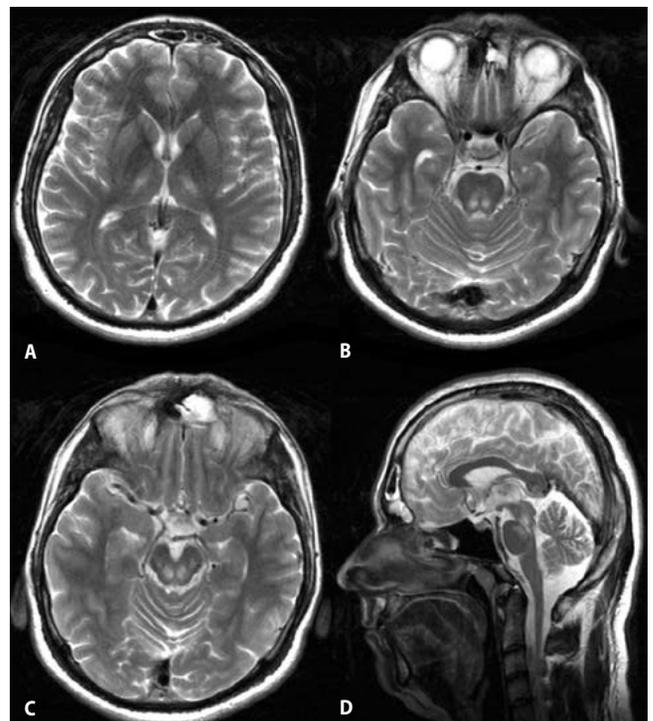


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента G.
А–С (аксиальные срезы, T2-ВИ): определяется симметричное повышение МР-сигнала от таламусов (А), покрывки верхней части моста (В) и дорсальных отделов среднего мозга (С). D (сагиттальный срез, T2-ВИ): очаг повышенного МР-сигнала в покрывке моста и дорсальных отделах среднего мозга

Fig. 2. Brain MRI of patient G.
A–C (axial images, T2WI): bilateral symmetric hyperintensity from the thalami (A), upper part of the pontine tegmentum (B) and the dorsal midbrain (C). D (sagittal T2 image): hyperintense signal involving the pontine tegmentum and dorsal midbrain

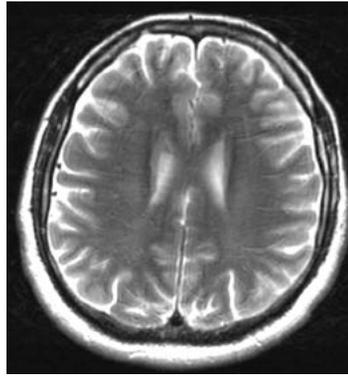


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента G. (аксиальный срез, T2-ВИ). Определяется диффузное симметричное повышение МР-сигнала от семиовальных центров

Fig. 3. Brain MRI of patient G. (axial T2 images). Bilateral confluent white matter hyperintensities in the centrum semiovale

знаки атрофии червя мозжечка. У 3 пациентов отклонений от нормы при проведении МРТ головного мозга не выявлено.

Молекулярно-генетический анализ выявил у всех пациентов носительство двух патогенных мутаций в гене *POLG*, при этом одна из частых мутаций — p.W748S встречалась у 8 пациентов (у 7 из них — в гомозиготном состоянии), составив 83% мутантных аллелей. Полное обозначение генотипов пациентов представлено в таблице. Методом массового параллельного секвенирования выявлена 1 пациентка с мутацией p.W748S в гомозиготном состоянии, а также 2 пациента с компаунд-гетерозиготным носительством мутаций в *POLG* (p.W748S/p.L931R и p.R579W/p.L311P).

Обсуждение

Первое описание синдрома SANDO с характеристикой 4 пациентов было опубликовано R. Fadic с соавт. в 1997 г. [9]. Несмотря на то, что с момента описания синдрома SANDO прошло более 20 лет, работы, посвященные комплексному исследованию этого редкого заболевания, остаются немногочисленными. В России до настоящего времени опубликованы единичные наблюдения данной патологии [6, 10]. При этом основное внимание неврологов направлено на формы *POLG*-ассоциированных заболеваний с дебютом в детстве [11]. В настоящей статье представлена самая большая серия российских случаев синдрома SANDO у взрослых пациентов.

Обследованные нами пациенты до установления диагноза синдрома SANDO на предыдущих этапах дифференциально-диагностического процесса наблюдались у неврологов с различными диагнозами. При наличии птоза, глазодвигательных нарушений и дизартрии в ряде случаев возникало подозрение на миастению; очаговые изменения в головном мозге часто трактовались как проявления рассеянного склероза (при отсутствии признаков диссеминации во времени и пространстве). Выявленный при МРТ головного мозга симметричный гиперинтенсивный сигнал в стволе головного мозга и таламусах побуждал неврологов к исключению у большинства пациентов болезни Вильсона и токсической энцефалопатии. Сочетание мозжечковой атаксии и сенсорной полиневропатии во многих случаях требовало проведения дифференци-

ального диагноза между болезнью Фридрейха, витамин E-дефицитной атаксией и другими фридрейхоподобными фенотипами, а также приобретенными атаксиями (глутеновая, дефицит витамина B₁₂).

Клиническая картина заболевания представленных нами пациентов является типичной для синдрома SANDO: у всех субъектов выявлены сенситивная атаксия, полиневропатия, дизартрия и наружный офтальмопарез. Дистония и миоклонус у двух обследованных нами больных также описаны у некоторых пациентов с мутациями в гене *POLG* [12]. Кроме того, интересно, что у 2 субъектов из нашей выборки в дополнение к классическим составляющим фенотипа обнаружены признаки дисфункции лобных долей в виде паратонии и рефлексов орального автоматизма (один из них — компаунд-гетерозиготный носитель новой мутации p.L931R). По результатам обследования по шкале MoCA у всех пациентов отмечались легкие когнитивные нарушения. Это также согласуется с данными литературы: в исследовании С. Schulte с соавт. [13] в группе из 6 пациентов у половины из них отмечались легкие когнитивные нарушения, а также аффективные расстройства (тревога, депрессия, фобии, эмоциональная лабильность).

Выявленные у наших пациентов изменения на ЭКГ являются неспецифичными. Вместе с тем, для SANDO, как и для любой другой митохондриальной болезни, в целом достаточно характерно вовлечение в патологический процесс миокарда как одной из наиболее энергозависимых тканей. Это поднимает вопрос целесообразности проведения углубленного кардиологического обследования (холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографии и (или) МРТ сердца) у пациентов с синдромом SANDO.

Описанные у наших пациентов результаты рутинного ЭЭГ-обследования также согласуются с опубликованными данными по синдрому SANDO. Эпилептические приступы наблюдаются примерно у 1/3 больных, причем чаще они проявляются миоклоническими пароксизмами [14]. При ЭЭГ-мониторировании обнаруживают медленноволновую активность и острые спайки, чаще в затылочных долях [15]. По мере прогрессирования заболевания у части больных развиваются генерализованные тонико-клонические приступы, часто рефрактерные к проводимой терапии с высоким риском перехода в эпилептический статус. Необходимо помнить, что назначение препаратов вальпроевой кислоты пациентам с синдромом SANDO противопоказано ввиду ее гепатотоксичности и высокого риска развития тяжелой печеночной недостаточности [16].

При синдроме SANDO на МРТ-снимках головного мозга наиболее часто обнаруживаются симметричные зоны повышенного МР-сигнала на изображениях в режимах T2 и T2-FLAIR в таламусах, белом веществе мозжечка и нижних оливах без признаков накопления контрастного вещества и ограничения диффузии в режиме DWI; реже встречаются атрофические изменения мозжечка [17]. В серии наших клинических наблюдений у пациентов при МРТ головного мозга выявлялись не только перечисленные характерные изменения сигнальных характеристик в белом веществе полушарий мозжечка, нижних оливах, мосту головного мозга, таламусах и среднем мозге, но также диффузные изменения белого вещества в области семиовальных центров. Важно отметить, что у 3 пациентов не выявлено патологических изменений головного мозга

при проведении МРТ. Это необходимо учитывать, сохраняя диагностическую настороженность в отношении синдрома SANDO при наличии характерной клинической картины и отсутствии типичных нейровизуализационных изменений.

Выявленная у большинства обследованных нами пациентов мутация с.2243G>C (p.W748S) является самой частой среди всех *POLG*-ассоциированных фенотипов с манифестацией в детском и взрослом возрасте. Кроме того, в наших наблюдениях и по данным литературы отмечено, что гомозиготное состояние мутации чаще всего связано с более мягкими клиническими синдромами, проявляющимися во взрослом возрасте [18]. Обнаруженные у 2 обследованных пациентов нуклеотидные замены с.2792T>G (p.L931R) и с.932T>C (p.L311P) не описаны в зарубежных базах данных и публикациях, однако встречались в компаунд-гетерозиготном состоянии у 2 других российских пациентов с фенотипами синдрома Альперса и прогрессирующего наружного офтальмопареза [19]. Обе замены расположены в высококонсервативной области белка и являются патогенными по данным предсказательного алгоритма Polyphen 2.2.

В некоторых популяциях, например в Финляндии, частота носительства мутации с.2243G>C (p.W748S) в гене *POLG* составляет 1 на 125 человек [18]. В странах Восточной Европы частота гетерозиготного носительства доходит до 1–2%. Это следует учитывать при проведении ДНК-диагностики синдрома SANDO: в случае выявления одного частого мутантного аллеля следует провести полное исследование гена для исключения носительства более редких мутаций. Кроме того, стоит помнить, что в гене *POLG* описано большое количество и доминантных мутаций, сопровождаю-

щихся фенотипом прогрессирующего наружного офтальмопареза.

Согласно предлагаемому нами алгоритму, на первом этапе пациенту с сочетанием атаксии, сенсорной полиневропатии и наружного офтальмопареза целесообразен скрининг на частые мутации в гене *POLG* (в частности, исследование замены p.W748S). На втором этапе может потребоваться полное секвенирование гена *POLG*; это осуществимо на небольших таргетных панелях массового параллельного секвенирования, включающих и другие ядерные гены, мутации в которых могут приводить к развитию схожих с синдромом SANDO фенотипов. К таким генам, например, относятся *TWINK*, *POLG2*, *RRM2B*, *DGUOK*, *MGME1* и др. Они ответственны за целостность, репликацию и биогенез мтДНК. В случае отрицательного результата на этом этапе оправданным является поиск крупных делеций мтДНК в клетках крови и мочевого осадка методом ПЦР сверхдлинных фрагментов, а также полный анализ мтДНК методом MPS. Данные анализы предпочтительно провести перед исследованием всего экзона, т.к. они значительно менее затратны, а исследование мтДНК не входит в стандартные экзомные панели.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00171.

Financial support. The study was performed with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research, research project No. 19-015-00171.

Список литературы

- Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427–1430. PMID: 3201231.
- Van Goethem G., Dermaut B., Löfgren A. et al. Mutation of *POLG* is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 2001; 28: 211–212. DOI: 10.1038/90034. PMID: 11431686.
- База данных мутаций в гене митохондриальной полимеразы гамма. URL: <https://tools.niehs.nih.gov/polg>.
- Young M.J., Copeland W.C. Human mitochondrial DNA replication machinery and disease. *Curr Opin Genet Dev* 2016; 38: 52–62. DOI: 10.1016/j.gde.2016.03.005. PMID: 27065468.
- Stumpf J.D., Saneto R.P., Copeland W.C. Clinical and molecular features of *POLG*-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a011395. DOI: 10.1101/cshperspect.a011395. PMID: 23545419.
- Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. *Наследственные нейрометаболические болезни юнического и взрослого возраста*. М., 2018. 392 с.
- Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Ключников С.А. и др. Оригинальная таргетная генетическая панель для диагностики нейродегенеративных заболеваний на основе секвенирования следующего поколения: первый опыт применения. *Современные технологии в медицине* 2016; 8(4): 185–190. DOI: 0.17691/stm2016.8.4.23.
- Lasota J. Mitochondrial *POLG* mutation, mtDNA depletion, and cardiomyopathy. *Lab Invest* 2007; 87: 316. PMID: 17486695.
- Fadic R., Russell J.A., Vedanarayanan V.V. et al. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. *Neurology* 1997; 49: 239–245. PMID: 9222196.
- Ключников С.А., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. и др. Синдром SANDO — новая форма аутосомно-рецессивных атаксий. В сб.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений*. М., 2014: 330–331.
- Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Аbruкова А.В. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефалопатий, обусловленных мутациями гена полимеразы гамма. *Российский вестник педиатрии и перинатологии* 2012; 4: 54–61.

References

- Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427–1430. PMID: 3201231.
- Van Goethem G., Dermaut B., Löfgren A. et al. Mutation of *POLG* is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 2001; 28: 211–212. DOI: 10.1038/90034. PMID: 11431686.
- Human DNA Polymerase Gamma Mutation Database. URL: <https://tools.niehs.nih.gov/polg>.
- Young M.J., Copeland W.C. Human mitochondrial DNA replication machinery and disease. *Curr Opin Genet Dev* 2016; 38: 52–62. DOI: 10.1016/j.gde.2016.03.005. PMID: 27065468.
- Stumpf J.D., Saneto R.P., Copeland W.C. Clinical and molecular features of *POLG*-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a011395. DOI: 10.1101/cshperspect.a011395. PMID: 23545419.
- Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. [*Hereditary neurometabolic diseases of adolescence and adulthood*]. Moscow, 2018. 392 p. (In Russ.)
- Abramycheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Klyushnikov S.A. et al. [An original target genetic panel to diagnose neurodegenerative diseases on the basis of next-generation sequencing: first experience]. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 185–190. DOI: 0.17691/stm2016.8.4.23. (In Russ.)
- Lasota J. Mitochondrial *POLG* mutation, mtDNA depletion, and cardiomyopathy. *Lab Invest* 2007; 87: 316. PMID: 17486695.
- Fadic R., Russell J.A., Vedanarayanan V.V. et al. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. *Neurology* 1997; 49: 239–245. PMID: 9222196.
- Klyushnikov S.A., Krylova T.D., Tsygankova P.G. et al. [SANDO syndrome is a novel form of autosomal-recessive ataxia]. In: [*Proceedings of the III National Congress against Parkinson's Diseases and Movement Disorders*]. Moscow; 2014: 330–331. (In Russ.)
- Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Abruкова A.V. [Clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathies caused by mutations in gamma polymerase gene]. *Rossiyskiy vestnik pediatrii i perinatologii* 2012; 4: 54–61. (In Russ.)
- Tranchant C., Anheim M. Movement disorders in mitochondrial diseases.

12. Tranchant C., Anheim M. Movement disorders in mitochondrial diseases. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 524–529. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.07.003. PMID: 27476418.
13. Schulte C., Synofzik M., Gasser T. et al. Ataxia with ophthalmoplegia or sensory neuropathy is frequently caused by POLG mutations. *Neurology* 2009; 73: 898–900. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b78488. PMID: 19752458.
14. Hanisch F., Kornhuber M., Alston C.L. et al. SANDO syndrome in a cohort of 107 patients with CPEO and mitochondrial DNA deletions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 630–634. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306748. PMID: 25143630.
15. Janssen W., Quaegebeur A., Van Goethem G. et al. The spectrum of epilepsy caused by POLG mutations. *Acta Neurol Belg* 2016; 116: 17–25. DOI: 10.1007/s13760-015-0499-8. PMID: 26104464.
16. Hikmat O., Eichele T., Tzoulis C., Bindoff L.A. Understanding the epilepsy in POLG related disease. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E1845. DOI: 10.3390/ijms18091845. PMID: 28837072.
17. Henaio A.I., Pira S., Herrera D.A. et al. Characteristic brain MRI findings in ataxia-neuropathy spectrum related to POLG mutation. *Neuroradiol J* 2016; 29: 46–48. DOI: 10.1177/1971400915621324. PMID: 26755490.
18. Hakonen A.H., Heiskanen S., Juvonen V. et al. Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 430–41. DOI: 10.1086/444548. PMID: 16080118.
19. Цыганкова П.Г. Молекулярно-генетическая характеристика болезней дыхательной цепи митохондрий у детей: дис. ... канд. биол. наук. М., 2012. 161 с.

Поступила 10.08.2018

Принята в печать 04.03.2019

Received 10.08.2018

Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Нужный Евгений Петрович — асп. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Клюшников Сергей Анатольевич — к.м.н., в.н.с. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Селиверстов Юрий Александрович — к.м.н., н.с. научно-координационного и образовательного отдела ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Крылова Татьяна Дмитриевна — н.с. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;
Цыганкова Полина Георгиевна — к.б.н., с.н.с. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;
Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., зав. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;
Касаткин Дмитрий Сергеевич — д.м.н., доц. каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ЯГМУ, Ярославль, Россия;
Спирин Николай Николаевич — д.м.н., зав. каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ЯГМУ, Ярославль, Россия;
Абрамычева Наталья Юрьевна — к.б.н., с.н.с. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Yevgeny P. Nuzhniy, PhD student, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Sergey A. Klyushnikov, PhD (Med.), leading researcher, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Yuri A. Seliverstov, PhD (Med.), researcher, Department of scientific coordination and education, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Tatiana D. Krylova, researcher, Laboratory of hereditary metabolic diseases, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;
Polina G. Tsygankova, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of hereditary metabolic diseases, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;
Yekaterina Yu. Zakharova, D. Sci. (Med.), Head of Laboratory of hereditary metabolic diseases, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;
Dmitry S. Kasatkin, D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurological diseases with medical genetics and neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;
Nikolai N. Spirin, D. Sci. (Med.), Head of Department of neurological diseases with medical genetics and neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;
Natalia Yu. Abramycheva, PhD (Biol.), senior researcher, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Sergey N. Illarionov, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на кратковременную пространственную память у здоровых добровольцев

В.М. Кислицкий¹, Е.А. Яценко¹, А.А. Яценко¹, В.А. Кушнарев², М.С. Помазков³

¹ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», Благовещенск, Россия;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Благовещенск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия

Введение. Транскраниальная стимуляция постоянным током (transcranial direct current stimulation, tDCS) — один из методов неинвазивной стимуляции головного мозга. Воздействие слабого подпорогового постоянного тока на кору головного мозга приводит к изменению активности корковых нейронов, которое продолжается определенное время и по завершении воздействия. Основным механизмом этого эффекта заключается в подпороговых изменениях мембранного потенциала, в то время как феномен последействия связан с влиянием tDCS на синаптическую пластичность.

Цель исследования — изучить влияние tDCS задней теменной коры головного мозга на отдельные виды пространственной памяти при расположении электродов в позициях P3– P4+ и P3+ P4–.

Материалы и методы. В исследование были включены 18 здоровых добровольцев (10 мужчин и 8 женщин) в возрасте 18–23 лет. В эксперименте использовались точки стимуляции P3 и P4 по международной системе расположения электродов «10–20%». Стимуляцию производили постоянным током силой 0,7 мА в течение 20 мин. Участники эксперимента проходили три сессии стимуляции (P3– P4+, P3+ P4–, P30 P40) в рандомизированном порядке с интервалом между ними 3 дня. После каждой сессии оценивали состояние кратковременной пространственной памяти с использованием тестов Spatial Memory (категориальная пространственная память) и Spatial Span от Cambridge Brain Sciences (координатная пространственная память) и субъективный эффект tDCS.

Результаты. Статистически значимых различий в прохождении нейропсихологических тестов между «активными» стимуляциями (P3– P4+, P3+ P4–) и имитацией стимуляции не выявлено. Отсутствие эффекта может быть связано с использованием недостаточной силы тока (0,7 мА) или другими факторами (скважность, расположение электродов, время стимуляции и др.). Нежелательных эффектов стимуляции не зарегистрировано.

Заключение. tDCS током силой 0,7 мА не влияет на пространственную память у здоровых людей при использовании монтажей электродов P3– P4+ и P3+ P4–.

Ключевые слова: транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током, пространственная память, неинвазивная стимуляция мозга.

Адрес для корреспонденции: 675006, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95. ФГБОУ ВО АГМА. E-mail: vlad_kisli@mail.ru. Кислицкий В.М.

Для цитирования: Кислицкий В.М., Яценко Е.А., Яценко А.А., Кушнарев В.А., Помазков М.С. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на кратковременную пространственную память у здоровых добровольцев. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 14–18.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.2

The effect of transcranial direct current stimulation on the short-term spatial memory in healthy volunteers

Vladislav M. Kislitskiy¹, Ekaterina A. Yatsenko¹, Anton A. Yatsenko¹, Vladimir A. Kushnarev², Mikhail S. Pomazkov³

¹Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Blagoveshchensk, Russia;

³National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

Introduction. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a method of non-invasive brain stimulation. The application of a weak, subthreshold direct current on the cerebral cortex leads to a change in cortical neuron activity, which continues for a certain amount of time after exposure. The main mechanism of this effect is subthreshold changes in the membrane potential, while the after-effect phenomenon is associated with the influence of tDCS on synaptic plasticity.

Study objective. To examine the effect of tDCS of the posterior parietal cortex on certain types of spatial memory with the electrodes positioned P3– P4+ and P3+ P4–.

Materials and methods. The study included 18 healthy volunteers (10 men and 8 women) aged 18–23 years. The experiment used stimulation points P3 and P4 according to the 10–20 international electrode positioning system. Stimulation was performed using a direct current of 0.7 mA for 20 min. The study participants underwent three stimulation sessions (P3– P4+, P3+ P4–, P30 P40) in a randomized order with an interval of 3 days between them. After each session, the state of their short-term spatial memory was assessed using the Spatial Memory (categorical spatial memory) and Spatial Span (coordinate spatial memory) tests by Cambridge Brain Sciences, as well as the subjective effect of tDCS.

Results. There were no statistically significant differences in the results of neuropsychological tests between ‘active’ stimulation (P3– P4+ and P3+ P4–) and sham stimulation. The lack of effect may be due to the use of insufficient current (0.7 mA) or other factors (duty cycle, electrode location, stimulation time, etc.). No adverse effects of stimulation were reported.

Conclusion. tDCS with 0.7 mA current does not affect spatial memory in healthy people when using P3– P4+ and P3+ P4– electrode mountings.

Keywords: transcranial electrical direct current stimulation, spatial memory, non-invasive brain stimulation.

For correspondence: 675006, Russia, Blagoveshchensk, Gor’kogo str., 95. Amur State Medical Academy. E-mail: vlad_kisli@mail.ru. Kislitskiy V.M.

For citation: Kislitskiy V.M., Yatsenko E.A., Yatsenko A.A., Kushnarev V.A., Pomazkov M.S. [The effect of transcranial direct current stimulation on the short-term spatial memory in healthy volunteers]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 14–18. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.2

Введение

Более 50 лет назад было показано, что воздействие слабого подпорогового постоянного тока на кору головного мозга животных приводит к изменению активности корковых нейронов, которое сохраняется некоторое время после воздействия [1–3]. Аналогичные эффекты описаны при неинвазивной стимуляции головного мозга человека [4]. В настоящее время активно исследуется влияние транскраниальной стимуляции на когнитивные функции пациентов с заболеваниями нервной системы и здоровых лиц.

В результате экспериментов были разработаны несколько методик неинвазивной транскраниальной стимуляции коры головного мозга: транскраниальная стимуляция постоянным током (transcranial direct current stimulation, tDCS), переменным током, случайным шумом. tDCS является наиболее изученным методом транскраниальной электрической стимуляции. В зависимости от расположения электродов (анод, катод) на коже головы проводится анодная или катодная стимуляция. Во время анодной стимуляции постоянный ток слабой интенсивности приводит к сдвигу мембранного потенциала в сторону деполяризации и увеличивает вероятность формирования потенциала действия. Катодная стимуляция имеет обратный эффект, приводя к снижению возбудимости нейронов в месте стимуляции. Длительный эффект стимуляции заключается в изменении количественного баланса ингибирующих (γ -аминомасляная кислота) и возбуждающих (глутамат) нейротрансмиттеров, что сопровождается долговременной модуляцией активности стимулируемых регионов головного мозга, которая сохраняется некоторое время после прекращения стимуляции [5–7].

Использование методов неинвазивной стимуляции является перспективным новым направлением повышения эффективности обучения и улучшения когнитивных функций. tDCS активно исследуется как на здоровых людях [8, 9], так и при различных заболеваниях [10, 11]: депрессии [3, 12], шизофрении [13], болезни Альцгеймера [14, 15] и т.д.

Пространственная память (ПП) критически важна для человека [16]. Существуют два вида ПП — отвечающая на вопрос о локализации предмета (*где?*) и на вопрос о самом

предмете (*что?*). В действительности оба вида памяти работают совместно.

Процесс работы ПП можно разбить на три последовательных этапа:

- 1) обработка объекта;
- 2) обработка его пространственного месторасположения;
- 3) обработка объекта в контексте с его местом [17–19].

Органические субстраты данных действий различны: первые два этапа локализованы в нижней затылочно-теменной коре [20], а за обработку объектов в их пространственном контексте отвечает гиппокамп [15, 18].

Пространственная обработка объекта осуществляется с помощью координатного и категориального подходов [19]. Координатная память позволяет определить конкретное расположение объекта в пространстве, а категориальная запоминает расположение предметов относительно друг друга (выше, ниже и т.д.). Морфологическим субстратом этих действий является задняя теменная кора левого и правого полушарий головного мозга (т.е. верхняя теменная доля, межтеменная борозда и угловая извилина) соответственно [21]. Данные функциональной магнитно-резонансной томографии [22] и исследований с использованием неинвазивных способов стимуляции головного мозга [23, 24] подтверждают наличие указанной асимметрии в работе пространственной памяти.

В описанных выше работах проводился анализ морфологического субстрата категориальной и координатной обработки пространственной информации, однако не изучался их отдельный вклад в работу ПП. По результатам нашего поиска, впервые подобное исследование было проведено Н.В. England и соавт. [20]. Они показали способность tDCS током силой 2 мА изменять отдельные виды ПП в зависимости от зоны стимуляции.

Цель работы — определить, сможет ли меньшая сила тока, входящая в интервал 0,5–2 мА, оказывать положительное влияние на отдельные виды ПП при условии расположения электродов в позициях P3– P4+ и P3+ P4–. Мы предположили, что при стимуляции P3– P4+ повысится уровень координатной памяти, а при стимуляции P3+ P4– —

уровень категориальной памяти, что отразится на результатах нейропсихологических тестов.

Материалы и методы

В исследование были включены 18 здоровых добровольцев (10 мужчин и 8 женщин) в возрасте 18–23 лет, которые соответствовали следующим критериям:

- не принимали препараты, оказывающие влияние на центральную нервную систему;
- не показали отклонений при обычном медицинском и неврологическом осмотре;
- являлись правшами (определение ведущей руки проводилось по сведениям анамнеза жизни);
- не имели когнитивных нарушений (>28 баллов при прохождении Mini Mental State Examination);
- не проявляли признаков депрессии (<9 баллов по шкале Beck's Depression Inventory);
- не проявляли признаков тревоги (<21 балла по шкале Beck Anxiety Inventory);
- подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

tDCS проводили при помощи прибора «BrainStorm». В эксперименте использовались точки стимуляции P3 и P4 по международной системе расположения электродов «10–20%», соответствующие области задней теменной коры. Стимуляция производилась постоянным током силой 0,7 мА с помощью силиконовых электродов размером $3 \times 2,5$ см и электропроводящего геля «Акугель-электро». Электроды фиксировали к точкам стимуляции эластичной лентой. Продолжительность стимуляции — 20 мин.

Использовали три вида стимуляции:

- 1) P3– P4+ — на точке P3 располагался катод, на точке P4 анод;
- 2) P3+ P4– — на точке P3 располагался анод, на точке P4 катод;
- 3) P30 P40 — или режим имитации стимуляции посредством отключения прибора через несколько секунд от начала стимуляции. Прибор находился вне зоны видимости испытуемых, поэтому они не могли определить, проводится активная стимуляция или имитация.

Участники эксперимента проходили три сеанса стимуляции с интервалом между ними не менее 3 дней. Данный интервал позволяет не допустить накопления эффекта от стимуляции [19]. Сеансы tDCS, как и последующее тестирование, проводились в вечернее время суток. Каждый участник исследования проходил три различных варианта стимуляции в рандомизированном порядке. Рандомизация достигалась с помощью запечатанных конвертов, в которые помещались вышеописанные варианты стимуляции. После прохождения стимуляции участники выполняли два задания (у испытуемых была одна попытка на каждое задание):

- тест Spatial Memory для определения уровня кратковременной категориальной ПП у испытуемых. На игровом экране случайным образом расположены 4 двумерные геометрические фигуры. Испытуемый запоминает их расположение в течение 10 с, затем фигуры выстраиваются в ряд в верхнем левом углу игрового поля. Задача испытуемого — как можно более точно вернуть фигуры в их начальное положение. Точность расположения фигур оценивается в количестве пикселей, на которые ошибся испытуемый, и в баллах, которые определяются автоматически. Испытуемый проходит задание 3 раза;

- тест Spatial Span (Cambridge Brain Sciences) для измерения уровня кратковременной координатной ПП. На игровом экране расположены 16 одинаковых квадратов. Квадраты начинают менять цвет в определенной последовательности друг за другом. Испытуемому необходимо восстановить эту последовательность. Начальная длина цепочки — 4 квадрата. Программа адаптируется под уровень тестируемого. Испытуемый имеет право на 3 ошибки, после чего игра завершается и выдается результат в виде количества набранных баллов.

После завершения стимуляции собирался анамнез о самочувствии во время стимуляции для оценки субъективных эффектов tDCS. Для этого проводился сбор жалоб о возможных побочных эффектах стимуляции (жжение в месте наложения электродов, фосфены, головокружение и др.).

Проведение эксперимента одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМА.

Статистическую обработку материалов проводили с помощью программного обеспечения Excel. Гипотезу о нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Шапиро–Уилка и согласия Пирсона χ^2 . Для всех количественных признаков оценивали средние арифметические значения, среднеквадратические (стандартные) ошибки среднего, доверительные интервалы. Deskриптивные статистики в таблице представлены как: $M \pm t_{0,05} m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка средней, $t_{0,05}$ — табличное значение критерия Стьюдента для уровня значимости $p=0,05$ при заданном n при нормальном распределении признака. Для сравнения групп по количественному признаку использовали t -критерий Стьюдента. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам прохождения заданий испытуемыми после различных режимов tDCS статистически значимые различия между активной стимуляцией (P3– P4+) и имитацией стимуляции не выявлены ($p=0,733$ для задания Spatial Span, $p=0,224$ для суммы баллов в задании Spatial Memory и $p=0,261$ для суммы пикселей в задании Spatial Memory; таблица). Также не выявлено статистически значимых различий между режимом активной стимуляции P3+P4– и имитацией стимуляции ($p=0,493$ для задания Spatial Span, $p=0,825$ для суммы баллов в задании Spatial Memory, $p=0,515$ для суммы пикселей в задании Spatial Memory). По результатам анализа субъективных ощущений после проведения сеансов tDCS нежелательных эффектов стимуляции не выявлено.

Согласно данным других исследований, tDCS вида P3– P4+ позволяет увеличить эффективность координатной ПП, а воздействие постоянным током в P3+ P4–, главным образом, влияет на категориальный тип ПП [20]. Однако полученные нами данные противоречат результатам работы [20]. Мы полагаем, что отсутствие эффекта связано с использованием тока низкой силы (0,7 мА), но также может объясняться другими факторами (скважность, время стимуляции, точки воздействия и др.). Важно отметить, что использованная нами сила тока входит в рекомендуемый к применению интервал 0,5–2 мА [25]. В связи с этим, с нашей точки зрения, важно проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение эффективности tDCS при использовании тока различной силы. Наше исследование говорит

Результаты прохождения заданий при различных типах стимуляции

Results of completing tasks with various types of stimulation

Показатель / Index	P3- P4+	P3+ P4-	Имитация стимуляции / Sham stimulation
Spatial Span, сумма баллов / total score	6,00±0,48	5,88±0,55	6,11±0,48
Spatial Memory, сумма баллов / total score	16,63±2,42	18,29±2,64	18,67±2,48
Spatial Memory, сумма пикселей / total pixels	192,35±43,81	178,95±44,52	161,21±36,68

о том, что влияние электростимуляции на когнитивные навыки не является вполне определенным. Такой вывод может быть связан со сложностью применения методики tDCS, отсутствием общепринятых стандартов параметров стимуляции и малой доказательной базой касательно механизмов действия электростимуляции на головной мозг.

Анализируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что использование силы тока 0,7 мА не влияет на ПП у здоровых людей при расположении электро-

дов в области задней теменной коры. В связи с имеющимися данными о положительном влиянии tDCS на ПП при аналогичном расположении электродов необходимо продолжение исследований с анализом влияния параметров стимуляции (сила тока, скважность, время стимуляции и т.д.) на эффективность применения этого метода.

*Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы / References

1. Bindman L.J., Lippold O., Redfearn J. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 1964; 172: 369–382. PMID: 14199369.
2. Nitsche M.A., Liebetanz D., Antal A. et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56: 255–276. PMID: 14677403.
3. Purpura D.P., McMurtry J.G. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 1965; 28: 166–185. PMID: 14244793.
4. Nitsche M.A., Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899–1901. PMID: 11723286.
5. Fertonani A., Miniussi C. Transcranial electrical stimulation: what we know and do not know about mechanisms. *Neuroscientist* 2017; 23: 109–123. DOI: 10.1177/1073858416631966. PMID: 26873962.
6. Liebetanz D., Nitsche M.A., Tergau F., Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002; 125: 2238–2247. PMID: 12244081.
7. Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U. et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003; 553: 293–301. PMID: 12949224.
8. Coffman B.A., Clark V.P., Parasuraman R. Battery powered thought: enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *Neuroimage* 2014; 85: 895–908. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.083. PMID: 23933040.
9. Kuo M.F., Nitsche M.A. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin EEG Neurosci* 2012; 43: 192–199. DOI: 10.1177/1550059412444975. PMID: 22956647.
10. Kuo M.F., Paulus W., Nitsche M.A. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage* 2014; 85: 948–960. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.117. PMID: 23747962.
11. Flöel A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage* 2014; 85: 934–994. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.098. PMID: 23727025.
12. Brunoni A.R., Kemp A.H., Shiozawa P. et al. Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: implications for the serotonergic system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1530–1540. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.03.009. PMID: 23615118.
13. Göder R., Baier P.C., Beith B. et al. Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 144: 153–154. DOI: 10.1016/j.schres.2012.12.014. PMID: 23336963.
14. Boggio P.S., Ferrucci R., Mameli F. et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 2012; 5: 223–230. DOI: 10.1016/j.brs.2011.06.006. PMID: 21840288.
15. Cotelli M., Manenti R., Brambilla M. et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 38. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00038. PMID: 24678298.
16. Hampstead B.M., Stringer A.Y., Stilla R.F. et al. Where did I put that? Patients with amnesic mild cognitive impairment demonstrate widespread reductions in activity during the encoding of ecologically relevant object-location associations. *Neuropsychologia* 2011; 49: 2349–2361. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.008. PMID: 21530556.
17. Postma A., De Haan E.H. What was where? Memory for object locations. *Q J Exp Psychol* 1996; 49: 178–199. PMID: 8920102.
18. Kessels R.P., de Haan E.H., Kappelle L.J., Postma A. Selective impairments in spatial memory after ischaemic stroke. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 115–129. DOI: 10.1076/j.jcen.24.1.115.967. PMID: 11935430.
19. Postma A., Kessels R., Van Asselen M. How the brain remembers and forgets where things are: the neurocognition of object-location memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1339–1345. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.001. PMID: 18562002.
20. England H.B., Fyock C., Meredith Gillis M., Hampstead B.M. Transcranial direct current stimulation modulates spatial memory in cognitively intact adults. *Behav Brain Res* 2015; 283: 191–195. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.01.044. PMID: 25647757.
21. Kosslyn S.M. Seeing and imagining in the cerebral hemispheres: a computational approach. *Psychol Rev* 1987; 94: 148–175. PMID: 3575583.
22. van der Ham I.J., Raemaekers M., van Wezel R.J. et al. Categorical and coordinate spatial relations in working memory: an fMRI study. *Brain Res* 2009; 1297: 70–79. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.07.088. PMID: 19651111.
23. Trojano L., Conson M., Maffei R., Grossi D. Categorical and coordinate spatial processing in the imagery domain investigated by rTMS. *Neuropsychologia* 2006; 44: 1569–1574. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.017. PMID: 16529780.
24. Medina J., Beauvais J., Datta A. et al. Transcranial direct current stimulation accelerates allocentric target detection. *Brain Stimul* 2013; 6: 433–439. DOI: 10.1016/j.brs.2012.05.008. PMID: 22784444.
25. Woods A.J., Antal A., Bikson M. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1031–1048. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.012. PMID: 26652115.

*Поступила / Received 20.02.2018
Принята в печать / Accepted 04.03.2019*

Информация об авторах: Кислицкий Владислав Михайлович — студент ФГБОУ ВО АГМА, Благовещенск, Россия;
Яценко Екатерина Александровна — психотерапевт, ФГБОУ ВО АГМА, Благовещенск, Россия;
Яценко Антон Андреевич — асп. ФГБОУ ВО АГМА, Благовещенск, Россия;
Кушнарев Владимир Андреевич — асп. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Благовещенск, Россия;
Помазков Михаил Сергеевич — магистрант ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия

Information about the authors: Vladislav M. Kislitskiy, student, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;
Ekaterina A. Yatsenko, psychotherapist, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;
Anton A. Yatsenko, PhD student, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;
Vladimir A. Kushnarev, PhD student, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Blagoveshchensk, Russia;
Mikhail S. Pomazkov, master student, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии

Л.А. Добрынина¹, Б.М. Ахметзянов², З.Ш. Гаджиева¹, Е.И. Кремнева¹, Л.А. Калашникова¹, М.В. Кротенкова¹

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

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва, Россия

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является главной причиной сосудистых когнитивных расстройств (КР), ведущей причиной смешанных деменций и основным модифицируемым фактором риска болезни Альцгеймера.

Цель исследования — изучить роль артериального, венозного кровотока и ликворотока, а также их взаимоотношений в развитии КР у пациентов с ЦМА. Материал и методы. Исследовано 96 пациентов (32 мужчины и 64 женщины, средний возраст 60,6±6,3 года) с когнитивными жалобами и ЦМА, диагностированной по МРТ-критериям STRIVE. Оценивали тяжесть КР по общему когнитивному уровню (шкала MoCA и независимость в повседневной жизни), результатам тестов на память («Заучивание 10 слов») и управляющие функции мозга («ТМТ В-А»). Методом фазово-контрастной МРТ измеряли кровотоки во внутренних сонных и позвоночных артериях (общий артериальный кровоток), внутренних яремных венах, прямом и верхнем сагиттальном синусах, а также ликвороток на уровне водопровода мозга. Рассчитывали индексы артериальной пульсации и интракраниального комплаенса.

Результаты. Деменция и выраженные нарушения памяти связаны с повышением индекса артериальной пульсации, индекса интракраниального комплаенса и ударного объема ликвора на уровне водопровода мозга; выраженные нарушения управляющих функций мозга дополнительно — со снижением общего артериального кровотока, венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах. Показатели кровотока и ликворотока взаимосвязаны, индекс артериальной пульсации оказывает влияние на все исследуемые показатели.

Заключение. Тяжесть КР при ЦМА определяется повышением индекса артериальной пульсации, индекса интракраниального комплаенса, ударного объема ликвора на уровне водопровода мозга, а тяжесть дисрегуляторных расстройств — одновременным снижением общего артериального кровотока и венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах. Особенности изменений кровотока и ликворотока и их взаимосвязанность у пациентов с КР вследствие ЦМА позволяют предполагать патогенетическую значимость в повреждении мозга и развитии КР при ЦМА нарушений гидродинамических процессов в мозге.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, болезнь мелких сосудов, когнитивные нарушения, деменция, дисрегуляторные нарушения, фазово-контрастная МРТ, индекс артериальной пульсации.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 19–31.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.3

The role of arterial and venous blood flow and cerebrospinal fluid flow disturbances in the development of cognitive impairments in cerebral microangiopathy

Larisa A. Dobrynina¹, Bulat M. Akhmetzyanov², Zukhra Sh. Gadzhieva¹, Elena I. Kremneva¹, Lyudmila A. Kalashnikova¹, Marina V. Krotenkova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²Medical and Rehabilitation Center, Moscow

Cerebral microangiopathy (CMA) is the main cause of vascular cognitive disorders, the leading cause of mixed dementia, and the main modifiable risk factor in Alzheimer's disease.

Study objective. To investigate the role of arterial and venous blood flow and cerebrospinal fluid flow, as well as their interrelation in the development of cognitive disorders in patients with CMA.

Materials and methods. Ninety-six patients (32 men and 64 women, mean age 60.6 ± 6.3 years) with cognitive complaints and CMA, diagnosed according to the STRIVE international MRI criteria, were examined. The severity of cognitive disturbance was assessed based on the overall cognitive level (MoCA scale and independence in daily life), the results of memory tests (10 words memory test) and executive brain function tests (TMT B-A). Phase contrast MRI was used to measure blood flow in the internal carotid and vertebral arteries (total arterial blood flow), the internal jugular veins and the straight and superior sagittal sinuses, as well as the aqueductal cerebrospinal fluid flow. Arterial pulsation and intracranial compliance indices were calculated.

Results. Dementia and severe memory impairment were statistically significantly associated with an increase in the arterial pulsation index, intracranial compliance index and the aqueductal CSF stroke volume. Significant disturbances in brain executive function were also associated with a decrease in the total arterial blood flow, as well as the venous blood flow in the straight and superior sagittal sinuses. The characteristics of blood flow and cerebrospinal fluid are closely related, and the arterial pulsation index affects all the studied parameters.

Conclusion. The severity of cognitive disturbance in CMA is determined by an increase in the arterial pulsation index, the intracranial compliance index and the aqueductal CSF stroke volume, while the severity of dysregulation disorders is determined by a concurrent decrease in the total arterial blood flow and venous blood flow in the straight and superior sagittal sinuses. The specific changes in blood flow and CSF flow and their interrelation in patients with cognitive impairment due to CMA suggest the pathogenetic importance of cerebral hydrodynamic disturbances in the aetiology of brain damage and the development of cognitive impairment in CMA.

Keywords: cerebral microangiopathy, small vessel disease, cognitive impairment, dementia, dysregulation disorders, phase contrast MRI, arterial pulsation index.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: dobrla@mail.ru. Dobrynina L.A.

For citation: Dobrynina L.A., Akhmetzyanov B.M., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Kalashnikova L.A., Krotchenkova M.V. [The role of arterial and venous blood flow and cerebrospinal fluid flow disturbances in the development of cognitive impairments in cerebral microangiopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 19–31. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.3

Введение

Церебральная микроангиопатия (ЦМА), или болезнь мелких сосудов¹, связанная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является главной причиной сосудистых когнитивных расстройств (КР), ведущей причиной смешанных деменций и основным модифицируемым фактором болезни Альцгеймера (БА) [1–5]. КР при ЦМА долго обозначались как ишемические субкортикальные КР [6–8]. Основанием для этого были данные аутопсий больных с тяжелой артериальной гипертензией (АГ) — главным фактором риска ЦМА. Гистологические изменения указывают на определяющую роль стенозирующе-окклюзирующего поражения интрацеребральных артерий и артериол в диффузно-очаговом поражении белого вещества головного мозга [9–12]. В то же время исследования мозгового кровотока у пациентов с поражением головного мозга вследствие АГ свидетельствуют о неоднозначности данных взаимоотношений [13–17], что согласуется с заключением последнего метаанализа (2016 г.), основанного на результатах 38 исследований, о невозможности прогнозирования прогрессирования ЦМА по снижению кровотока и его соответствию поражению головного мозга [18].

Отсутствие ожидаемого снижения частоты КР в популяции в условиях современного лечения АГ и убедительных данных о значении снижения кровотока в развитии ЦМА являются основанием для поиска иных патофизиологических объяснений развития ЦМА. Указания на существование неишемических механизмов повреждения головного мозга при АГ были сделаны в ФГБНУ НЦН (ранее НИИ неврологии АМН и РАМН) ещё во второй половине XX в. [9–19]. В эксперименте при острой и хронической АГ у животных показана самостоятельная, не связанная с ишемией, значимость повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в развитии вазогенного отёка и повреждения белого вещества головного мозга [19]. При нейроморфологическом исследовании больных с гипертензивной энцефалопатией выявлены признаки

персистирующего отёка с деструкцией миелина и спонгиозом, повреждения эпендимы с субэпендимальным отёком и облитерацией перивентрикулярных вен, указывающих на нарушения вено- и ликворциркуляции [9]. Позже за рубежом облитерация вен (венозный коллапоз) и отёк головного мозга также были признаны характерными проявлениями ЦМА [20, 21], а гипотеза ранней дисфункции эндотелия с высокой проницаемостью ГЭБ в последние годы все чаще обсуждается в качестве одного из основных в иницировании и поддержании ЦМА [3, 22].

Данные о роли вено- и ликворотока при ЦМА немногочисленны. В нашей стране с помощью ультразвуковых методов исследования было показано нарушение веноциркуляции у больных с гипертензивной энцефалопатией [23, 24]. Вено- и ликвороток при КР, дифференцированных как соответствующие патологии мелких сосудов [25], а также при ЦМА, диагностированной по критериям ее МРТ-диагностики [3], не изучены. Интерес представляют результаты исследований роли нарушений крово- и ликворотока в развитии лейкоареоза (гиперинтенсивности белого вещества)² методом фазово-контрастной МРТ, позволяющей одновременно количественно оценивать артериальный, венозный кровоток и ликвороток, синхронизированные с сердечным циклом. Гиперинтенсивность белого вещества является основным МРТ-признаком ЦМА, ассоциированным с КР [26]. Она также выявляется при других заболеваниях нервной системы, характеризующихся КР, — БА и нормотензивной гидроцефалии. G.A. Bateman и соавт. [27–29], изучая кровоток и ликвороток у пациентов с БА, сосудистой деменцией (не дифференцируемой по патогенезу) и нормотензивной гидроцефалией, сделали заключение о ведущем значении в развитии лейкоареоза повышения пульсации артерий, ликвора, венозных синусов и кортикальных вен, нарушающих виндкессел-эффект³

² — В стандартах МРТ-диагностики ЦМА (STRIVE, 2013) термин «лейкоареоз» заменен на «гиперинтенсивность белого вещества».

³ — Виндкессел-эффект (нем. windkessel-effekt — воздухоборник, воздушная камера) — механизм обеспечения непрерывной перфузии мозга благодаря возможности эластических артерий и корковых вен депонировать часть крови в систолу.

¹ — В России входит в более широкое понятие «дисциркуляторная энцефалопатия».

и изменяющих направленность пульсовой волны в глубокие зоны мозга с его повреждением («энцефалопатия пульсовой волны»). М.С. Ненгу-Feugeas и соавт. [30, 31] на группе больных с БА показали приоритетность в формировании лейкоареоза затруднений венозного и ликворного оттока из полости черепа («резистивная пульсовая энцефалопатия»). Актуальность изучения кровотока и ликворотока у пациентов с КР при ЦМА резко возросла после описания глимфатического пути очистки мозга от биологических шлаков [32]. Установлено, что пульсация артерий обеспечивает конвективный ток цереброспинальной жидкости от периваскулярных пространств через интерстиций к периваскулярным пространствам и далее к шейным лимфатическим узлам. Показано значение нарушений данного механизма с блокированием периваскулярных пространств β -амилоидом в иницировании БА [32–35]. Учитывая высокую коморбидность ЦМА с БА [2], нельзя исключить значение данного механизма в развитии смешанных деменций, как и роль нарастающего в данных условиях дисбаланса кровотока и ликворотока в прогрессировании КР при ЦМА.

Цель исследования: изучить роль артериального, венозного кровотока и ликворотока и их взаимоотношения в развитии КР у пациентов с ЦМА.

Материалы и методы

Отбор пациентов. В исследование включено 96 пациентов (32 мужчины и 64 женщины, 45–70 лет; средний возраст $60,6 \pm 6,3$ года) с ЦМА, диагностированной в соответствии с МРТ-критериями STRIVE [3]. Всем пациентам проводилась МРТ в отделении лучевой диагностики ФГБНУ НЦН с января 2016 г. по декабрь 2017 г. в связи с когнитивными жалобами. Критерии проведения исследования указаны в работе [36]. Группу контроля составили 23 здоровых добровольца (8 мужчин и 15 женщин, средний возраст 58 ± 6 лет), сопоставимых по возрасту, полу и уровню образования, без МРТ-признаков поражения головного мозга и когнитивных жалоб. Всем больным проводились общее, неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценка независимости в повседневной жизни и МРТ головного мозга. Исследование и его протокол были одобрены Этическим комитетом ФГБНУ НЦН, все больные подписали согласие на участие в исследовании.

При *неврологическом обследовании* оценивали нарушения походки, не связанные с гемипарезом, наличие гемипареза, нарушение функции тазовых органов.

Нейропсихологическое обследование включало определение тяжести КР по общему когнитивному уровню (по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, MoCA) [37] при учете независимости в повседневной жизни (DSM-5) [38]. В соответствии с результатами больные были разделены на 3 группы: 1-я группа — деменция ($MoCA < 26$, утрата независимости в повседневной жизни); 2-я группа — умеренные КР ($MoCA < 26$, независимость в повседневной жизни); 3-я — субъективные КР ($MoCA \geq 26$, когнитивные жалобы) [37]. У всех участников исследования оценивали тяжесть нарушений управляющих функций мозга (УФМ, дисрегуляторные нарушения) по результатам Trail Making Test B-A (ТМТ В-А) [39] и памяти по тесту «Заучивание 10 слов» в отсроченном воспроизведении (мнестические нарушения) [40]. Тяжесть нарушений УФМ и памяти в соответствии с критериями Международной ассоциации

сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств VASCOG оценивали в отклонениях (в σ) от результатов группы контроля: $1-2 \sigma$ — умеренные, $>2 \sigma$ — выраженные нарушения когнитивных функций [25].

МРТ-исследование головного мозга проводили на магнитно-резонансном томографе «Siemens MAGNETOM Verio» с магнитной индукцией 3 Тл. Стандартная МРТ включала режимы, необходимые для оценки МРТ-признаков ЦМА в соответствии с критериями SRTIVE [3]: T2-взвешенные изображения (ВИ), T1-ВИ, FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging), DWI (Diffusion-Weighted Imaging), SWI (Susceptibility Weighted Imaging). Изображения анализировали в программе для работы с медицинскими изображениями «RadiAnt DICOM Viewer, v. 3.0.2».

Для оценки кровотока и ликворотока на различных уровнях применяли метод фазово-контрастной МРТ (рис. 1). Данные собирали синхронно с сердечным циклом с использованием датчика периферического пульса. Сердечный цикл охватывался за 32 кадра. Параметры сканирования: TR=28,7 мс, TE=8 мс, толщина среза 5,0 мм, поле обзора 101×135 мм, матрица 256×192 пикселей, число возбуждений 1, скорость кодирования для ликворотока 5–20 см/с, для кровотока — 60–80 см/с. Плоскость среза была ориентирована строго перпендикулярно направлению кровотока во внутренних сонных и позвоночных артериях, а также во внутренних яремных венах на шейном уровне (уровень С2–С3 позвонков), направлению ликворотока на уровне водопровода мозга, а также перпендикулярно кровотоку в прямом и верхнем сагитальном синусах. Время исследования зависело от частоты сердечных сокращений пациента и варьировало от 15 до 20 мин. Изображения обрабатывали с помощью программы «Bio Flow Image, v. 04.12.16». Программа использует быстрый и воспроизводимый полуавтоматический метод сегментации ликворотока или кровотока в зоне интереса с возможностью их последующей количественной оценки.

Рассчитывали:

- общий церебральный артериальный кровоток во внутренних сонных и позвоночных артериях;
- кровоток во внутренних яремных венах;
- кровоток по верхнему сагитальному синусу;
- кровоток по прямому синусу;
- ударный объем ликвора на уровне водопровода;
- индекс артериальной пульсации (Pi), характеризующий жесткость стенки, по формуле: $Pi = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}$, где V_{mean} — среднее значение кровотока в течение сердечного цикла, V_{max} , V_{min} — максимальное и минимальное значение кровотока соответственно;
- индекс интракраниального комплаенса (ICC) по формуле: $ICC^4 = \text{ударный объем ликвора (мм}^3\text{/с)}^3 \text{ на уровне водопровода мозга/артериальный пульсовый объем (мм}^3\text{/с)}$, где артериальный пульсовый объем — площадь под кривой артериального кровотока выше среднего значения кровотока в течение всего сердечного цикла;
- площадь водопровода мозга.

Методом повоксельной морфометрии в предварительно отсегментированных на вещество головного мозга и ликвор T1-MPR изображениях головного мозга пациентов (пакет программ «SPM12») проводили полуавтоматический расчет объема боковых желудочков (программа «ITK-SNAP»).

⁴ — Повышение ICC отражает снижение интракраниального комплаенса

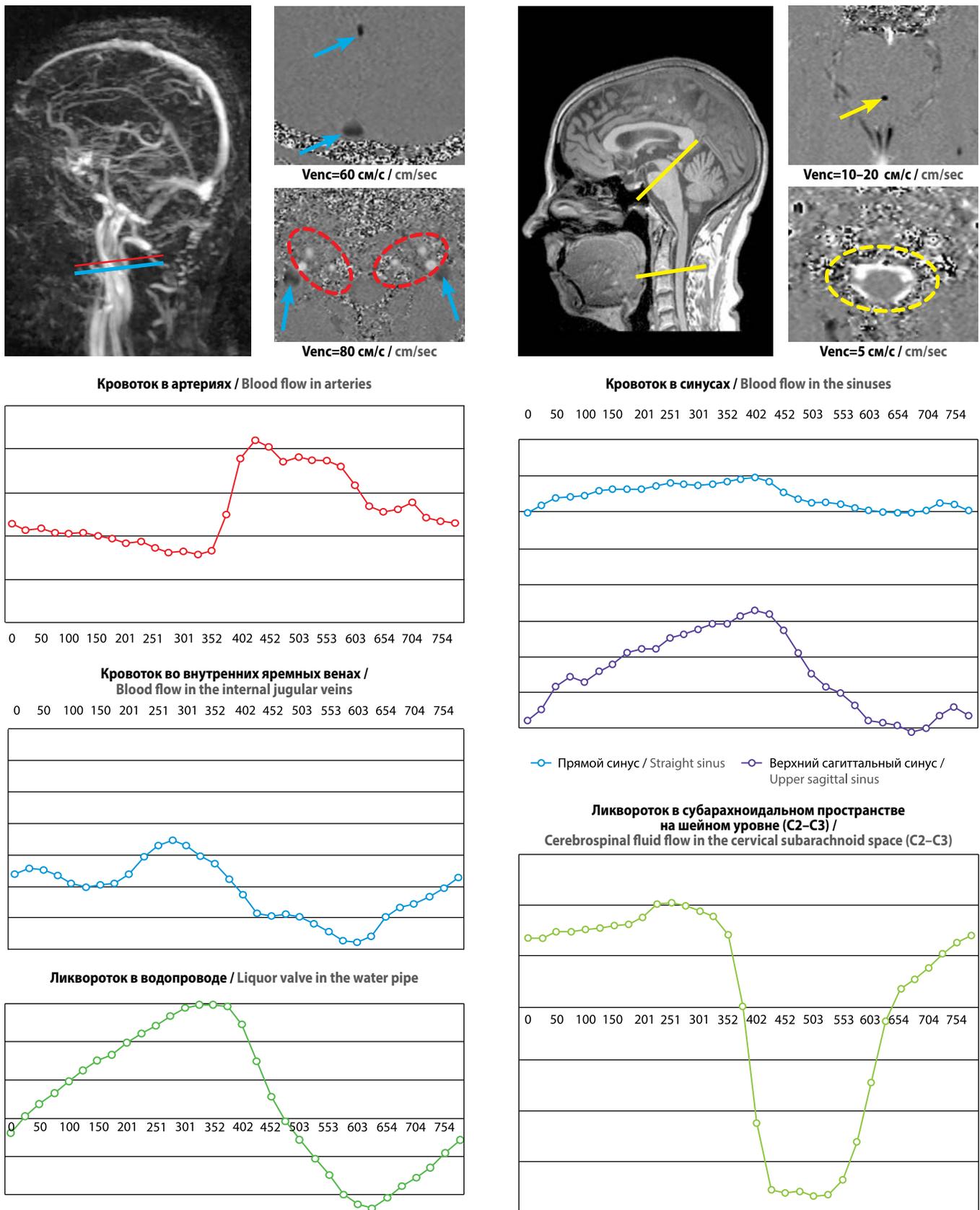


Рис. 1. Алгоритм ФК-МРТ исследования: выбор уровня и зоны интереса, построения кривых кровотока и ликворотока

Fig. 1. Algorithm of phase contrast MRI studies: the choice of the level and area of interest, the construction of curves of blood flow and liquor flow

Таблица 1. Характеристика 96 обследованных пациентов с ЦМА

Table 1. Characteristics of the examined patients with CMA

Показатель / Indicator	Пациенты / Patients	
	абс. / abs.	%
Возраст, годы / Age, years	60,6±6,3	
Пол: / Gender:		
мужчины / male	32	33
женщины / female	64	67
АГ: / Arterial hypertension:	82	85,4
1-й степени / grade I	9	9,4
2-й степени / grade II	20	20,8
3-й степени / grade III	53	55,2
Стадия гиперинтенсивности белого вещества: / Stage of white matter hyperintensity:	96	100
Fazekas 1	26	27,1
Fazekas 2	31	32,3
Fazekas 3	39	40,6
Лакуны в подкорковых структурах: / Lacunes in subcortical structures:	32	33,3
<5	11	11,5
5–10	9	9,4
>10	12	12,5
Лакуны в белом веществе полушарий мозга: / Lacunes in the white matter of the cerebral hemispheres:	42	43,8
<5	16	16,7
5–10	9	9,4
>10	17	17,7
Микрокровоизлияния в подкорковых структурах: / Microbleeds in the subcortical structures:	28	29,2
<5	12	12,5
5–10	5	5,2
>10	11	11,5
Микрокровоизлияния в белом веществе: / Microbleeds in the white matter:	28	29,2
<5	13	13,5
5–10	4	4,2
>10	11	11,5
Периваскулярные пространства: / Perivascular spaces:		
в проекции подкорковых структур (>3 мм) / in the subcortical structures (>3 mm)	26	27,1
в семиовальных центрах (>2 мм) / in the semioval centres (>2 mm)	41	42,7
Наружная атрофия: / External atrophy:	57	59,4
слабая / weak	51	53,1
умеренная / moderate	6	6,3
выраженная / severe	0	0
Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом: / Walking disturbances not associated with hemiparesis:	51	53,1
легкие / mild	26	27,1
умеренные / moderate	11	11,5
выраженные / severe	12	12,5
грубые / gross	2	2,1
Гемипарезы / Hemipareses	8	8,3
Тазовые нарушения: / Pelvic disorders:	35	36,5
учащение мочеиспускание / frequent urination	20	20,8
недержание мочи / urinary incontinence	15	15,6
КР: / Cognitive disturbances:	96	100
субъективные / subjective	35	36,5
умеренные / moderate	46	47,9
деменция / dementia	15	15,6
Нарушения УФМ: / Uroflowmetry disturbances:	51	53,1
умеренные / moderate	19	19,8
выраженные / severe	32	33,4
Нарушения памяти: / Memory disturbances:	47	49
умеренные / moderate	24	25,0
выраженные / severe	23	23,9

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS 23.0 и R 3.4.3. Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных — среднее и стандартное отклонение, для количественных переменных распределение которых не соответствовало нормальному, — медиана, 1-й и 3-й квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Количественные показатели сравнивали одномерным дисперсионным анализом с последующим попарным сравнением (между уровнями группирующей переменной) с поправкой по методу наименьшей значимой разницы. Корреляции между отдельными количественными переменными оценивали по методу Пирсона с оценкой значимости корреляции.

Результаты

У большинства обследованных пациентов с ЦМА диагностирована АГ разной степени выраженности (табл. 1). МРТ-признаки ЦМА включали гиперинтенсивность белого вещества, лакуны и микрокровоизлияния в подкорковых структурах и в белом веществе, расширенные периваскулярные пространства в проекции подкорковых структур, в семиовальных центрах.

При однофакторном дисперсионном анализе ANOVA выявлены различия показателей церебрального кровотока и

Таблица 2. Значимость различий (p) показателей кровотока и ликворотока между группами контроля и пациентов с разной тяжестью КР и нарушений когнитивных функций

Table 2. The statistical significance of differences (p) in blood flow and CSF flow between the control groups and patients with varying degree of cognitive disorder and cognitive impairment

Показатель / Indicator	Тяжесть КР / Cognitive impairment severity	Тест «Заучивание 10 слов», отсроченное воспроизведение / 10 words test	Тест TMT B-A / TMT B-A test
Общий церебральный артериальный кровоток во внутренних сонных и позвоночных артериях, мл/мин / Total cerebral arterial blood flow in the internal carotid and vertebral arteries, ml/min	0,032	0,172	0,003
Индекс артериальной пульсации / Arterial pulsation index	0,001	0,026	0,001
Объемный кровоток во внутренних яремных венах, мл/мин / Volumetric blood flow in the internal jugular veins, ml/min	0,384	0,305	0,098
Кровоток по прямому синусу, мл/мин / Straight sinus blood flow, ml/min	0,148	0,061	0,001
Кровоток по верхнему сагитальному синусу, мл/мин / Superior sagittal sinus blood flow, ml/min	0,202	0,099	0,009
Ударный объем ликвора на уровне водопровода, мм ³ /с / Aqueductal CSF stroke volume, mm ³ /sec	0,001	0,002	0,115
Индекс интракраниального комплаенса / Intracranial compliance index	0,001	0,001	0,051
cervLF	0,676	0,751	0,097

Примечание. Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

Note. ANOVA univariate dispersion analysis.

ликворотока, нарушений УФМ и памяти между группами контроля и пациентов с разной тяжестью КР (табл. 2).

В отношении показателей со статистически значимыми различиями были проведены апостериорные попарные сравнения средних с поправкой по методу наименьшей значимой разницы (рис. 2). Артериальный кровоток у пациентов с КР разной тяжести не имел статистически значимых отличий от контроля, выявлены только значимые отличия группы с субъективными КР от групп с умеренными КР и деменцией. Индекс пульсации артерий был статистически значимо выше при деменции по сравнению с группой контроля и с субъективными КР, а при умеренных КР — по сравнению с субъективными КР. Ударный объем ликвора и индекс интракраниального комплаенса нарастали с увеличением тяжести КР и были статистически значимо выше у больных с деменцией по сравнению с остальными группами.

Результаты сравнительного анализа показателей кровотока и ликворотока у пациентов с разной степенью тяжести нарушений УФМ представлены на рис. 3, с разной степенью тяжести нарушений памяти — на рис. 4.

С помощью корреляционного анализа по методу Пирсона установлены статистически значимые корреляции разной степени выраженности исследованных показателей кровотока и ликворотока (таблица 3). Индекс артериальной пульсации имел статистически значимые корреляции со всеми исследованными показателями — обратную с артериальным и венозным кровотоком при разных уровнях оценки, прямую — с ударным объемом ликвора. Показате-

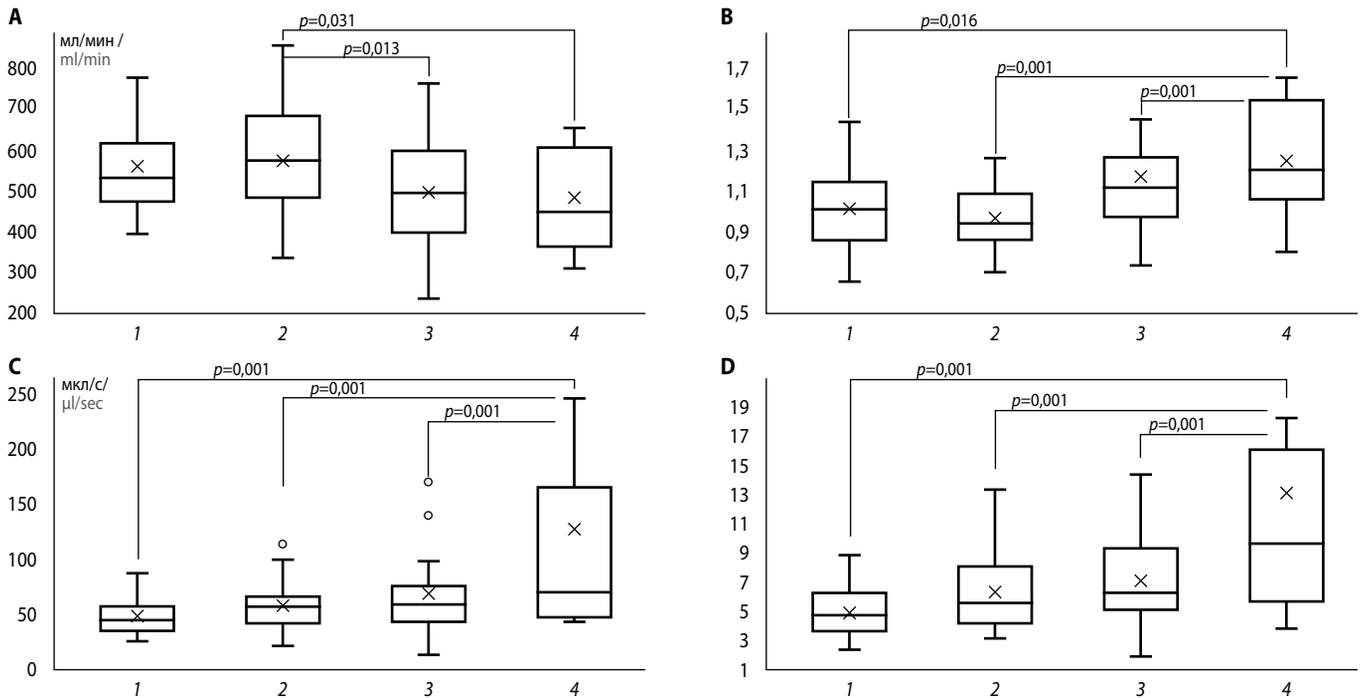


Рис. 2. Сравнительный анализ артериального кровотока (А), индекса артериальной пульсации (В), ударного объема ликвора (С), индекса интракраниального COMPLAENS (D) в группах больных с КР разной тяжести и в контроле.
1 — контроль; 2 — субъективные КР; 3 — умеренные КР; 4 — деменция

Fig. 2. Comparative analysis of arterial blood flow (A), arterial pulsation index (B), CSF stroke volume (C) and intracranial compliance index (D) in groups of patients with varying degree of cognitive disturbance and in controls.

1 — control; 2 — subjective cognitive disturbance; 3 — moderate cognitive disturbance; 4 — dementia

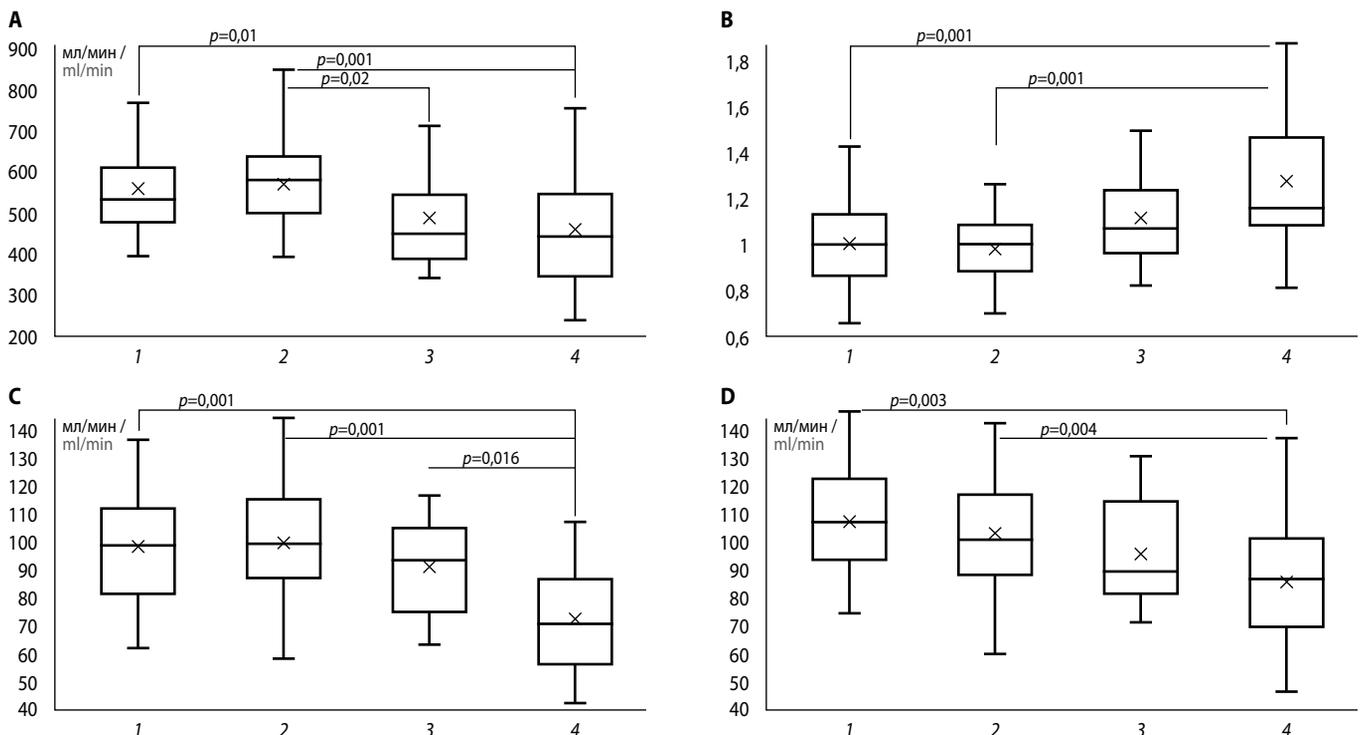


Рис. 3. Сравнительный анализ артериального кровотока (А), индекса артериальной пульсации (В), кровотока в прямом синусе (С), кровотока в верхнем сагитальном синусе (D) в группах больных с нарушениями УФМ разной тяжести и в контроле.
1 — контроль; 2 — нет нарушений; 3 — умеренные нарушения; 4 — выраженные нарушения

Fig. 3. Comparative analysis of arterial blood flow (A), arterial pulsation index (B), straight sinus blood flow (C) and superior sagittal sinus blood flow (D) in groups of patients with varying degree of uroflowmetry disturbances and in controls.

1 — control; 2 — no disturbances; 3 — moderate disturbances; 4 — severe disturbances

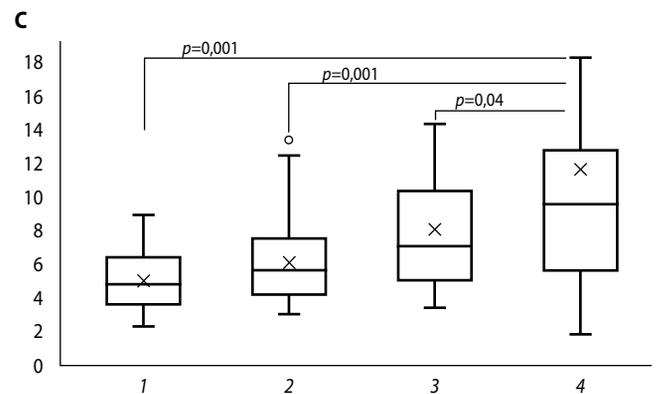
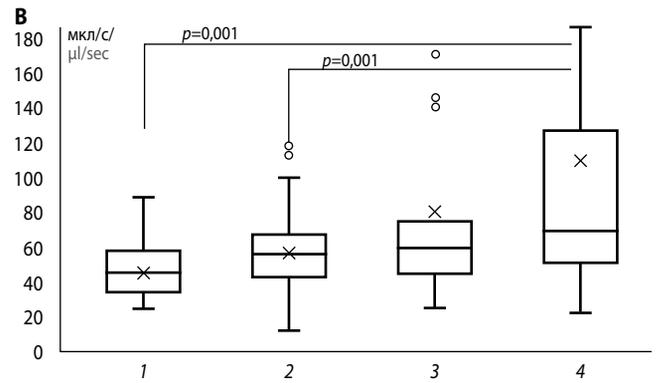
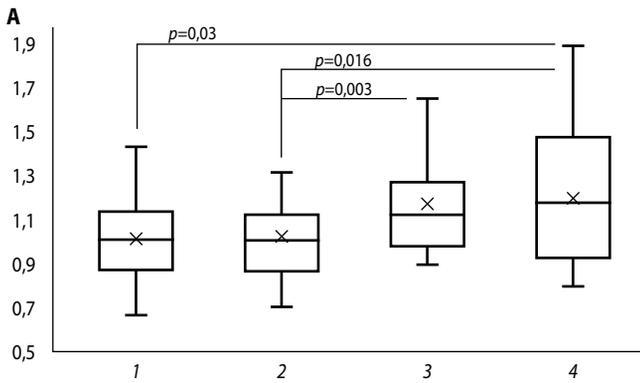


Рис. 4. Сравнительный анализ индекса артериальной пульсации (А), ударного объема ликвора (В), индекса интракраниального комплаенса (С) между группами больных с разной тяжестью нарушений памяти и контролем.

1 – контроль; 2 – нет нарушений; 3 – умеренные нарушения; 4 – выраженные нарушения

Fig. 4. Comparative analysis of arterial pulsation index (A), CSF stroke volume (B) and intracranial compliance index (C) between groups of patients with varying degree of memory impairment and controls.

1 – control; 2 – no disturbances; 3 – moderate disturbances; 4 – severe disturbances

Таблица 3. Взаимосвязь показателей кровотока и ликворотока

Table 3. Correlation between blood flow and CSF flow

Показатель / Parameter	Индекс интракраниального комплаенса / Intracranial compliance index	Ударный объем ликвора / CSF stroke volume	Индекс артериальной пульсации / Arterial pulsation index	Кровоток по верхнему сагитальному синусу / Superior sagittal sinus blood flow	Кровоток по прямому синусу / Straight sinus blood flow	Объемный кровоток во внутренних яремных венах / Volumetric blood flow in the internal jugular veins
Общий церебральный артериальный кровоток во внутренних сонных и позвоночных артериях / Total cerebral arterial blood flow in the internal carotid and vertebral arteries	-0,258*	-0,07	-0,558*	0,544*	0,512*	0,434*
Объемный кровоток во внутренних яремных венах / Volumetric blood flow in the internal jugular veins	-0,071	0,042	-0,265*	0,502*	0,374*	
Кровоток по прямому синусу / Straight sinus blood flow	-0,179	-0,122	-0,458*	0,694*		
Кровоток по верхнему сагитальному синусу / Superior sagittal sinus blood flow	-0,161	-0,050	-0,347*			
Индекс артериальной пульсации / Arterial pulsation index	0,193	0,220*				
Ударный объем ликвора / CSF stroke volume	0,911*					

Примечание. * $p < 0,05$ (корреляционный анализ по методу Пирсона).

Note. * $p < 0.05$ (Pearson's correlation coefficient).

ли венозного кровотока имели взаимосвязь между собой и с артериальным кровотоком. Ударный объем ликвора был взаимосвязан с индексом интракраниального комплаенса.

Корреляционный анализ по методу Пирсона позволил также установить статистически значимые корреляции ударного объема ликвора с площадью водопровода ($r=0,69$, $p<0,05$) и объемом боковых желудочков ($r=0,56$, $p<0,05$).

Обсуждение

Проведенное исследование по уточнению роли нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока и их взаимоотношений в развитии КР у больных с ЦМА основано на диагностировании ЦМА в соответствии с международными стандартами диагностики ЦМА при старении и дегенерации STRIVE (2013) и на использовании метода фазово-контрастной МРТ, позволяющего оценивать одновременно кровотоки и ликворотоки, синхронизированные с фазами сердечного цикла. В исследовании установлена взаимосвязанность изменений артериального, венозного кровотока и ликворотока, что позволило нам использовать доктрину Монро–Келли для объяснения патогенетической значимости нарушений кровотока и ликворотока и их нарушенных взаимоотношений в развитии КР при ЦМА. Ранее исследователи использовали данную доктрину для обоснования гипотезы связи церебральной атрофии/гидроцефалии с нарушением взаимодействия кровотока и ликворотока [41].

Согласно доктрине Монро–Келли, постоянство внутричерепного давления в неспособном изменять свои размеры черепе определяется постоянными адаптивными изменениями объема трёх гидросред: артериальной и венозной крови, ликвора. Мгновенный приток артериальной крови в мозг в систолу приводит к транзиторному повышению внутричерепного давления, что незамедлительно компенсируется последовательно оттоком ликвора из субарахноидальных пространств в цервикальный дуральный мешок, снижением давления в субарахноидальных пространствах головного мозга с венозным оттоком через кортикальные вены и дуральные синусы из полости черепа, далее — выходом ликвора из желудочков мозга. В диастолу те же события происходят в обратной последовательности [42–45]. Биологическое значение баланса гидросред, описываемого доктриной Монро–Келли, — обеспечение непрерывного и непрерывного потока крови через капиллярное русло мозга, т.е. перфузии [46, 47]. Механизм обеспечения получил названия виндкессел-эффекта и связан со способностью к растяжению (податливости) гидросреды при повышении в ней давления вследствие увеличения объема. Резерв податливости мозга и его гидросред обозначается интракраниальным комплаенсом. Он обеспечивается в систолу в основном упруго-эластическими свойствами аорты и крупных артерий, а в диастолу — кортикальных вен [29, 46–49].

Дизайн исследования предполагал проведение последовательного сопоставления показателей артериального, венозного кровотока и ликворотока с результатами когнитивного обследования — тяжестью КР (по шкале MoCA и независимости в повседневной жизни), выраженностью нарушений памяти — мнестических нарушений (по тесту «Заучивание 10 слов», отсроченное воспроизведение) и УФМ — дисрегуляторных нарушений (по тесту TMT B-A).

Общими для деменции, выраженных мнестических и дисрегуляторных нарушений были повышение индекса артериальной пульсации, индекса интракраниального комплаенса, ударного объема ликвора в водопроводе мозга, тогда как для выраженных дисрегуляторных нарушений дополнительное значение имело снижение венозного и артериального кровотока. Поскольку при корреляционном анализе между показателями фазово-контрастной МРТ индекс артериальной пульсации единственный имел связи со всеми исследуемыми характеристиками кровотока и ликворотока, с большой долей вероятности можно утверждать, что среди установленных общих показателей для деменции, выраженных мнестических и дисрегуляторных нарушений ведущее значение в поражении мозга с развитием КР имело повышение артериальной пульсации, которая, в свою очередь, была определяющим в снижении интракраниального комплаенса (в исследовании — повышение индекса интракраниального комплаенса) и приводило к высокой пульсации ликвора на уровне водопровода мозга. Комплекс данных изменений свидетельствует о наличии при деменции, выраженных мнестических и дисрегуляторных нарушениях пульсирующего кровотока и сопряженных с ним нарушений перфузии мозга. Правомерность данного предположения определяется тем, что выход ликвора из инфратенториального субарахноидального пространства — первый и самый быстрый компенсаторный механизм амортизации артериального интракраниального притока крови в систолу [48], а высокая пульсация магистральных артерий, указывающая на снижение их эластических свойств, не возможна без поражения мелких сосудов у пациентов с ЦМА. Проведенные нейроморфологами ФГБНУ НЦН исследования в целом мозге и на всех участках сосудов при гипертонической энцефалопатии показали, что изменения в магистральных артериях головы (мышечно-эластические утолщения внутренней оболочки, склероз внутренней и средней оболочки с деструкцией, фрагментацией и обызвествлением эластических волокон вплоть до их полного отсутствия) являются лишь адаптивным процессом в ответ на деструктивно-репаративные изменения в мелких церебральных сосудах [9].

Тяжесть КР по общему когнитивному уровню и мнестических сложностей не имела статистически значимой связи со снижением общего артериального кровотока по сравнению с контролем. Полученные нами данные косвенно совпадают с заключением последнего метаанализа (2016 г.) о невозможности прогнозировать прогрессирование ЦМА по снижению артериального кровотока [18]. В то же время установлена связь выраженных дисрегуляторных нарушений со снижением общего артериального и венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах по сравнению с группами с умеренными дисрегуляторными нарушениями, пациентами, имеющими когнитивные жалобы без отклонений в УФМ, и группой контроля.

Дисрегуляторные расстройства являются ведущим проявлением синдрома КР у больных с ЦМА [25, 36, 50–52], и именно их наличие, наряду с распространенной гиперинтенсивностью белого вещества на МРТ (стадии Fazekas 2 и 3), определяется Международной ассоциацией сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств VASCOG (2014) в качестве диагностических критериев сосудистых КР, связанных с ЦМА [25]. Амнестические КР — основной диагностический признак БА [53] — являются нетипичным проявлением ЦМА [36, 54, 55], но могут наблюдаться в синдромокомплексе тяжелых КР [36, 56–58]. Одним

из объяснений последнего может быть коморбидность ЦМА и БА, которая, согласно морфологическим исследованиям, является наиболее общей причиной деменций у пожилых [2, 58, 59]. Снижение артериального и венозного кровотока при выраженных дисрегуляторных расстройствах согласуется с результатами морфологических исследований, указывающих на стенозирующе-окклюзирующее поражение интрацеребральных сосудов как причину диффузно-очаговых изменений головного мозга [9, 20, 21, 60, 61]. В этом случае отсутствие связи тяжести КР и мнестических нарушений при ЦМА со снижением кровотока может быть объяснено большей чувствительностью и специфичностью оценки УФМ для характеристики тяжести КР при ЦМА. Шкала MoCA включает тесты для разных КФ, большинство из которых связаны с работой разных отделов коры, а тест «Заучивание 10 слов» отсроченное воспроизведение ориентирован на оценку кратковременной памяти и функцию преимущественно лобных отделов левого полушария. При ЦМА кора является относительно сохранной, тогда как диффузно-очаговое поражение белого вещества приводит к разобщению структурных связей головного мозга, что и рассматривается как причина КР при ЦМА [6–8, 62, 63]. Выраженные дисрегуляторные нарушения — основное клиническое проявление ЦМА — показали связь не только со снижением артериального кровотока, но и со снижением венозного кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах. Хотя показатели артериального и венозного кровотока были взаимосвязаны, значения корреляций указывали на их многозвеньевую опосредованность.

Сходные с нашими данные о роли нарушений кровотока и ликворотока в развитии выраженных дисрегуляторных нарушений за исключением отсутствия снижения артериального кровотока были получены группой исследователей под руководством G.A. Bateman (2002–2008). Серия их работ была посвящена изучению роли нарушений кровотока и ликворотока в формировании лейкоареоза при деменциях различного генеза. Авторами было установлено, что при сосудистой деменции с умеренным лейкоареозом (без уточнения причины) по сравнению с больными с деменцией без лейкоареоза отмечается увеличение индекса пульсации артерий, ликвора, сагиттального и прямого синусов, кортикальных вен и водопровода мозга [27–29]. Отмечено также снижение кровотока в синусах, обусловленное повышением в нём давления [29]. Для обозначения повреждения ткани мозга в результате изменений артериальной и венозной пульсации авторами был предложен термин «энцефалопатия пульсовой волны» [27]. Следует отметить, что еще в начале 1990-х гг. F. Fazekas и соавт. [64] указывали на способность жёстких артерий распространять пульсовую волну вглубь мозга на мелкие артерии и вены с рассеиванием энергии в тканях мозга и их повреждением, что было обозначено как «эффект гидравлического удара». Недавно было показано, что повышение индекса артериальной пульсации, ассоциированного с «гидравлическими ударами», создает условия для вторичного повреждения эндотелия, ГЭБ, олигодендроцитов, что, в свою очередь, приводит к микроструктурным изменениям белого вещества [65]. Эффект распространения энергии пульсовой волны на глубокие вены мозга считается одной из при-

чин ремоделирования вен (венозного коллагеноза) и снижения их упругости [29]. Среди возможных механизмов, приводящих к снижению кровотока в венозных синусах, рассматривается низкая сопряжённость между венозным оттоком по дуральным синусам и ликворотоком, которая может наступать и при нормальной артериальной пульсации [30–31], что в первую очередь зависит от изменения венозного давления, изменяющих градиент всасывания ликвора [66].

Установленное у пациентов с выраженными дисрегуляторными нарушениями снижение кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах, указывающее на повышение в них давления, позволяет предполагать, с одной стороны, развитие венозного застоя с трансудацией плазмы, что, учитывая особенности ангиоархитектоники и повышения индекса артериальной пульсации, должно происходить в глубоких отделах мозга. С другой стороны, можно предположить ухудшение всасывания ликвора из-за изменения градиента давления, что потенциально увеличивает внутричерепное давление и ударный объем ликвора в систолу и диастолу. Последнее предполагает увеличение давления в водопроводе мозга и боковых желудочках и именно этим, главным образом, можно объяснить корреляции ударного объема ликвора с площадью водопровода и объема боковых желудочков. Таким образом, при выраженных дисрегуляторных нарушениях в развёрнутой стадии ЦМА имеются нарушения венооттока из полушарий и увеличение ударного объема ликвора с пульсирующим давлением на стенки боковых и, вероятно, третьего желудочков и водопровода, что создает условия для повреждения структур мозга, окружающих боковые желудочки и водопровод (глубоких отделов полушарий мозга, промежуточного мозга и верхних отделов ствола). Очевидно, что в данных условиях наряду с трансудацией ликвора — признанным механизмом повреждения с формированием гиперинтенсивности белого вещества, не менее актуальным может быть повреждение микроструктуры описанных структур. Среди них наиболее актуальным для развития дисрегуляторных нарушений представляется повреждение длинных проводников мозга перивентрикулярного расположения (мозолистого тела и поясной извилины, обеспечивающих интегративную составляющую УФМ), а также промежуточного мозга и проводников ствола (бугорно-подбугорных структур и ретикулярной формации), связанных с регуляцией общей и психической активности мозга, памяти, внимания, энергетического и информационного обеспечения динамичного протекания УФМ, мотиваций и эмоций.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на патогенетическую значимость в повреждении мозга и развитии КР при ЦМА нарушений гидродинамических процессов. Уточнение связи данного механизма с развитием определенных МРТ-признаков ЦМА и формированием клинического профиля может стать основой принципиально новых подходов в ведении пациентов с ЦМА и оценке эффективности проводимого лечения.

*Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496. PMID: 21778438.
- Deramcourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78: 1043–1050. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f. PMID: 22377814.
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200.
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. PMID: 28735855.
- Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 36–43. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000513. PMID: 29084064.
- Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Гулевская Т.С. Когнитивные нарушения и деменция при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии в пожилом и старческом возрасте. *Клиническая геронтология* 1996; 1: 22–26.
- Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал* 2001; 6(3): 10–19.
- O'Sullivan M., Jones D.K., Summers P.E. et al. Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 2001. 57: 632–638. DOI: 10.1212/WNL.57.4.632. PMID: 11524471.
- Гулевская Т.С. Патология белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертензии с нарушениями мозгового кровообращения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994.
- Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1–15. PMID: 5708546.
- Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Артериальная гипертензия и патология белого вещества головного мозга. *Архив патологии* 1992; 2: 53–59.
- Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 2009. 296 с.
- Ibayashi S., Nagao T., Kuwabara Y. et al. Mechanism for decreased cortical oxygen metabolism in patients with leukoariosis: Is disconnection the answer? *Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 22–26. DOI: 10.1016/S1052-3057(00)19327-9.
- Машин В.В. Гипертензивная энцефалопатия: клинические проявления и церебральная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
- Гераскина Л.А., Шарыпова Т.Н., Машин В.В. и др. Кровоснабжение головного мозга при гипертензивной энцефалопатии и хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; (5): 28–32.
- ten Dam V.H., van den Heuvel D.M., de Craen A.J. et al. Decline in total cerebral blood flow is linked with increase in periventricular but not deep white matter hyperintensities. *Radiology*; 2007; 243: 198–203. DOI: 10.1148/radiol.2431052111. PMID: 17329688.
- van der Veen P.H., Muller M., Vincken K.L. et al. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: the second manifestations of arterial disease — magnetic resonance study. *Stroke* 2015; 46: 1233–1238. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008030. PMID: 25804924.
- Shi Y., Thrippleton M.J., Makin S.D. et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 1653–1667. DOI: 10.1177/0271678X16662891. PMID: 27496552.
- Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертензивная энцефалопатия. М., 1987.
- Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R., Anderson R.L. Periventricular venous collagenosis: association with leukoariosis. *Radiology* 1995. 194: 469–76. DOI: 10.1148/radiology.194.2.7824728. PMID: 7824728.
- Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R. et al. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoariosis. *J Neurol Sci* 2002; 203–204: 159–163. PMID: 12417376.
- Shim Y.S., Yang D.W., Roe C.M. et al. Pathological correlates of white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 39: 92–104. DOI: 10.1159/000366411. PMID: 25401390.
- Машин В.В., Белова Л.А., Кадыков А.С. Венозная дисциркуляция головного мозга при гипертензивной энцефалопатии. *Неврологический вестник* 2005; (2–3): 17–21.
- Белова Л.А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинико-патогенетических вариантов гипертензивной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; (6): 8–12.
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 206–218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034. PMID: 24632990.
- Pantoni L., Fierini F., Poggesi A.; LADIS Study Group. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15 Suppl 1: 10–6. DOI: 10.1111/ggi.12665. PMID: 26671152.

References

- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496. PMID: 21778438.
- Deramcourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78: 1043–1050. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f. PMID: 22377814.
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200.
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. PMID: 28735855.
- Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 36–43. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000513. PMID: 29084064.
- Kalashnikova L.A., Kadykov A.S., Gulevskaya T.S. [Cognitive impairment and dementia in subcortical arteriosclerotic encephalopathy in elderly and senile adults.] *Klinicheskaya gerontologiya* 1996; 1: 22–26. (In Russ.)
- Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. [Comparison of clinical and MRI data with discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment]. *Neurologicheskiy zhurnal* 2001; 6(3): 10–19. (In Russ.)
- O'Sullivan M., Jones D.K., Summers P.E. et al. Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 2001. 57: 632–638. DOI: 10.1212/WNL.57.4.632. PMID: 11524471.
- Gulevskaya T.S. [Pathology of the white matter of the cerebral hemispheres in arterial hypertension with cerebral circulation disorders: med. sci. diss.]. Moscow, 1994. (In Russ.)
- Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1–15. PMID: 5708546.
- Gulevskaya T.S., Lyudkovskaya I.G. [Arterial hypertension and white matter pathology]. *Arkhiv patologii* 1992; (2): 53–59. (In Russ.)
- Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. [Pathology of stroke in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow, 2009. 296 p. (In Russ.)
- Ibayashi S., Nagao T., Kuwabara Y. et al. Mechanism for decreased cortical oxygen metabolism in patients with leukoariosis: Is disconnection the answer? *Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 22–26. DOI: 10.1016/S1052-3057(00)19327-9.
- Mashin V.V. [Hypertensive encephalopathy: clinical manifestations and cerebral hemodynamics in patients with chronic heart failure: med. sci. diss.]. Moscow, 2004. (In Russ.)
- Geraskina L.A., Sharypova T.N., Mashin V.V. et al. [Blood supply of the brain in hypertensive encephalopathy and chronic heart failure]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009. 8 (5): 28–32. (In Russ.)
- ten Dam V.H., van den Heuvel D.M., de Craen A.J. et al. Decline in total cerebral blood flow is linked with increase in periventricular but not deep white matter hyperintensities. *Radiology*; 2007; 243: 198–203. DOI: 10.1148/radiol.2431052111. PMID: 17329688.
- van der Veen P.H., Muller M., Vincken K.L. et al. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: the second manifestations of arterial disease — magnetic resonance study. *Stroke* 2015; 46: 1233–1238. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008030. PMID: 25804924.
- Shi Y., Wardlaw J. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol* 2016. 2: 83–92. DOI: 10.1136/svn-2016-000035. PMID: 28959468.
- Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. [Hypertensive encephalopathy]. Moscow, 1987. (In Russ.)
- Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R., Anderson R.L. Periventricular venous collagenosis: association with leukoariosis. *Radiology* 1995. 194: 469–76. DOI: 10.1148/radiology.194.2.7824728. PMID: 7824728.
- Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R. et al. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoariosis. *J Neurol Sci* 2002; 203–204: 159–163. PMID: 12417376.
- Shim Y.S., Yang D.W., Roe C.M. et al. Pathological correlates of white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 39: 92–104. DOI: 10.1159/000366411. PMID: 25401390.
- Mashin V.V., Belova L.A., Kadykov A.S. [Venous discirculation of the brain in hypertensive encephalopathy]. *Neurologicheskiy vestnik* 2005. (3–4): 17–21. (In Russ.)
- Belova L.A. [The role of arteriovenous relationships in the formation of clinical and pathogenetic variants of hypertensive encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2012; (6): 8–12. (In Russ.)
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 206–218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034. PMID: 24632990.
- Pantoni L., Fierini F., Poggesi A.; LADIS Study Group. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15 Suppl 1: 10–6. DOI: 10.1111/ggi.12665. PMID: 26671152.

27. Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2002; 44: 740–748. DOI: 10.1007/s00234-002-0812-0. PMID: 12221445.
28. Bateman G.A. Pulse wave encephalopathy: a spectrum hypothesis incorporating Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus. *Med Hypotheses* 2004; 62: 182–187. DOI: 10.1016/S0306-9877(03)00330-X. PMID: 14962623.
29. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology* 2008; 50: 491–497. DOI: 10.1007/s00234-008-0374-x. PMID: 18379767.
30. Henry-Feugeas M.C., De Marco G., Idy-Peretti I. et al. Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three-dimensional MRI. *Magn Reson Imaging* 2005; 23: 929–37. DOI: 10.1016/j.mri.2005.09.002. PMID: 16310108.
31. Henry-Feugeas M.C., Roy C., Baron G., Schouman-Claeys E. Leukoaraiosis and pulse-wave encephalopathy: observations with phase contrast MRI in mild cognitive impairment. *J Neuroradiol* 2009; 36: 212–218. DOI: 10.1016/j.neurad.2009.01.003. PMID: 19250677.
32. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med* 2012; 4: 1–11. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
33. Iliff J.J., Wang M., Zeppenfeld D.M. et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF–interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci* 2013; 33: 18190–18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013. PMID: 24227727.
34. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 723–738. DOI: 10.1038/nrn3114. PMID: 22048062.
35. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I., Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond.)* 2017; 131: 2257–2274. DOI: 10.1042/CS20160381. PMID: 28798076.
36. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. и др. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; (4): 5–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1.
37. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 4: 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
38. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Arlington, 2013. 970 p. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.
39. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. et al. *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York, 2004.
40. Лурья А.Р. *Высшие корковые функции человека*. М., 1969.
41. El Sankari S., Gondry-Jouet C., Fichten A. et al. Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8: 12. DOI: 10.1186/2045-8118-8-12. PMID: 21349149.
42. Balédent O., Henry-Feugeas M.C., Idy-Peretti I. Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semi-automated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest Radiol* 2001; 36: 368–377. PMID: 11496092.
43. Mokri B. The Monro–Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001; 56: 1746–1748. PMID: 11425944.
44. Ambarki K., Baledent O., Kongolo G. et al. A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 483–491. DOI: 10.1109/TBME.2006.890492. PMID: 17355060.
45. Frydrychowski A.F., Winklewski P.J., Guminski W. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans. *PLoS One* 2012; 7: e48245. DOI: 10.1371/journal.pone.0048245. PMID: 23110218.
46. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 243–260. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.0057. PMID: 15571768.
47. Vignes J.R., Dagain A., Guérin J., Liguoro D. A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 2007; 107: 1205–1210. DOI: 10.3171/JNS-07/12/1205. PMID: 18077958.
48. Egnor M., Rosiello A., Zheng L. A model of intracranial pulsations. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35: 284–298. DOI: 10.1159/000050440. PMID: 11786696.
49. Williams H. A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008; 5: 7. DOI: 10.1186/1743-8454-5-7. PMID: 18405364.
50. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005; (2): 13–7.
51. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 577–588. DOI: 10.1159/000334498. PMID: 22279631.
27. Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2002; 44: 740–748. DOI: 10.1007/s00234-002-0812-0. PMID: 12221445.
28. Bateman G.A. Pulse wave encephalopathy: a spectrum hypothesis incorporating Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus. *Med Hypotheses* 2004; 62: 182–187. DOI: 10.1016/S0306-9877(03)00330-X. PMID: 14962623.
29. Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P. et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology* 2008; 50: 491–497. DOI: 10.1007/s00234-008-0374-x. PMID: 18379767.
30. Henry-Feugeas M.C., Roy C., Baron G., Schouman-Claeys E. Leukoaraiosis and pulse-wave encephalopathy: observations with phase contrast MRI in mild cognitive impairment. *J Neuroradiol* 2009; 36: 212–218. DOI: 10.1016/j.neurad.2009.01.003. PMID: 19250677.
31. Henry-Feugeas M.C., Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr Aging Sci* 2012; 5: 157–167. PMID: 22894741.
32. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med* 2012; 4: 1–11. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
33. Iliff J.J., Wang M., Zeppenfeld D.M. et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF–interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci* 2013; 33: 18190–18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013. PMID: 24227727.
34. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 723–738. DOI: 10.1038/nrn3114. PMID: 22048062.
35. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I., Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond.)* 2017; 131: 2257–2274. DOI: 10.1042/CS20160381. PMID: 28798076.
36. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. et al. [Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; (4): 5–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1 (In Russ.)
37. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 4: 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
38. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Arlington, 2013. 970 p. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.
39. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. et al. *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York, 2004.
40. Лурья А.Р. [Higher cortical functions of man.] Moscow, 1969. (In Russ.)
41. El Sankari S., Gondry-Jouet C., Fichten A. et al. Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8: 12. DOI: 10.1186/2045-8118-8-12. PMID: 21349149.
42. Balédent O., Henry-Feugeas M.C., Idy-Peretti I. Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semi-automated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest Radiol* 2001; 36: 368–377. PMID: 11496092.
43. Mokri B. The Monro–Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001; 56: 1746–1748. PMID: 11425944.
44. Ambarki K., Baledent O., Kongolo G. et al. A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 483–491. DOI: 10.1109/TBME.2006.890492. PMID: 17355060.
45. Frydrychowski A.F., Winklewski P.J., Guminski W. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans. *PLoS One* 2012; 7: e48245. DOI: 10.1371/journal.pone.0048245. PMID: 23110218.
46. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 243–260. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.0057. PMID: 15571768.
47. Vignes J.R., Dagain A., Guérin J., Liguoro D. A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 2007; 107: 1205–1210. DOI: 10.3171/JNS-07/12/1205. PMID: 18077958.
48. Egnor M., Rosiello A., Zheng L. A model of intracranial pulsations. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35: 284–298. DOI: 10.1159/000050440. PMID: 11786696.
49. Williams H. A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008; 5: 7. DOI: 10.1186/1743-8454-5-7. PMID: 18405364.
50. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. [Mild cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2005; (2): 13–7. (In Russ.)
51. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 577–588. DOI: 10.1159/000334498. PMID: 22279631.

52. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in 140 stroke (SCANS) study. *PLoS One* 2013; 8: e61014. DOI: 10.1371/journal.pone.0061014. PMID: 23613774.
53. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. PMID: 21514249.
54. Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T. et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005; 128: 2034–2041. DOI: 10.1093/brain/awh553. PMID: 15947059.
55. Nordahl C.W., Ranganath C., Yonelinas A.P. et al. Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1688–1697. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.003. PMID: 16009250.
56. Reed B.R., Mungas D.M., Kramer J.H. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007. 130: 731–739. DOI: 10.1093/brain/awl385. PMID: 17267522.
57. Vasquez B.P., Zakzanis K.K. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis. *J Neuropsychol* 2015; 9: 109–136. DOI: 10.1111/jnp.12039. PMID: 24612847.
58. McAleese K.E., Alafuzoff I., Charidimou A. et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Med* 2016; 14: 129. DOI: 10.1186/s12916-016-0676-5. PMID: 27600683.
59. Grinberg L.T., Nitirini R., Suemoto C.K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics* 2013; 68: 1140–1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13. PMID: 24037011.
60. Колтовер А.Н., Людковская И.Г., Тулевская Т.С. и др. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия в патоморфологическом аспекте. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1984; 84: 1016–1020.
61. Fisher C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871–871. DOI: 10.1212/WNL.32.8.871. PMID: 7048128.
62. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain* 1965; 88: 585–644. PMID: 5318824.
63. O'Sullivan M., Morris R.G., Huckstep B. et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoariosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 441–447. DOI: 10.1136/jnnp.2003.014910. PMID: 14966162.
64. Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *Am J Neuroradiol* 1991. 12: 915–921. PMID: 1950921.
65. Jolly T.A., Bateman G.A., Levi C.R. et al. Early detection of microstructural white matter changes associated with arterial pulsatility. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 782. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00782. PMID: 24302906.
66. Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. 2. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 345–353. DOI: 10.1136/jnnp.41.4.345. PMID: 650242.

Поступила 01.02.2019
Принята в печать 04.03.2019

52. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in 140 stroke (SCANS) study. *PLoS One* 2013; 8: e61014. DOI: 10.1371/journal.pone.0061014. PMID: 23613774.
53. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. PMID: 21514249.
54. Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T. et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005; 128: 2034–2041. DOI: 10.1093/brain/awh553. PMID: 15947059.
55. Nordahl C.W., Ranganath C., Yonelinas A.P. et al. Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1688–1697. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.003. PMID: 16009250.
56. Reed B.R., Mungas D.M., Kramer J.H. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007. 130: 731–739. DOI: 10.1093/brain/awl385. PMID: 17267522.
57. Vasquez B.P., Zakzanis K.K. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis. *J Neuropsychol* 2015; 9: 109–136. DOI: 10.1111/jnp.12039. PMID: 24612847.
58. McAleese K.E., Alafuzoff I., Charidimou A. et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Med* 2016; 14: 129. DOI: 10.1186/s12916-016-0676-5. PMID: 27600683.
59. Grinberg L.T., Nitirini R., Suemoto C.K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics* 2013; 68: 1140–1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13. PMID: 24037011.
60. Koltover A.N., Lyudkovskaya I.G., Gulevskaya T.S. et al. [Hypertensive angiоencephalopathy in the pathological aspect]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1984. 84: 1016–1020. (In Russ.)
61. Fisher C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871–871. DOI: 10.1212/WNL.32.8.871. PMID: 7048128.
62. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain* 1965; 88: 585–644. PMID: 5318824.
63. O'Sullivan M., Morris R.G., Huckstep B. et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoariosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 441–447. DOI: 10.1136/jnnp.2003.014910. PMID: 14966162.
64. Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *Am J Neuroradiol* 1991. 12: 915–921. PMID: 1950921.
65. Jolly T.A., Bateman G.A., Levi C.R. et al. Early detection of microstructural white matter changes associated with arterial pulsatility. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 782. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00782. PMID: 24302906.
66. Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. 2. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 345–353. DOI: 10.1136/jnnp.41.4.345. PMID: 650242.

Received 01.02.2019
Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., рук. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Ахметзянов Булат Митхатович — врач-рентгенолог отд. томографии Центра лучевой диагностики ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Гаджиева Зухра Шарапудиновна — врач-невролог, лаборант-исследователь 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Калашникова Людмила Андреевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Larisa A. Dobrynina, D. Sci. (Med.), Head of the 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Bulat M. Akhmetzyanov, radiologist, Tomography department, Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia;

Zukhra Sh. Gadzhieva, resident in neurology, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Elena I. Kremneva, PhD (Med.), researcher, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Lyudmila A. Kalashnikova, D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, 3rd Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Marina V. Krotchenkova, D. Sci. (Med.), Head of Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Миграция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при системном и локальном введении на экспериментальной модели паркинсонизма

М.М. Зафранская^{1,2}, Д.Б. Нижегородова^{1,2}, Н.Е. Алейникова¹, Т.Е. Кузнецова^{2,3},
М.И. Ванслав¹, Т.В. Игнатович¹, А.В. Бойко¹, В.В. Пономарев¹

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь;

²Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова
Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь;

³Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Болезнь Паркинсона представляет собой важную медико-социальную проблему во всем мире, в связи с чем большое внимание уделяется доклиническим исследованиям, позволяющим оценить эффективность новых методов лечения, в том числе клеточной терапии.

Цель работы — оценить миграционную способность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) при различных способах введения на экспериментальной модели паркинсонизма у лабораторных крыс.

Материалы и методы. ММСК, окрашенные флуоресцентным красителем PKH26, вводили экспериментальным животным с ротенон-индуцированным паркинсонизмом системно (внутривенно) или локально (интраназально и интратекально). Миграционную способность ММСК оценивали на 1-е и 21-е сутки после введения методом иммунофлуоресцентной микроскопии.

Результаты. Миграционная способность ММСК как при системном, так и при локальном введении наиболее выражена в группе животных с экспериментальной моделью паркинсонизма относительно контрольной группы. Она характеризовалась максимальным накоплением клеток в головном мозге в 1-е сутки после введения с сохранением жизнеспособности в области нейровоспаления на протяжении 21 сут.

Заключение. Локальное введение (интраназально и интратекально) приводит к более быстрому накоплению ММСК в головном мозге как животных с экспериментальной моделью паркинсонизма, так и здоровых крыс. Внутривенное введение клеточных культур также способствует проявлению миграционных свойств ММСК и может быть взято за основу при планировании дальнейших исследований клеточной терапии при болезни Паркинсона.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, болезнь Паркинсона, экспериментальная модель паркинсонизма, миграция, клеточная терапия.

Адрес для корреспонденции: 223040, Беларусь, Минск, а-г. Лесной, д. 31. БелМАПО. E-mail: zafranskaya@gmail.com. Зафранская М.М.

Для цитирования: Зафранская М.М., Нижегородова Д.Б., Алейникова Н.Е., Кузнецова Т.Е., Ванслав М.И., Игнатович Т.В., Бойко А.В., Пономарев В.В. Миграция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при системном и локальном введении на экспериментальной модели паркинсонизма. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 32–40.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.4

The migration of multipotent mesenchymal stromal cells after systemic and local administration in an experimental model of Parkinson's disease

Marina M. Zafranskaya^{1,2}, Darya B. Nizhegorodova^{1,2}, Natalia E. Aleynikova¹, Tatyana E. Kuznetsova^{2,3},
Margarita I. Vanslav¹, Tatyana V. Ignatovich¹, Alexander V. Boiko¹, Vladimir V. Ponomarev¹

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus;

²International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University, Minsk, Belarus;

³Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Parkinson's disease is an important medico-social problem worldwide, with a lot of attention paid to preclinical studies to assess the efficacy of new treatments, including cell therapy.

Study objective. To assess the migratory ability of multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) using different methods of administration in an experimental model of Parkinson's disease in laboratory rats.

Materials and methods. MMSC, stained with the PKH26 fluorescent dye, were systemically (intravenously) or locally (intranasally and intrathecally) administered to experimental animals with rotenone-induced Parkinson's disease. The migratory ability of MMSC was assessed on days 1 and 21 after administration, using immunofluorescence microscopy.

Results. The migratory ability of MMSC after both systemic and local administration was more pronounced in the animal group with the experimental model of Parkinson's disease compared with the control group. It was characterized by maximum accumulation of cells in the brain on the first day after administration, with viability preserved in the area of neuronal inflammation throughout 21 days.

Conclusion. Local administration (intranasal and intrathecal) leads to faster accumulation of MMSC in the brain of both the animals with the experimental model of Parkinson's disease and healthy rats. Intravenous administration of cell cultures also helps to reveal the migratory properties of MMSC and can form the basis for planning further studies of cell therapy in Parkinson's disease.

Keywords: multipotent mesenchymal stromal cells, Parkinson's disease, experimental model of Parkinson's disease, migration, cell therapy.

For correspondence: 223040, Belarus, Minsk, Lesnoy, 31. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. E-mail: zafranskaya@gmail.com. Zafranskaya M.M.

For citation: Zafranskaya M.M., Nizhegorodova D.B., Aleynikova N.E., Kuznetsova T.E., Vanslav M.I., Ignatovich T.V., Boiko A.V., Ponomarev V.V. [The migration of multipotent mesenchymal stromal cells after systemic and local administration in an experimental model of Parkinson's disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 32–40. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.4

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой нейродегенеративное заболевание с двигательными расстройствами, которые проявляются в результате гибели дофаминергических нейронов черного вещества среднего мозга [1, 2]. На данный момент патогенетическая терапия БП отсутствует, что обосновывает поиск и разработку новых подходов в лечении данного заболевания [3, 4].

Перспективным терапевтическим направлением при БП может быть использование мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) [5]. При этом целесообразность применения такой клеточной терапии БП обусловлена доказанной безопасностью ММСК и их следующими функциональными особенностями:

- миграцией в поврежденные структуры головного мозга [6, 7];
- дифференцировкой в клетки нейроэктодермального происхождения *in vitro* под влиянием ростовых факторов [8, 9] и *in situ* в условиях невральное микроокружения [10, 11];
- ингибированием апоптотической гибели нейронов [12];
- повышением выживаемости нейронов и олигодендроцитов в условиях развития нейродегенеративного процесса [13, 14];
- стимуляцией нейрогенеза [15, 16];
- подавлением активации клеток микроглии [17, 18];
- ингибированием передачи структурообразующего белка телец Леви — α -синуклеина путем модуляции активности N-метил-D-аспартатных рецепторов [19];
- снижением степени выраженности оксидантного стресса [20];
- подавлением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, обуславливающих развитие аутоиммунного повреждения нейронов [21–23];
- продукцией нейротрофических факторов (GDNF, BDNF, NGF, IGF-1, VEGF и др.), поддерживающих структурную организацию отдельных клеток головного мозга и нейрональной сети в целом [24, 25].

Ключевыми вопросами остаются изучение биораспределения ММСК, способ доставки биомедицинского клеточного продукта в область повреждения (хоуминг), установление кратности введения и клеточности культур, определение

критериев клинко-лабораторной оценки эффективности клеточной терапии.

Цель настоящего исследования — оценка миграционной способности ММСК при различных способах введения на экспериментальной модели паркинсонизма у лабораторных животных.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились культуры ММСК 1–3-х пассажей ($n=15$) лабораторных крыс.

Экспериментальный паркинсонизм моделировали у 6-месячных крыс-самок Вистар ($n=12$) массой 300 г путем ежедневной подкожной инъекции в ростральные участки межлопаточной области 2 мг/кг ротенона («Sigma»), растворенного в липовенозе («Fresenius Kabi»), в конечном объеме 0,3 мл [26]. Крысам-самкам контрольной группы ($n=12$) аналогичного возраста вводили 0,3 мл липовеноза. Крысы содержались в стандартных условиях вивария (12-часовой световой день, температура 18–25°C, свободный доступ к воде и пище). Все исследования выполнены в соответствии с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 02.01.1991) и при одобрении протокола доклинических исследований локальным этическим комитетом.

Валидность экспериментальной модели подтверждали клинко-неврологическими и патоморфологическими исследованиями. Эффективность моделирования признаков паркинсонизма оценивали на 2-е, 4-е, 7-е и 14-е сутки эксперимента. Дизайн эксперимента представлен на рис. 1.

У крыс с экспериментальным паркинсонизмом, начиная со 2-х суток после введения ротенона, по сравнению с контрольной группой выявлены нарушения спонтанной двигательной активности, эмоциональная лабильность в совокупности с увеличением неактивного времени, изменение частоты груминга, нарушения ориентировочно-исследовательских реакций, мышечная ригидность и вегетативные симптомы (рис. 2). Все это относится к характерным проявлениям паркинсонизма, вызванным действием ротенона, и согласуется с данными многих исследователей [27–29].

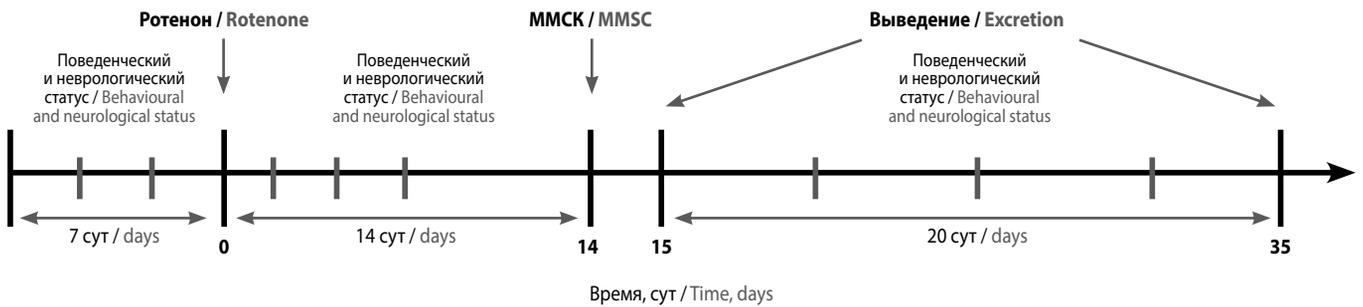


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

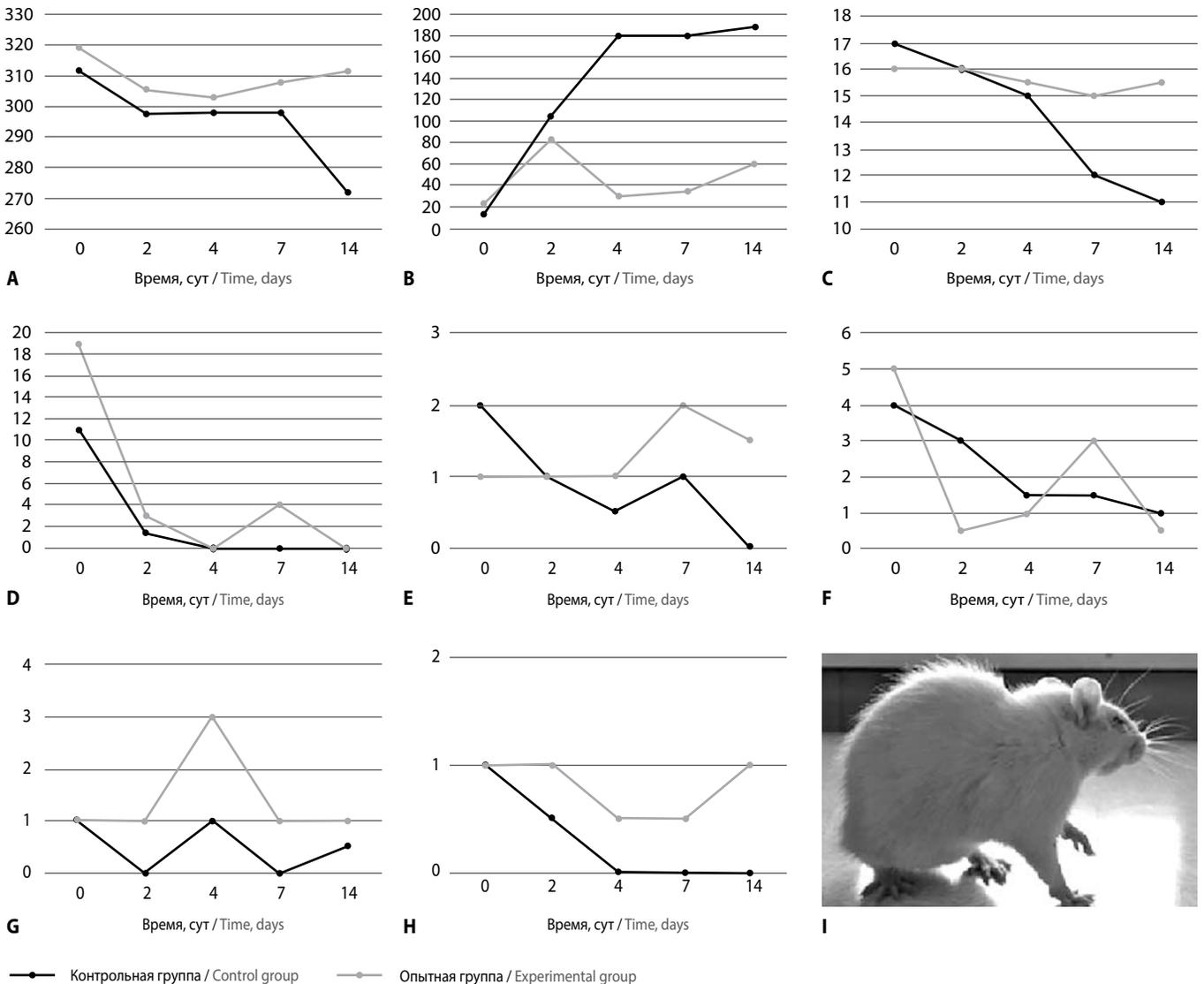


Рис. 2. Динамика локомоторной активности, поведенческого и вегетативного статуса у животных с экспериментальным паркинсонизмом
 А — масса тела (г); В — неактивное время (с); С — мышечная ригидность (длина от холки до хвоста, см); D — вертикальная активность (число стоек); E — поисковая активность (количество норковых рефлексов); F — груминг; G — акты дефекации; H — акты урикации; I — крыса опытной группы с неврологическим симптомом «горбатости» спины

Fig. 2. Changes in the locomotor activity, behavioural and autonomic status in animals with experimental Parkinson's disease.
 A: body weight (g); B: inactive time (sec); C: muscle rigidity (length from withers to tail, cm); D: vertical activity (number of stands); E: search activity (number of hole exploratory behaviour); F: grooming; G: defecation episodes; H: urination episodes; I: a rat in the experimental group with a neurological symptom of a 'hump' back

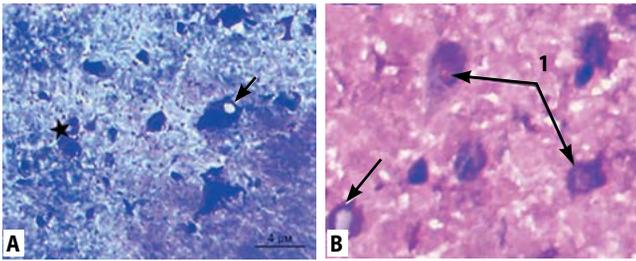


Рис. 3. Микрофотография фронтальных срезов черной субстанции мозга крысы на 14-е сутки после введения rotenone в дозе 2 мг/кг. А — окраска по Нислю; В — окраска гематоксилином и эозином (звездочкой указаны нейроны с тигролизом, белой стрелкой — вакуоль, 1 — тельца Леви), ув. 400

Fig. 3. Microphotography of the frontal sections of the rat substantia nigra on the 14th day after administration of rotenone at a dose of 2 mg/kg. A: Nissl staining; B: haematoxylin and eosin staining (asterisk indicates neurons with chromatolysis, white arrow indicates a vacuole, 1 indicates Lewy bodies), magnification $\times 400$

Неврологический статус экспериментальных животных характеризовался значимым нарастанием олигокинезии (8 баллов на 4-е сутки), постуральной нестабильности (7 баллов на 4-е сутки), неустойчивости походки (3 балла к 9-м суткам), тремора (2 балла к 14-м суткам) при отсутствии неврологической симптоматики у животных контрольной группы.

Для патоморфологического исследования нефиксированный мозг лабораторных животных после глубокого замораживания помещали на криостатный блок и готовили фронтальные срезы толщиной 7 мкм на микротоме-криостате HM 525 («Microm»), которые окрашивали тионином и метиленовым синим по Нислю, гематоксилином и эозином. Уровень срезов определяли по стереотаксическому атласу мозга крысы [30]. Фронтальные срезы, содержащие стриатум, делали на уровне от $-1,20$ до $-1,40$ от брегмы, а содержащие черную субстанцию — от $-5,40$ до $-5,80$ от брегмы.

Введение крысам rotenone в дозе 2 мг/кг в течение 14 сут приводило к развитию деструктивных изменений в nigrostriatalной системе с образованием телец Леви в единичных нейронах (рис. 3). В большинстве нейронов не визуализировались ядра с ядрышками, клетки были гиперхромными или с частичным тигролизом. Вблизи некоторых деструктивно измененных нейронов отмечалось скопление глиальных клеток (нейрофагия). Деструктивные изменения нейронов сохранялись в течение 7 сут после окончания введения rotenone.

ММСК выделяли из мононуклеарной фракции клеток красного костного мозга бедренных костей крыс ($n=5$), полученной центрифугированием на градиенте плотности Hispae-1077 («Sigma»). Суспензию мононуклеарных клеток после двукратного отмывания в фосфатном буферном растворе («Gibco») с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС; «Thermo Fisher Scientific») культивировали в чашках Петри в среде на основе DMEM («Thermo Fisher Scientific»), содержащей 10% ЭТС, 1% L-глутамина («Lonza») и 1% антибиотика-антимикотика («Sigma»), при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 в CO_2 -инкубаторе. Для пассирования клеточных культур использовали 0,25% раствор трипсина с ЭДТА («Lonza»).

ММСК 1–3 пассажей в концентрации 1×10^7 кл/мл инкубировали с 2×10^{-6} М РКН26 («Sigma») в течение 5 мин с

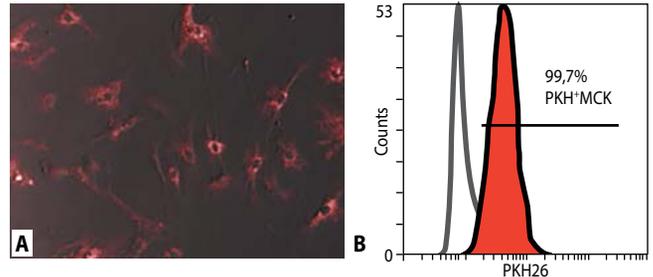


Рис. 4. Культура РКН26-позитивных ММСК 1-го пассажа костного мозга.

А — микрофотография флюоресценции РКН26-позитивных ММСК в культуре при микроскопии, ув. 100; В — оригинальная гистограмма детекции флюоресценции РКН26-позитивных ММСК проточной цитометрией

Fig. 4. PKH26-positive MMSC culture on first passage from the bone marrow.

А: microphotograph of PKH26-positive MMSC culture using fluorescence microscopy, magnification $\times 100$; В: original histogram of PKH26-positive MMSC fluorescence detection using flow cytometry

последующей остановкой реакции добавлением эквивалентного объема ЭТС. После двукратного отмывания осуществляли контроль жизнеспособности и окрашивания клеток методами проточной цитофлуориметрии и флюоресцентной микроскопии (рис. 4).

РКН26-позитивные ММСК вводили на пике клинической картины (14-е сутки после введения rotenone). Использовали следующие способы введения: внутривенно — 1×10^6 кл/кг в 0,3 мл физиологического раствора; интраназально — 1×10^5 кл/животное в 0,1 мл физиологического раствора; интракельно — 1×10^5 кл/животное в 0,1 мл физиологического раствора.

Животных выводили из эксперимента на 1-е и 21-е сутки после введения ММСК. Головной мозг после глубокого замораживания помещали на криостатный блок и готовили фронтальные срезы черной субстанции толщиной 7 мкм на микротоме-криостате HM 525 («Microm»). Детекцию РКН26-позитивных ММСК проводили в криостатных срезах черной субстанции с использованием микроскопа «Altami LUM-1» («Альтами»). Количество флюоресцентных частиц на единицу площади среза головного мозга оценивали с использованием программного обеспечения «Aperio ImageScope v.9.0.1.1506» не менее чем в 10 полях зрения при увеличении объектива 40 и выражали в условных единицах.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета «Statistica 8.0». Полученные данные представлены как медиана с интерквартильным интервалом (25–75-й процентиля). Сравнение результатов двух групп и определение статистической значимости различий осуществляли при помощи непараметрических критериев Вилкоксона и U теста Манна–Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ММСК выявлялись в срезах головного мозга крыс как при системном (внутривенном), так и при локальном (интраназальном и интракельном) введениях (рис. 5). Для количественной оценки миграционного потенциала клеточных культур использовали анализ с учетом флюоресцентных частиц (РКН26-позитивных ММСК) на единицу

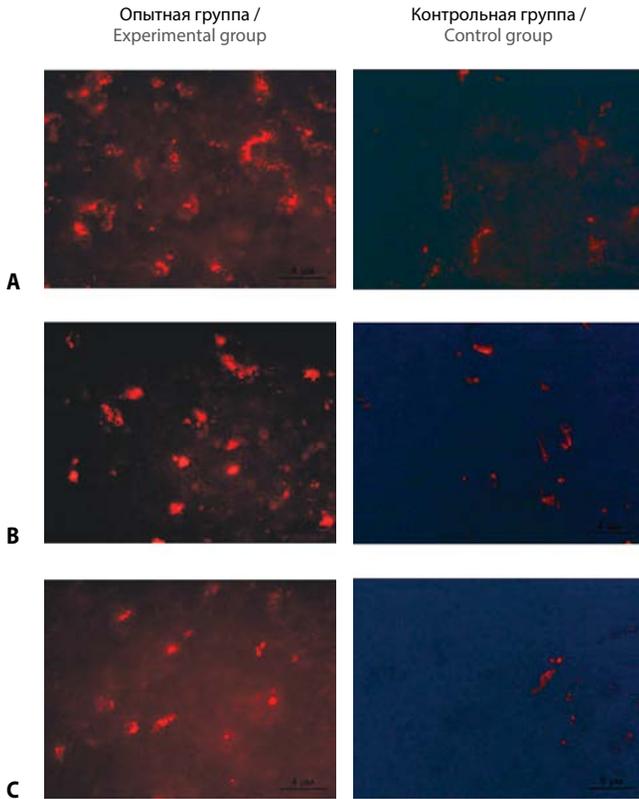


Рис. 5. Локализация ММСК в компактной части черной субстанции после системного (А), интраназального (В) и интратекального (С) введения крысам опытной и контрольной групп, ув. 400

Fig. 5. MMSC localization in the compact part of the substantia nigra after systemic (A), intranasal (B) and intrathecal (C) administration in rats in the experimental and control groups, magnification $\times 400$

площади среза головного мозга (табл. 1). У животных контрольной группы при интратекальном и интраназальном введении установлено статистически значимое увеличение интенсивности мигрировавших в головной мозг клеток по сравнению с внутривенным введением. У животных с экспериментальной моделью паркинсонизма статистически значимых изменений интенсивности свечения ММСК, введенных различными способами, не выявлено.

Таблица 1. Сравнительный анализ количества флуоресцентных частиц на единицу площади среза головного мозга (усл. ед.) у лабораторных крыс через 1 сут после системной и локальной инфузии ММСК (медиана; 25–75-й процентиля)

Table 1. Comparative analysis of the number of fluorescent particles per unit area of the brain slice (conventional units) in laboratory rats, 1 day after systemic and local infusion of MMSC (median; 25–75th percentile)

Группа / Group	Способ введения / Route of infusion			P
	внутривенно / intravenously (1)	интраназально / intranasally (2)	интратекально / intrathecally (3)	
n	13	21	25	
Контрольная / Control	0,0010 (0,0004–0,00016)	0,0072 (0,0034–0,0141)	0,0060 (0,0028–0,0139)	$p_{1-2}=0,00007$ $p_{1-3}=0,00005$ $p_{2-3}=0,67$
Опытная / Experimental	0,0131 (0,0098–0,0327)	0,0269 (0,0161–0,0880)	0,0311 (0,0233–0,0696)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,07$ $p_{2-3}=0,62$
p по сравнению с контролем / p compared with control	0,0002	0,0004	0,00003	

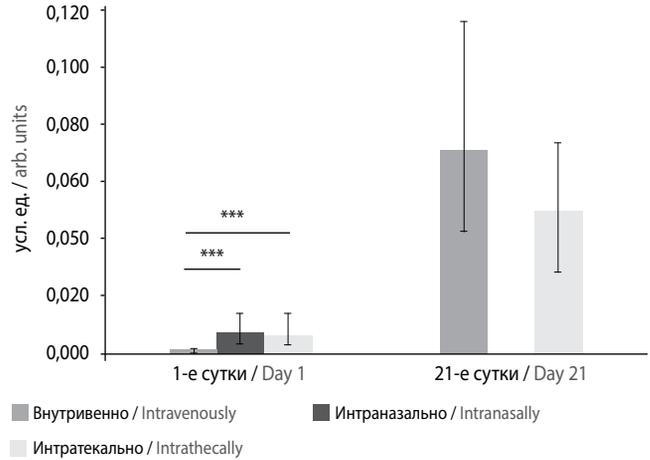


Рис. 6. Динамика количества флуоресцентных частиц на единицу площади среза головного мозга после системного и локального введения ММСК крысам контрольной группы

Fig. 6. Changes in the number of fluorescent particles per unit area of the brain slice after systemic and local administration of MMSC to rats in the control group

При сравнительном анализе способности ММСК мигрировать в головной мозг установлены высокосignимые различия: интенсивность свечения ММСК, локализованных в компактной части черной субстанции в гистологических образцах крыс с экспериментальной моделью паркинсонизма значительно превышала таковую у крыс контрольной группы (табл. 1). Полученные данные отражают способность ММСК посредством хемокиновых рецепторов мигрировать в очаг воспаления [31], что подтверждает направленность и интенсивность миграции клеточных культур при нейровоспалении.

Известно, что ММСК, подобно лейкоцитам, могут экспрессировать разнообразные рецепторы и молекулы клеточной адгезии, участвующие в хоуминге и миграции в очаг повреждения [32]. Однако существуют принципиальные отличия в хоуминге ММСК после системного или локального введения. Хоуминг ММСК после локальной инфузии в ткани основан на хемотаксическом принципе. При этом клетки активируются, поляризуются, и формируется фронтальное поле, которое способствует интерстициальному

Таблица 2. Динамика количества флуоресцентных частиц на единицу площади среза головного мозга (усл. ед.) у крыс с экспериментальным паркинсонизмом после системной и локальной инфузии ММСК (медиана; 25–75-й процентиля)

Table 2. Changes in the number of fluorescent particles per unit area of the brain slice (conventional units) in rats with experimental Parkinson's disease after systemic and local infusion of MMSC (median; 25–75th percentile)

Сутки после введения ММСК / Day after MMSC infusion	Способ введения / Route of administration			p
	внутривенно / intravenously	интраназально / intranasally	интратекально / intrathecally	
n	1	2	3	
1-е сутки / Day 1	0,0131 (0,0098–0,0327)	0,0269 (0,0161–0,0880)	0,0311 (0,0233–0,0696)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,07$ $p_{2-3}=0,62$
21-е сутки / Day 21	0,0360 (0,0206–0,0450)	0,0575 (0,0305–0,0996)	0,0419 (0,0248–0,0636)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,15$ $p_{2-3}=0,03$
p 1 vs 21 сут / days	0,08	0,12	0,83	

движению в ткани клеток, воспринимающих хемокины, синтезируемые очагом воспаления. При достижении области повреждения миграция клеток прекращается.

При системном введении ММСК проходят несколько этапов: 1) передвижение и роулинг по сосудистому руслу, опосредуемые хемокинами; 2) трансэндотелиальная миграция, в которой принципиальными моментами являются остановка, роулинг и адгезия ММСК в месте экстравазации; 3) собственно интерстициальная миграция к очагу в ткани [33].

Через 21 сут после инфузии ММСК вне зависимости от способа введения число мигрировавших в головной мозг клеток увеличивалось, что подтверждалось усилением интенсивности свечения РКН26-позитивных клеток в гистологических образцах животных исследуемых групп.

У животных контрольной группы к 21-м суткам не выявлено статистически значимых различий между количеством мигрировавших клеток при системном и локальном введении: 0,0711 (0,0425–0,1160) усл. ед. и 0,0506 (0,0287–0,0743) усл. ед. соответственно (рис. 6). При этом отмечено накопление РКН-позитивных ММСК в головном мозге крыс к 21-м суткам по сравнению с 1-ми сутками после инфузии: при системном введении — 0,0711 (0,0425–0,1160) и 0,0010 (0,0004–0,0016) усл. ед. ($p=0,003$); при интратекальном — 0,0506 (0,0287–0,0743) и 0,0060 (0,0028–0,0139) усл. ед. ($p=0,00001$), что подтверждает высокую жизнеспособность и тканевое биораспределение клеточных культур в условиях здорового организма [34].

У животных опытной группы также наблюдалось увеличение количества и, соответственно, интенсивности свечения РКН-позитивных ММСК к 21-м суткам после введения. При этом регистрировались статистически значимые различия между системным и локальными способами доставки клеточных культур в очаг поражения (табл. 2). Следует

отметить, что при интратекальном введении к 21-м суткам эксперимента количество ММСК в образцах головного мозга крыс контрольной группы соответствовало количеству клеток в гистологических образцах животных с экспериментальным паркинсонизмом: 0,0506 (0,0287–0,0743) и 0,0419 (0,0248–0,0636) усл. ед. соответственно ($p=0,41$).

При внутривенном введении интенсивность свечения в образцах мозга крыс опытной группы была статистически значимо снижена по сравнению с крысами контрольной группы ($p=0,0001$), что может быть связано с миграцией ММСК во вторичные лимфоидные органы (селезенка, лимфоузлы) для реализации иммуномодулирующего эффекта и во внутренние органы (легкие, сердце, печень и др.) при создании экспериментальной модели, вызванной ротеноном [21, 35–37].

Таким образом, миграционная способность ММСК как при системном, так и при локальном введении наиболее выражены в группе животных с экспериментальной моделью паркинсонизма с максимальным накоплением клеток в головном мозге в 1-е сутки после введения и сохранением жизнеспособности в участке нейровоспаления на протяжении 21 сут. Локальное введение (интраназальное и интратекальное) приводит к более быстрому накоплению ММСК. Внутривенное введение клеточных культур также способствует проявлению миграционных свойств ММСК и может быть взято за основу при планировании дальнейших исследований клеточной терапии при болезни Паркинсона.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследования выполнены в рамках темы ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи», № госрегистрации 20163185.

Funding. The study was performed as part of the 'New Methods of Medical Care' State Scientific and Technical Program, State Registration No. 20163185.

Список литературы

1. Obeso J.A., Stamelou M., Goetz C.G. et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 2017; 32: 1264–1310. DOI: 10.1002/mds.27115. PMID: 28887905.
2. Rizke P., Kumar N., Jog M.S. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ* 2016; 188: 1157–1165. DOI: 10.1503/cmaj.151179. PMID: 27221269.
3. AlDakheel A., Kalia L.V., Lang A.E. Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 6–23. DOI: 10.1007/s13311-013-0218-1. PMID: 24085420.
4. Stocchi F., Olanow C.W. Obstacles to the development of a neuroprotective therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 3–7. DOI: 10.1002/mds.25337. PMID: 23390094.
5. Shen Y., Huang J., Liu L. et al. A compendium of preparation and application of stem cells in Parkinson's disease: current status and future prospects. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 117. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00117. PMID: 27303288.
6. Földes A., Kádár K., Kerémi B. et al. Mesenchymal stem cells of dental origin—their potential for anti-inflammatory and regenerative actions in brain and gut damage. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14 (8): 914–934. DOI: 10.2174/1570159X14666160121115210. PMID: 26791480.
7. Hasan A., Deeb G., Rahal R. et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic brain injury. *Front Neurol* 2017; 8: 28. DOI: 10.3389/fneur.2017.00028. PMID: 28265255.
8. Shall G., Menosky M., Decker S. et al. Effects of passage number and differentiation protocol on the generation of dopaminergic neurons from rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E720. DOI: 10.3390/ijms19030720. PMID: 29498713.
9. Zhang Z., Alexanian A.R. The neural plasticity of early-passage human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and their modulation with chromatin-modifying agents. *J Tissue Eng Regen Med* 2012; 8: 407–413. DOI: 10.1002/term.1535. PMID: 22674835.
10. Bae K.S., Park J.B., Kim H.S. et al. Neuron-like differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Yonsei Med J* 2011; 52: 401–412. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.3.401. PMID: 21488182.
11. Ullah I., Subbarao R.B., Rho G.J. Human mesenchymal stem cells — current trends and future prospective. *Biosci Rep* 2015; 35: e00191. DOI: 10.1042/BSR20150025. PMID: 25797907.
12. Gu Y., Zhang Y., Bi Y. et al. Mesenchymal stem cells suppress neuronal apoptosis and decrease IL-10 release via the TLR2/NFκB pathway in rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Mol Brain* 2015; 8: 65. DOI: 10.1186/s13041-015-0157-3. PMID: 26475712.
13. Mesentier-Louro L.A., Zaverucha-do-Valle C., da Silva-Junior A.J. et al. Distribution of mesenchymal stem cells and effects on neuronal survival and axon regeneration after optic nerve crush and cell therapy. *PLoS One* 2014; 9: e110722. DOI: 10.1371/journal.pone.0110722. PMID: 25347773.
14. Perasso L., Cogo C.E., Giunti D. et al. Systemic administration of mesenchymal stem cells increases neuron survival after global cerebral ischemia *in vivo* (2VO). *Neural Plast* 2010; 2010: 534925. DOI: 10.1155/2010/534925. PMID: 21331297.
15. Samsonraj R.M., Raghunath M., Nurcombe V. et al. Concise review: multifaceted characterization of human mesenchymal stem cells for use in regenerative medicine. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6: 2173–2185. DOI: 10.1002/scmt.17-0129. PMID: 29076267.
16. Rohban R., Pieber T.R. Mesenchymal stem and progenitor cells in regeneration: tissue specificity and regenerative potential. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 5173732. DOI: 10.1155/2017/5173732. PMID: 28286525.
17. Yan K., Zhang R., Sun C. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells maintain the resting phenotype of microglia and inhibit microglial activation. *PLoS One* 2013; 8: e84116. DOI: 10.1371/journal.pone.0084116. PMID: 24391898.
18. Jose S., Tan S.W., Ooi Y.Y. et al. Mesenchymal stem cells exert anti-proliferative effect on lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia by reducing tumour necrosis factor-α levels. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 149. DOI: 10.1186/s12974-014-0149-8. PMID: 25182840.
19. Oh S.H., Kim H.N., Park H.J. et al. Mesenchymal stem cells inhibit transmission of α-synuclein by modulating clathrin-mediated endocytosis in a parkinsonian model. *Cell Rep* 2016; 14: 835–849. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.12.075. PMID: 26776513.
20. Drago D., Cossetti C., Iraci N. et al. The stem cell secretome and its role in brain repair. *Biochimie* 2013; 95: 2271–2285. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.06.020. PMID: 23827856.
21. Zafanskaya M.M., Nizheharodava D.B., Yurkevich M.Y. et al. *In vitro* assessment of mesenchymal stem cells immunosuppressive potential in multiple sclerosis patients. *Immunol Lett* 2013; 149: 9–18. DOI: 10.1016/j.imlet.2012.10.010. PMID: 23089549.
22. Coulson-Thomas V.J., Coulson-Thomas Y.M., Gesteira T.F., Kao W.W. Extrinsic and intrinsic mechanisms by which mesenchymal stem cells suppress the immune system. *Ocul Surf* 2016; 14: 121–134. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.11.004. PMID: 26804815.
23. Leyendecker A.Jr., Pinheiro C.C.G., Amano M.T., Bueno D.F. The use of human mesenchymal stem cells as therapeutic agents for the *in vivo* treatment of

References

1. Obeso J.A., Stamelou M., Goetz C.G. et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. *Mov Disord* 2017; 32: 1264–1310. DOI: 10.1002/mds.27115. PMID: 28887905.
2. Rizke P., Kumar N., Jog M.S. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ* 2016; 188: 1157–1165. DOI: 10.1503/cmaj.151179. PMID: 27221269.
3. AlDakheel A., Kalia L.V., Lang A.E. Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 6–23. DOI: 10.1007/s13311-013-0218-1. PMID: 24085420.
4. Stocchi F., Olanow C.W. Obstacles to the development of a neuroprotective therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 3–7. DOI: 10.1002/mds.25337. PMID: 23390094.
5. Shen Y., Huang J., Liu L. et al. A compendium of preparation and application of stem cells in Parkinson's disease: current status and future prospects. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 117. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00117. PMID: 27303288.
6. Földes A., Kádár K., Kerémi B. et al. Mesenchymal stem cells of dental origin—their potential for anti-inflammatory and regenerative actions in brain and gut damage. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14 (8): 914–934. DOI: 10.2174/1570159X14666160121115210. PMID: 26791480.
7. Hasan A., Deeb G., Rahal R. et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic brain injury. *Front Neurol* 2017; 8: 28. DOI: 10.3389/fneur.2017.00028. PMID: 28265255.
8. Shall G., Menosky M., Decker S. et al. Effects of passage number and differentiation protocol on the generation of dopaminergic neurons from rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E720. DOI: 10.3390/ijms19030720. PMID: 29498713.
9. Zhang Z., Alexanian A.R. The neural plasticity of early-passage human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and their modulation with chromatin-modifying agents. *J Tissue Eng Regen Med* 2012; 8: 407–413. DOI: 10.1002/term.1535. PMID: 22674835.
10. Bae K.S., Park J.B., Kim H.S. et al. Neuron-like differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Yonsei Med J* 2011; 52: 401–412. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.3.401. PMID: 21488182.
11. Ullah I., Subbarao R.B., Rho G.J. Human mesenchymal stem cells — current trends and future prospective. *Biosci Rep* 2015; 35: e00191. DOI: 10.1042/BSR20150025. PMID: 25797907.
12. Gu Y., Zhang Y., Bi Y. et al. Mesenchymal stem cells suppress neuronal apoptosis and decrease IL-10 release via the TLR2/NFκB pathway in rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Mol Brain* 2015; 8: 65. DOI: 10.1186/s13041-015-0157-3. PMID: 26475712.
13. Mesentier-Louro L.A., Zaverucha-do-Valle C., da Silva-Junior A.J. et al. Distribution of mesenchymal stem cells and effects on neuronal survival and axon regeneration after optic nerve crush and cell therapy. *PLoS One* 2014; 9: e110722. DOI: 10.1371/journal.pone.0110722. PMID: 25347773.
14. Perasso L., Cogo C.E., Giunti D. et al. Systemic administration of mesenchymal stem cells increases neuron survival after global cerebral ischemia *in vivo* (2VO). *Neural Plast* 2010; 2010: 534925. DOI: 10.1155/2010/534925. PMID: 21331297.
15. Samsonraj R.M., Raghunath M., Nurcombe V. et al. Concise review: multifaceted characterization of human mesenchymal stem cells for use in regenerative medicine. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6: 2173–2185. DOI: 10.1002/scmt.17-0129. PMID: 29076267.
16. Rohban R., Pieber T.R. Mesenchymal stem and progenitor cells in regeneration: tissue specificity and regenerative potential. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 5173732. DOI: 10.1155/2017/5173732. PMID: 28286525.
17. Yan K., Zhang R., Sun C. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells maintain the resting phenotype of microglia and inhibit microglial activation. *PLoS One* 2013; 8: e84116. DOI: 10.1371/journal.pone.0084116. PMID: 24391898.
18. Jose S., Tan S.W., Ooi Y.Y. et al. Mesenchymal stem cells exert anti-proliferative effect on lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia by reducing tumour necrosis factor-α levels. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 149. DOI: 10.1186/s12974-014-0149-8. PMID: 25182840.
19. Oh S.H., Kim H.N., Park H.J. et al. Mesenchymal stem cells inhibit transmission of α-synuclein by modulating clathrin-mediated endocytosis in a parkinsonian model. *Cell Rep* 2016; 14: 835–849. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.12.075. PMID: 26776513.
20. Drago D., Cossetti C., Iraci N. et al. The stem cell secretome and its role in brain repair. *Biochimie* 2013; 95: 2271–2285. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.06.020. PMID: 23827856.
21. Zafanskaya M.M., Nizheharodava D.B., Yurkevich M.Y. et al. *In vitro* assessment of mesenchymal stem cells immunosuppressive potential in multiple sclerosis patients. *Immunol Lett* 2013; 149: 9–18. DOI: 10.1016/j.imlet.2012.10.010. PMID: 23089549.
22. Coulson-Thomas V.J., Coulson-Thomas Y.M., Gesteira T.F., Kao W.W. Extrinsic and intrinsic mechanisms by which mesenchymal stem cells suppress the immune system. *Ocul Surf* 2016; 14: 121–134. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.11.004. PMID: 26804815.
23. Leyendecker A.Jr., Pinheiro C.C.G., Amano M.T., Bueno D.F. The use of human mesenchymal stem cells as therapeutic agents for the *in vivo* treatment of

immune-related diseases: a systematic review. *Front Immunol* 2018; 9: 2056. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02056. PMID: 30254638.

24. Teixeira F.G., Carvalho M.M., Sousa N., Salgado A.J. Mesenchymal stem cells secretome: a new paradigm for central nervous system regeneration? *Cell Mol Life Sci* 2013; 70: 3871–3882. DOI: 10.1007/s00018-013-1290-8. PMID: 23456256.

25. Koniusz S., Andrzejewska A., Muraca M. et al. Extracellular vesicles in physiology, pathology, and therapy of the immune and central nervous system, with focus on extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells as therapeutic tools. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 109. DOI: 10.3389/fncel.2016.00109. PMID: 27199663.

26. Малиновская Н.А., Гасымлы Э.Д., Баглаева О.В. и др. Экспериментальные ротононовые модели болезни Паркинсона на крысах. *Сборник научных трудов SWorld*. 2012; 43(4): 57–61.

27. Sherer T.B., Betarbet R., Testa C.M. et al. Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2003; 23: 10756–10764. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-34-10756.2003. PMID: 14645467.

28. Samantary S., Knaryan V.H., Guyton M.K. et al. The parkinsonian neurotoxin rotenone activates calpain and caspase-3 leading to motoneuron degeneration in spinal cord of Lewis rats. *Neuroscience* 2007; 146: 741–755. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.01.056. PMID: 17367952.

29. Alam M., Schmidt W.J. Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats. *Behav Brain Res* 2002; 136: 317–324. DOI: 10.1016/S0166-4328(02)00180-8. PMID: 12385818.

30. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, 2004: 209 p.

31. Sohni A., Verfaillie C.M. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking. *Stem Cells Int* 2013; 2013: 130763. DOI: 10.1155/2013/130763. PMID: 24194766.

32. Honcezarenko M., Le Y., Swierkowski M. et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. *Stem Cells* 2006; 24: 1030–1041. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0319. PMID: 16253981.

33. Nitzsche F., Müller C., Lukomska B. Concise review: MSC adhesion cascade — insights into homing and transendothelial migration. *Stem Cells* 2017; 35: 1446–1460. DOI: 10.1002/stem.2614. PMID: 28316123.

34. De Becker A., Riet I.V. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: how to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells* 2016; 8: 73–87. DOI: 10.4252/wjsc.v8.i3.73. PMID: 27022438.

35. Юркевич М.Ю., Пилотович В.С., Зафранская М.М. и др. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на течение острого почечного повреждения (экспериментальное исследование). *Инновационные технологии в медицине* 2016; 4(3–4): 142–153.

36. Hu J., Zhang L., Wang N., Ding R. et al. Mesenchymal stem cells attenuate ischemic acute kidney injury by inducing regulatory T cells through splenocyte interactions. *Kidney Int* 2013; 84: 521–531. DOI:10.1038/ki.2013.114. PMID: 23615497.

37. Zafranskaya M., Nizheharodava D., Yurkevich M. et al. PGE2 contributes to in vitro MSC-mediated inhibition of non-specific and antigen-specific T cell proliferation in MS patients. *Scand J Immunol* 2013; 78: 455–462. DOI: 10.1111/sji.12102. PMID: 23944654.

Поступила 29.10.2018
Accepted 04.03.2019

immune-related diseases: a systematic review. *Front Immunol* 2018; 9: 2056. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02056. PMID: 30254638.

24. Teixeira F.G., Carvalho M.M., Sousa N., Salgado A.J. Mesenchymal stem cells secretome: a new paradigm for central nervous system regeneration? *Cell Mol Life Sci* 2013; 70: 3871–3882. DOI: 10.1007/s00018-013-1290-8. PMID: 23456256.

25. Koniusz S., Andrzejewska A., Muraca M. et al. Extracellular vesicles in physiology, pathology, and therapy of the immune and central nervous system, with focus on extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells as therapeutic tools. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 109. DOI: 10.3389/fncel.2016.00109. PMID: 27199663.

26. Malinovskaya N.A., Gasymly E.D., Baglaeva O.V. et al. [Experimental rotenone models of Parkinson disease in rats]. *Sbornik nauchnykh trudov SWorld* 2012; 43: 57–61. (In Russ.)

27. Sherer T.B., Betarbet R., Testa C.M. et al. Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2003; 23: 10756–10764. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-34-10756.2003. PMID: 14645467.

28. Samantary S., Knaryan V.H., Guyton M.K. et al. The parkinsonian neurotoxin rotenone activates calpain and caspase-3 leading to motoneuron degeneration in spinal cord of Lewis rats. *Neuroscience* 2007; 146: 741–755. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.01.056. PMID: 17367952.

29. Alam M., Schmidt W.J. Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats. *Behav Brain Res* 2002; 136: 317–324. DOI: 10.1016/S0166-4328(02)00180-8. PMID: 12385818.30. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, 2004: 209 p.

31. Sohni A., Verfaillie C.M. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking. *Stem Cells Int* 2013; 2013: 130763. DOI: 10.1155/2013/130763. PMID: 24194766.

32. Honcezarenko M., Le Y., Swierkowski M. et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. *Stem Cells* 2006; 24: 1030–1041. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0319. PMID: 16253981.

33. Nitzsche F., Müller C., Lukomska B. Concise review: MSC adhesion cascade — insights into homing and transendothelial migration. *Stem Cells* 2017; 35: 1446–1460. DOI: 10.1002/stem.2614. PMID: 28316123.34. De Becker A., Riet I.V. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: how to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells* 2016; 8: 73–87. DOI: 10.4252/wjsc.v8.i3.73. PMID: 27022438.

35. Yurkevich M.Yu., Pilotovich V.S., Zafranskaya M.M. et al. [Influence of multipotent mesenchymal stromal cells on acute renal failure course (experimental study)]. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine* 2016; 4(3–4): 142–153. (In Russ.)

36. Hu J., Zhang L., Wang N., Ding R. et al. Mesenchymal stem cells attenuate ischemic acute kidney injury by inducing regulatory T cells through splenocyte interactions. *Kidney Int* 2013; 84: 521–531. DOI:10.1038/ki.2013.114. PMID: 23615497.

37. Zafranskaya M., Nizheharodava D., Yurkevich M. et al. PGE2 contributes to in vitro MSC-mediated inhibition of non-specific and antigen-specific T cell proliferation in MS patients. *Scand J Immunol* 2013; 78: 455–462. DOI: 10.1111/sji.12102. PMID: 23944654.

Received 29.10.2018
Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Зафранская Марина Михайловна — д.м.н., доцент, г.н.с. отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории БелМАПО; зав. каф. иммунологии и экологической эпидемиологии МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ, Минск, Республика Беларусь;

Нижегородова Дарья Борисовна — к.б.н., доц., рук. отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории БелМАПО; доц. каф. иммунологии и экологической эпидемиологии МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ, Минск, Республика Беларусь;

Алейникова Наталья Евгеньевна — асп. каф. неврологии и нейрохирургии БелМАПО, Минск, Республика Беларусь;

Кузнецова Татьяна Евгеньевна — к.б.н., в.н.с. центра электронной и световой микроскопии Института физиологии НАН Беларуси; доц. каф. экологической медицины и радиобиологии МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ, Минск, Республика Беларусь;

Ванслав Маргарита Ивановна — м.н.с. отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории БелМАПО, Минск, Республика Беларусь;

Игнатович Татьяна Викторовна — м.н.с. отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории БелМАПО, Минск, Республика Беларусь;

Бойко Александр Васильевич — к.м.н., доц. каф. неврологии и нейрохирургии БелМАПО, Минск, Республика Беларусь;

Пономарев Владимир Владимирович — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии БелМАПО, Минск, Республика Беларусь

Information about the authors: Marina M. Zafranskaya, D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., principal researcher, Immunology and biomedical technology department, Scientific and research laboratory, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; Head of Immunology and ecological epidemiology department, International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University, Minsk, Belarus;

Darya B. Nizhegorodova, PhD (Biol.), Assoc. Prof., Head of Immunology and biomedical technology department, Scientific and Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; Assoc. Prof., Immunology and ecological epidemiology department, International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University, Minsk, Belarus;

Natalia E. Aleynikova, PhD student, Neurology and neurosurgery department, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus;

Tatyana E. Kuznetsova, PhD (Biol.), Assoc. Prof., senior researcher, Center of electron and light microscopy, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus; Assoc. Prof., Medical ecology and radiobiology department, International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University, Minsk, Belarus;

Margarita I. Vanslav, junior researcher, Immunology and biomedical technology department, Scientific and Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus;

Tatyana V. Ignatovich, junior researcher, Immunology and biomedical technology department, Scientific and Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Alexander V. Boiko, PhD, Assoc. Prof., Neurology and neurosurgery department, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus.

Vladimir V. Ponomarev, D. Sci. (Med.), Prof., Head of Neurology and neurosurgery department, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus.

Межполушарная асимметрия церебрального аминокислотного пула при субтотальной ишемии головного мозга крыс

Ю.Е. Разводовский, В.Ю. Смирнов, Э.И. Троян, Н.Е. Максимович

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

Патогенетические механизмы развития ишемического инсульта сложны и до конца не изучены, включая роль межполушарной асимметрии биохимической организации мозга.

Цель исследования: изучить содержание свободных аминокислот (АК) и их производных в коре больших полушарий головного мозга крыс при его субтотальной ишемии.

Материалы и методы. У 6 крыс опытной группы субтотальную ишемию головного мозга моделировали путем перевязки обеих сонных артерий в течение 2 ч. Контролем служили 6 ложнооперированных крыс. Анализ содержания АК и их производных проводили в хлорнокислом экстракте ткани методом обращенно-фазной хроматографии.

Результаты. Субтотальная ишемия головного мозга сопровождалась изменениями пула АК, характер которых в коре левого и правого полушарий был различным. В коре левой лобной доли больших полушарий снижались уровни глутамата, треонина, таурина, тирозина, триптофана и α -аминоадипиновой кислоты, а также повышался уровень орнитина. В коре правой лобной доли больших полушарий снижались уровни аспарагина, серина и фенилаланина.

Заключение. Характер изменений уровня АК в левом и правом отделах коры больших полушарий свидетельствуют о межполушарной асимметрии аминокислотного дисбаланса, развивающегося при ишемии головного мозга.

Ключевые слова: полушария мозга, субтотальная ишемия, аминокислоты, асимметрия.

Адрес для корреспонденции: 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80. ГрГМУ. E-mail: razvodovsky@tut.by. Разводовский Ю.Е.

Для цитирования: Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Троян Э.И., Максимович Н.Е. Межполушарная асимметрия церебрального аминокислотного пула при субтотальной ишемии головного мозга крыс. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 41–46.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.5

Interhemispheric asymmetry of the cerebral amino acid pool in rat with subtotal cerebral ischaemia

Yury E. Razvodovsky, Vitaliy Yu. Smirnov, Elina I. Troyan, Natalya E. Maksimovich

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

The pathogenetic mechanisms of ischaemic stroke are complex and have not been fully studied, including the role of interhemispheric asymmetry in the brain's biochemical organization.

Study objective. To study the levels of free amino acids (AA) and their derivatives in the cerebral cortex of rats with subtotal cerebral ischaemia.

Materials and methods. Subtotal cerebral ischaemia was modelled in 6 rats in the experimental group by ligation of both carotid arteries for 2 hours. Six rats with sham surgeries served as the control. The levels of AA and their derivatives was analysed in perchlorate tissue extract using reversed-phase chromatography. **Results.** Subtotal cerebral ischaemia was accompanied by changes in the AA pool, with differences found between the cortex of the left and right hemispheres. Glutamate, threonine, taurine, tyrosine, tryptophan and α -aminoadipic acid levels decreased in the left frontal lobe cortex, and ornithine levels increased. Asparagine, serine and phenylalanine levels decreased in the right frontal lobe cortex.

Conclusion. The nature of changes in the AA levels in the left and right halves of the cerebral cortex indicates interhemispheric asymmetry of amino acid imbalance, which develops in cerebral ischaemia.

Keywords: cerebral hemispheres, subtotal ischaemia, amino acids, asymmetry.

For correspondence: 230009, Belarus, Grodno, Gor'kogo str., 80. Grodno State Medical University. E-mail: razvodovsky@tut.by. Razvodovsky Yu.E.

For citation: Razvodovsky Yu.E., Smirnov V.Yu., Troyan E.I., Maksimovich N.E. [Interhemispheric asymmetry of the cerebral amino acid pool in rat with subtotal cerebral ischaemia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 41–46. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.5

Инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во многих странах мира [1–4]. Патогенетические механизмы развития ишемического инсульта сложны и до конца не изучены. В патогенезе ишемического инсульта выделяют стадии биохимического каскада, включающие энергетический дефицит, глутаматную и аспартатную эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспалительные реакции, апоптоз [5–8]. Неполное представление о патогенезе ишемических повреждений головного мозга не позволяет осуществлять эффективную терапию. Одним из направлений детализации механизмов развития повреждения головного мозга при его ишемии является изучение изменений аминокислотного пула различных отделов мозга [9, 10].

Аминокислоты (АК) и их производные (в частности, биогенные амины) играют важную роль в функционировании головного мозга как в норме, так и при патологии, участвуя в биосинтезе мембранных белков, сигнальных молекул, гормонов и регуляторных пептидов [7]. Они также выступают в качестве источника энергии через цикл трикарбоновых кислот и участвуют в образовании углеводов путем глюконеогенеза при их избытке [11]. До настоящего времени, однако, практически нет данных о межполушарной асимметрии АК-пула в норме и о ее возможной роли при развитии церебральной ишемии. Между тем изучение функциональной асимметрии при различных патологических процессах, в том числе асимметрии биохимической организации мозга, является актуальной задачей, поскольку может раскрыть закономерности течения заболеваний и выявить характерные признаки, улучшающие их диагностику.

Целью настоящего исследования явилось изучение пула свободных АК в коре левой (ЛЛД) и правой (ПЛД) лобных долей больших полушарий головного мозга крыс при его субтотальной ишемии.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 12 белых беспородных крысах-самках (по 6 животных в опытной и контрольной группах) массой 180–220 г. Контролировали температурный, световой и шумовой режимы. При выполнении экспериментов руководствовались принципами гуманного отношения к животным с соблюдением всех требований Директивы № 2010/63/EU от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Крысам опытной группы моделировали субтотальную ишемию головного мозга путем перевязки обеих сонных артерий в течение 2 ч. Контрольную группу составили ложнооперированные животные. Все оперативные манипуляции проводили в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг). После извлечения головного мозга осуществляли забор фрагментов коры ЛЛД и ПЛД больших полушарий, которые замораживали в жидком азоте. Выбор коры лобной области больших полушарий головного мозга в качестве объекта исследования обусловлен техническим удобством симметричного забора материала левого и правого полушарий.

Спектр определяемых соединений включал: протеиногенные АК, орнитин, цитруллин, а также ряд родственных соединений (таурин, оксипролин, α -аминобутират и этаноламин). Анализ АК и их дериватов проводили на хроматографе «Agilent 1100» методом обращенно-фазной хрома-

тографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере [12].

Для статистической обработки данных с помощью программы «StatSoft Statistica 10.0» применяли методы описательной статистики, двухфакторный дисперсионный анализ связанных выборок, метод Bonferroni программы R для нахождения наиболее значимых показателей.

Результаты и обсуждение

У контрольных животных не выявлено существенных различий в содержании АК в коре ЛЛД и ПЛД. Субтотальная ишемия головного мозга сопровождалась изменениями пула АК, характер которых в коре обоих полушарий был разным. В коре ЛЛД снижался уровень глутамата, треонина, таурина, тирозина, триптофана и α -аминоадипиновой кислоты (α AAA) и повышался уровень орнитина (рис. 1). Снижение уровней ароматических АК, как следствие, приводило к повышению соотношения АК с разветвленной углеводородной цепью и ароматических АК (табл. 1).

В коре ПЛД снижался уровень глутамата, аспарагина, серина, α AAA, треонина, таурина, фенилаланина, а также повышался уровень орнитина (рис. 2).

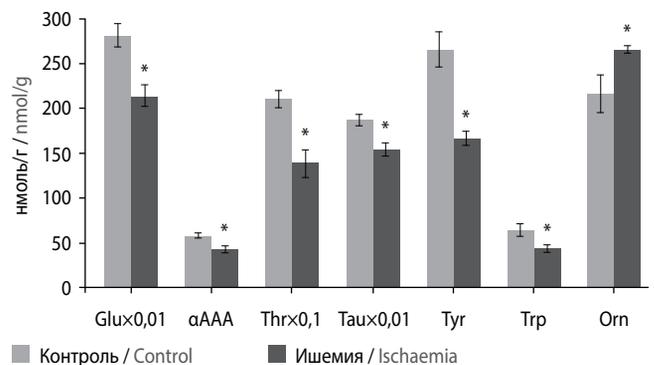


Рис. 1. Уровни свободных АК и их производных в коре ЛЛД крыс (мкмоль/г). Здесь и на рис. 2 приведены только показатели, уровни которых статистически значительно изменялись

Fig. 1. Levels of free AA and their derivatives in the left frontal lobe cortex of rats (μ mol/g) Here and in Fig. 2 only indicators whose levels were statistically significantly changed shown

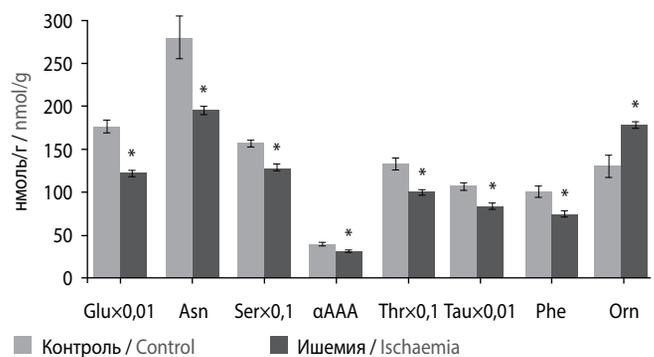


Рис. 2. Уровни свободных АК и их производных в коре правой лобной доли больших полушарий головного мозга крыс (мкмоль/г)

Fig. 2. Levels of free AA and their derivatives in the right frontal lobe cortex of rat cerebral hemispheres (μ mol/g)

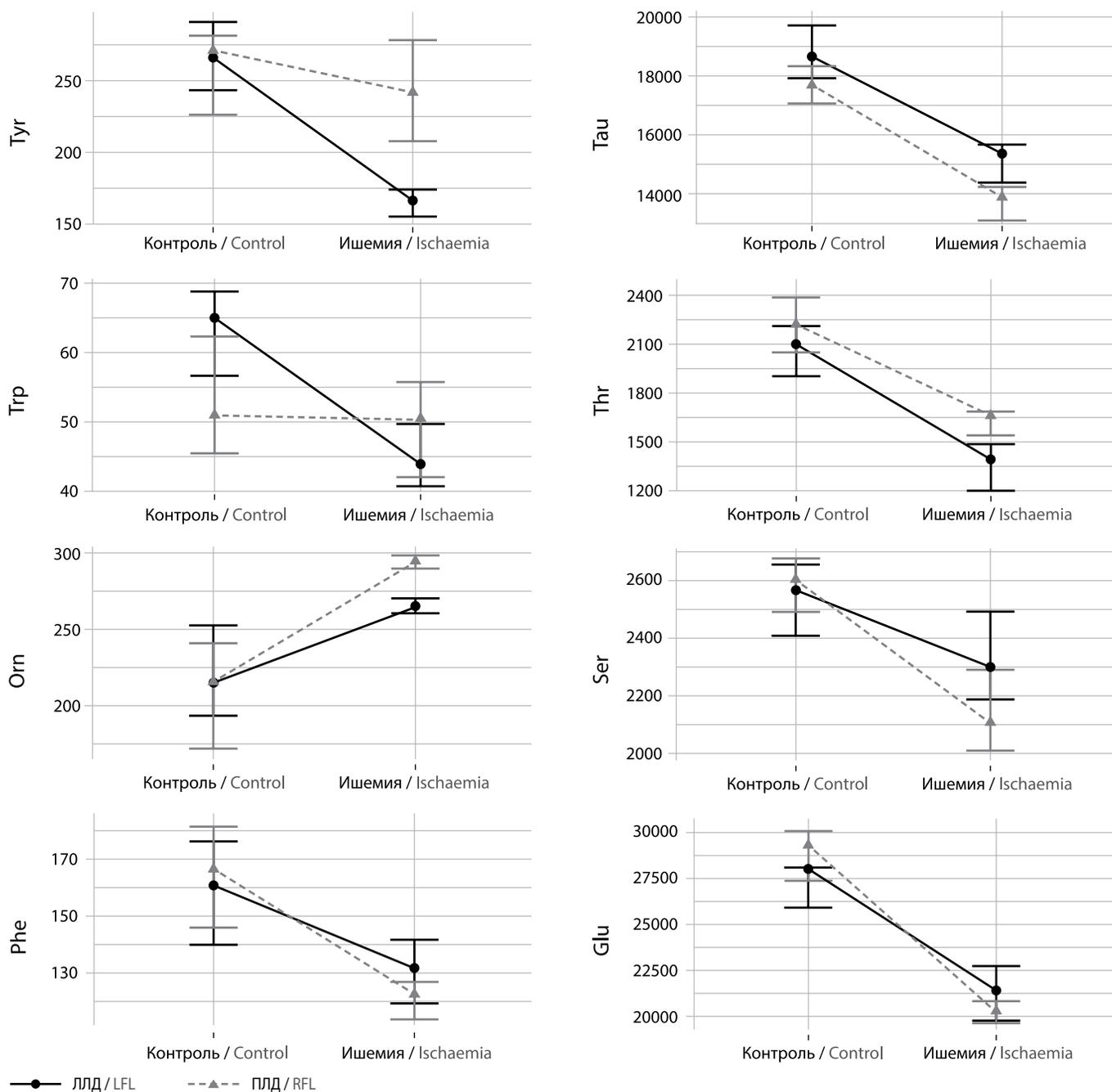


Рис. 3. Анализ взаимодействия факторов «сторона лобной доли» и «наличие/отсутствие ишемии». На графиках показаны средние (мкмоль/г) и 95% ДИ.

Fig. 3. Analysis of the interaction between the 'frontal lobe side' and 'presence/absence of ischaemia' factors. The graphs show the averages ($\mu\text{mol/g}$) and 95% CI

В обеих долях происходило обеднение суммарного пула АК (заменимых и незаменимых), при этом пул кетогенных АК оставался неизменным (табл. 1). В целом изменения интегральных показателей в коре обеих долей совпадали, различия касались только пулов ароматических АК: в ПЛД соотношение АК с разветвленной углеводородной цепью и ароматических АК не увеличивалось.

Нарушения пула АК затронули и уровни нейроактивных АК: в обеих долях снижалась концентрация возбуждающих

(аспартат, глутамат) и тормозных (таурин, глицин) нейротрансмиттерных АК, однако их соотношение не изменялось (табл. 1).

Анализ взаимодействия двух факторов (сторона больших полушарий и наличие/отсутствие ишемии) свидетельствует о различии влияния субтотальной ишемии на уровни тирозина, триптофана и орнитина в обеих долях. Уровень тирозина и триптофана изменялся только в ЛЛД, уровень орнитина повышался в коре обеих долей, однако в ПЛД это

Таблица 1. Интегральные показатели АК-пула коры ЛЛД и ПЛД головного мозга крыс при субтотальной ишемии (мкмоль/г)
Table 1. Integral indicators of the AA pool in the left frontal lobe and the right frontal lobe cortices of rats with subtotal ischaemia (µmol/g)

Показатель / Indicator	ЛЛД / Left frontal lobe		ПЛД / Right frontal lobe	
	контроль / control	ишемия / ischaemia	контроль / control	ишемия / ischaemia
Ароматические АК / Aromatic AA	491±30,5	342±15,2*	488±37,6	415±30,7
АК с разветвленной углеводородной цепью / AA with a branched hydrocarbon chain	821±56,9	839±43,6	814±69,2	853±54,1
Заменимые АК / Non-essential AA	52 800±1560	45 500±1130*	54 200±1340	44600±1170*
Незаменимые АК / Essential AA	3900±92,9	3250±214*	4010±110	3570±164*
Гликогенные АК / Glycogenic AA	55500±1630	47600±1120*	56 900±1330	46 900±1210*
Кетогенные АК / Ketogenic AA	799±29,8	915±65,1	842±38,2	952±93,4
Нейротрансмиттерные АК / Neurotransmitter AA	62 500±1820	50 100±1750*	62 000±2590	48 200±1070*
Возбуждающие АК / Excitatory AA	34 300±1590	27 700±978*	35 900±1470	27 200±1100*
Тормозные АК / Inhibitory AA	28 200±2360	22 400±1020*	26 100±1870	21 000±1080*
Соотношение АК с разветвленной углеводородной цепью и ароматических АК / Ratio of AA with a branched hydrocarbon chain and aromatic AA	1,71±0,136	2,48±0,177*	1,73±0,177	2,11±0,205
Заменимые/незаменимые АК / Non-essential/essential AA	13,6±0,342	14,3±1,12	13,6±0,522	12,6±0,401*
Гликогенные/кетогенные АК / Glycogenic/ketogenic AA	70,4±4,34	53,3±4,96*	68,3±2,99	50,6±3,58*
Возбуждающие/тормозные АК / Excitatory/inhibitory AA	1,28±0,139	1,24±0,0493	1,41±0,0965	1,31±0,101
Суммарный пул АК / Total AA pool	83 600±2320	70 100±1550*	83 000±2590	68 300±1430*

Примечание. **p*<0,05 по отношению к соответствующему контролю.
Note. **p*<0.05 relative to the corresponding control.

повышение было статистически значимо выше, чем в ЛЛД (рис. 3). Уровни фенилаланина, таурина, серина, треонина и глутамата снижались однонаправленно в обеих долях мозга.

Для нахождения наиболее информативных показателей традиционно используются пошаговые процедуры. Однако такой подход зачастую зависит от выбора начальных условий поиска, что может приводить к неоднозначным результатам. Поэтому для решения этой задачи нами была применена процедура Boruta из пакета статистических программ R, алгоритм которой не зависит от начальных условий.

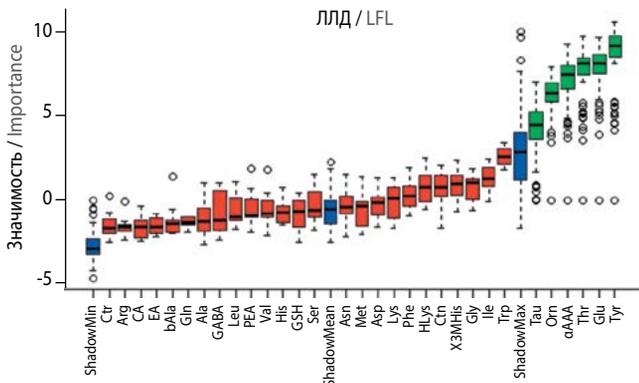
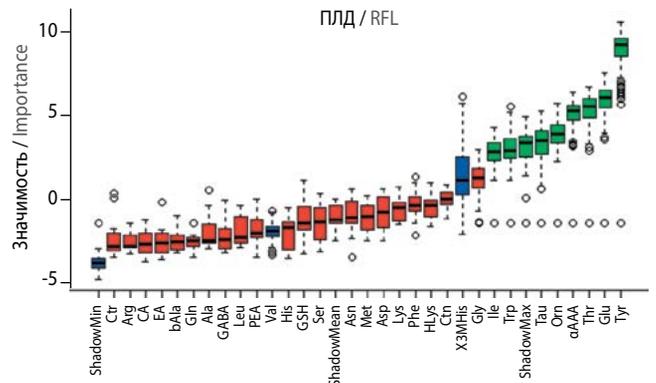


Рис. 4. Результаты применения алгоритма Boruta по отбору наиболее значимых показателей

Fig. 4. Results of Boruta algorithm application to select the most significant indicators

Результаты применения процедуры Boruta (рис. 4) показали, что наиболее значимыми показателями, характеризующими изменения АК-фонда коры ЛЛД при субтотальной ишемии головного мозга, являлись треонин, глутамат, орнитин, тирозин, αАА и таурин. В ПЛД наиболее значимыми были треонин, аспарагин, глутамат, серин, орнитин, β-аланин, фенилаланин и таурин.

Развитие асимметрии пула свободных АК коры лобной доли больших полушарий подтверждается методом многомерного анализа. Линейный дискриминантный анализ показал увеличение на плоскости двух главных



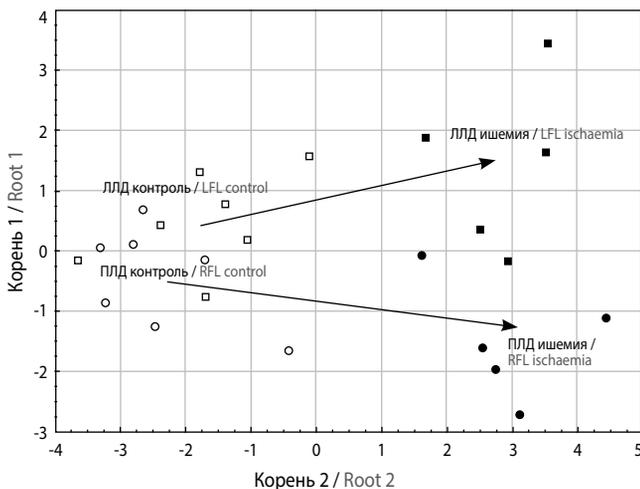


Рис. 5. Расположение групп на плоскости первых двух корней дискриминантной функции

Fig. 5. The position of the groups on the first two discriminant function roots plane

компонент расстояния между областями ПЛД и ЛЛД животных с ишемией (D^2 Махаланобиса = 8,8) по сравнению с таковым для контрольной группы (D^2 Махаланобиса = 2,3; рис. 5). Наибольший относительный вклад в значение 1-го корня дискриминантной функции вносили глутамат, треонин и триптофан, в значение 2-го корня — треонин и таурин (рис. 5). Анализ внутригрупповых коэффициентов корреляции переменных и стандартизованных канонических дискриминантных функций показал, что 1-й корень тесно связан с уровнем глутамата, а 2-й — тирозина (рис. 5). Можно предположить интерпретацию корней как «общее» (т.е. не зависящее от стороны лобной доли — 1-й корень) и «специфическое» (2-й корень) действие ишемии, поскольку именно сдвигом группы «ЛЛД ишемия» вдоль 2-го корня обусловлена асимметрия АК-пула коры головного мозга при ишемии. Поскольку на долю 1-го корня приходится более 83% общей дисперсии (что значительно превышает соответствующий показатель для 2-го корня — 14,3%), «асим-

Стандартизованные коэффициенты канонических дискриминантных функций

Standardized coefficients of canonical discriminant functions

	Корень 1 / Root 1	Корень 2 / Root 2	Корень 3 / Root 3
Glu	0,632	-0,545	-0,520
Thr	0,706	0,722	0,151
Tau	0,604	-0,636	0,199
Tyr	-0,150	1,217	-0,048
Trp	0,839	-0,408	0,792

Факторная структура

Factor structure

	Корень 1 / Root 1	Корень 2 / Root 2	Корень 3 / Root 3
Thr	0,454*	0,365	-0,326
Tau	0,406*	-0,301	0,023
Tyr	0,232	0,438*	0,156
Trp	0,167	0,012	0,843*
Glu	0,520	-0,032	-0,740*

метрия» АК-дисбаланса незначительна по сравнению с его выраженностью.

Таким образом, субтотальная ишемия головного мозга сопровождается выраженным дисбалансом АК-пула коры больших полушарий. Имеющиеся различия в характере изменений уровня АК в ЛЛД и ПЛД больших полушарий свидетельствуют о межполушарной асимметрии АК-дисбаланса при ишемии головного мозга. Полученные результаты могут предвзвешивать характер не только из-за ограниченного количества животных, но и потому, что на основе данного материала трудно выдвинуть целостную гипотезу о различиях пула АК в правом и левом полушарии после субтотальной ишемии. В дальнейшем предполагается провести анализ возможных причин формирования асимметрии АК в полушариях, вызванной нарушением кровоснабжения мозга.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Список литературы

1. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017; 120: 439–448. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413. PMID: 28154096.
2. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии* 2013; 5: 1–10.
3. Разводовский Ю.Е. Потребление алкоголя и смертности от инсульта в Беларуси. *Вопросы наркологии* 2009; 6: 82–92.
4. Razvodovsky Y.E. Alcohol-attributable fraction of stroke mortality in Russia. *J Neurol Sci* 2013; 333: e231. DOI: 10.1016/j.jns.2013.07.905
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
6. Максимович Н.Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга. Гродно, 2004.
7. Кулеш С.Д. Патогенез ишемического инсульта: Биохимические механизмы и роль нейроактивных аминокислот. *Медицинские новости* 1998; 1: 21–24.
8. Zablocka B., Domanska-Janik K. Enhancement of ^3H D-aspartate release during ischemia like conditions in rat hippocampal slices: source of excitatory amino acids. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1996; 56: 63–70. PMID: 8787212.
9. Razvodovsky Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. et al. Levels of free amino acids and their derivatives in the brain cortex of rats during unilateral ischemia. *Int J Neurosci Behavior Sci* 2017; 1 (1): 18–21.
10. Скворцова В.И., Раевский К.С., Коваленко А.В. Содержание нейротрансмиттерных аминокислот в спинномозговой жидкости больных острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии* 1999; (2): 34–38.

References

1. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017; 120: 439–448. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413. PMID: 28154096.
2. Stakhovskaya L.V., Klutchichina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. [Epidemiology of stroke in Russia according to results of territory-population register (2009–2010)]. *Zhurnal neurologii i psichiatrii* 2013; 5: 1–10. (In Russ.)
3. Razvodovsky Yu.E. [Alcohol consumption and stroke mortality in Belarus]. *Voprosy narcologii* 2009; 6: 82–92. (In Russ.)
4. Razvodovsky Y.E. Alcohol-attributable fraction of stroke mortality in Russia. *J Neurol Sci* 2013; 333: e231. DOI: 10.1016/j.jns.2013.07.905
5. Gusev E.I., Skvortsova V.I. [Ischemia of the brain]. Moscow, 2001. (In Russ.)
6. Maksimovich N.E. [Role of nitrogen oxide in the pathogenesis of ischemic reperfusion brain damage]. Grodno, 2004. (In Russ.)
7. Kulesh S.D. [Pathogenesis of ischemic stroke: biochemical mechanisms and role of neuroactive amino acids]. *Meditsinskie novosti* 1998; 1: 21–24. (In Russ.)
8. Zablocka B., Domanska-Janik K. Enhancement of ^3H D-aspartate release during ischemia like conditions in rat hippocampal slices: source of excitatory amino acids. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1996; 56: 63–70. PMID: 8787212.
9. Razvodovsky Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. et al. Levels of free amino acids and their derivatives in the brain cortex of rats during unilateral ischemia. *Int J Neurosci Behavior Sci* 2017; 1 (1): 18–21.
10. Skvortsova V.I., Raevskiy K.S., Kovalenko A.V. [Concentration of neurotransmitters amino acids in the spinal cord liquid in patients with acute ischemic stroke]. *Zhurnal neurologii i psichiatrii* 1999; 2: 34–38. (In Russ.)

11. Fernstrom J.D. Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr* 2005; (6 Suppl): 1539S–1546S. DOI: 10.1093/jn/135.6.1539S. PMID: 15930466.
12. Барковский Е.В., Бокунь С.Б., Бородинский А.Н. и др. *Современные проблемы биохимии. Методы исследований*. Минск, 2013.

Поступила 07.12.2018
Принята в печать 04.03.2019

11. Fernstrom J.D. Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr* 2005; (6 Suppl): 1539S–1546S. DOI: 10.1093/jn/135.6.1539S. PMID: 15930466.
12. Barcovskiy E.V., Bokun' S.B., Borodinskiy A.N. et al. [Contemporary problems of biochemistry. Methods of investigation]. Minsk, 2013. (In Russ.)

Received 07.12.2018
Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Разводовский Юрий Евгеньевич — ассистент каф. патологической физиологии им. Д.А. Маслакова ГрГМУ, Гродно, Беларусь;
Смирнов Виталий Юрьевич — к.б.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории ГрГМУ, Гродно, Беларусь;
Троян Элина Ивановна — к.м.н., доц. каф. патологической физиологии им. Д.А. Маслакова ГрГМУ, Гродно, Беларусь;
Максимович Наталья Евгеньевна — д.м.н., проф., зав. каф. патологической физиологии им. Д.А. Маслакова ГрГМУ, Гродно, Беларусь.

Information about the authors: Yury E. Razvodovsky, assistant, D.A. Maslakov Department of pathophysiology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;
Vitalyi Yu. Smirnov, PhD (Biol.), senior researcher, Science and research laboratory, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;
Elina I. Troyan, PhD (Med.), Assoc. Prof., D.A. Maslakov Department of pathophysiology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;
Natalya E. Maksimovich, D. Sci. (Med.), Prof., Head of D.A. Maslakov Department of pathophysiology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus.

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход

Д.Р. Хасанова^{1,2}, М.Н. Калинин^{1,2}, М.М. Ибатуллин^{1,2}, И.Ш. Рахимов³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия;

²ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Россия;

³Елабужский институт (филиал) ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Елабуга, Россия

Используя специальные ключевые слова, мы провели поиск статей за последние 10 лет, посвященных геморрагической трансформации (ГТ) ишемического инсульта (ИИ) и доступных в базе данных PubMed. В статье проанализированы и обобщены сведения по классификации, патогенезу, предикторам ГТ (клиническим, лабораторным, нейровизуализационным, в том числе с использованием интегративных оценочных шкал), а также о влиянии ГТ на функциональный исход болезни. Подчеркивается, что по своей феноменологии ГТ является многофакторным патологическим процессом, включающим ишемию мозга, развитие коагулопатии, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и реперфузионное повреждение. Сделан акцент на тщательном мониторинге пациентов с острым ИИ после внутривенной тромболитической терапии и/или эндоваскулярного вмешательства, а также больных с высоким прогнозируемым риском ГТ. Для скорейшего выявления ГТ следует проводить своевременную и регулярную нейровизуализацию в динамике. Паренхиматозные гематомы 2-го типа, наиболее тяжелый тип ГТ, чаще всего ассоциированы с высокой летальностью и неблагоприятным функциональным исходом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, инфаркт мозга, геморрагическая трансформация, классификация, патогенез, предикторы, функциональный исход.

Адрес для корреспонденции: 420101, Россия, Казань, ул. Карбышева, д. 12а. ГАУЗ «МКДЦ», Республиканский головной сосудистый центр. E-mail: ninilak@gmail.com. Калинин М.Н.

Для цитирования: Хасанова Д.Р., Калинин М.Н., Ибатуллин М.М., Рахимов И.Ш. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 47–59.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.6

The haemorrhagic transformation of cerebral infarction: classification, pathogenesis, predictors and effect on the functional outcome

Dina R. Khasanova^{1,2}, Mikhail N. Kalinin^{1,2}, Murat M. Ibatullin^{1,2}, Ilnur Sh. Rakhimov³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Interregional Clinical Diagnostic Centre, Kazan, Russia;

³Elabuga Institute (Branch) of the Kazan (Volga Region) Federal University, Elabuga, Russia

Using specific keywords, we searched for articles from the last 10 years on haemorrhagic transformation (HT) of cerebral infarction (CI), which were available on the PubMed database. This article provides an analysis and a summary of the information on the classification, pathogenesis and predictors (clinical, laboratory, neuroimaging, including the use of integrative assessment scales) of HT, as well as its impact on the functional outcome of the condition. It is emphasized that HT is a multifactorial pathological process in its phenomenology, including brain ischaemia, the development of coagulopathy, disturbances in the integrity of the blood-brain barrier and reperfusion injury. The emphasis is placed on careful monitoring of patients with acute ischaemic infarct after intravenous thrombolytic therapy and/or endovascular intervention, as well as those patients with a high predicted risk of HT. Timely and regular neuroimaging should be carried out to detect HT as soon as possible. Type 2 parenchymal haematomas, the most severe type of HT, are most often associated with high mortality and an unfavourable functional outcome.

Keywords: ischaemic stroke, cerebral infarction, haemorrhagic transformation, classification, pathogenesis, predictors, functional outcome.

For correspondence: 420101, Russia, Kazan, Karbysheva str., 12a. Interregional Clinical Diagnostic Centre. E-mail: ninilak@gmail.com. Kalinin M.N.

For citation: Khasanova D.R., Kalinin M.N., Ibatullin M.M., Rakhimov I.Sh. [The haemorrhagic transformation of cerebral infarction: classification, pathogenesis, predictors and effect on the functional outcome]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 47–59. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.6

Ишемический инсульт (ИИ) разнообразен по патогенезу, клиническим проявлениям и течению, которое зависит от предшествующей патологии головного мозга и состояния коллатерального кровообращения. Понимание этого должно определять особенности индивидуальной стратегии ведения инсульта на базе универсальных протоколов диагностики и лечения.

Геморрагическая трансформация (ГТ) инфаркта мозга считается осложнением ИИ, значительно ухудшает отсроченный прогноз и ограничивает возможности лечения и реабилитации [1, 2]. Чаще всего ГТ возникает при кардиоэмболическом подтипе ИИ, а также после проведения внутривенной тромболитической терапии (ТЛТ) и/или эндоваскулярного вмешательства у больных с острой окклюзией мозговых артерий, поэтому является одной из конечных точек безопасности в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Вполне оправданы также усилия, направленные на выявление факторов риска, профилактику и лечение ГТ; в то же время в ряду внутричерепных кровоизлияний ГТ является наиболее частой формой [3–5].

Классификация и частота ГТ

Основаниями для классификации ГТ служат нейровизуализационные критерии и сопутствующее неврологическое ухудшение. При нейровизуализации традиционно различают геморрагические инфаркты (ГИ), которые представляют собой петехиальные геморрагии в зоне инфаркта, и паренхиматозные гематомы (ПГ) [6]. Недостатки такого подхода — отсутствие однозначного разграничения между ПГ внутри и вне зоны инфаркта и четких критериев классификации субарахноидальных, субдуральных и внутримозговых кровоизлияний. Для решения этих проблем была предложена расширенная гейдельбергская классификация (табл. 1), которая встретила всестороннее одобрение со стороны представителей ведущих РКИ по эндоваскулярным технологиям при ИИ (ESCAPE, SWIFT, PRIME, EXTEND-IA, MR CLEAN и REVASCAT) [7].

Сопутствующее клиническое ухудшение позволяет подразделить ГТ на асимптомную и симптомную (сГТ). Связь ГТ с неврологическим ухудшением не всегда очевидна, т.к. су-

Таблица 1. Нейровизуализационная классификация ГТ (по [12], с изменениями)

Table 1. Neuroimaging classification of HT (based on [12], with changes)

Гейдельбергская классификация / Heidelberg classification	Критерии NINDS / NINDS criteria	Критерии ECASS / ECASS criteria
Класс 1. ГТ в зоне инфаркта / Class 1. HT in the infarction zone		
1a — ГИ-1 / HI-1	ГИ — острый инфаркт с точечной или различной по объему гиподенсивностью с нечеткими контурами в пределах сосудистого бассейна / Haemorrhagic infarction (HI) — acute infarction with punctate or variable hypodensity/hyperdensity with an indistinct border within the vascular territory	ГИ-1 — рассеянные небольшие петехии без масс-эффекта / Haemorrhagic infarction-1 — small scattered petechiae without mass effect
1b — ГИ-2 / HI-2		ГИ-2 — сливные петехии без масс-эффекта / Haemorrhagic infarction-2 — confluent petechiae without mass effect
1c — ПГ-1 / PH-1	ПГ — типичные гомогенные гиперденсивные очаги с четкими контурами с или без отека или масс-эффекта / Parenchymal haematoma (PH) — typical homogeneous, hyperdense lesions with a sharp border with or without oedema or mass effect	ПГ-1 — менее 30% зоны инфаркта с незначительным масс-эффектом / Parenchymal haematoma-1 — less than 30% of the infarction zone with a slight mass effect
Класс 2. ПГ в зоне инфаркта и за ее пределами — ПГ-2 / Class 2. PH in the infarction zone and beyond — PH-2		
Класс 3. ПГ вне зоны инфаркта либо внутричерепное внемозговое кровоизлияние / Class 3. PH outside of the infarction zone or intracranial extracerebral haemorrhage		ПГ-2 — более 30% зоны инфаркта со значительным масс-эффектом / Parenchymal haematoma-2 — more than 30% of the infarction zone with a significant mass effect
3a — ПГ вне зоны инфаркта / PH outside the infarction zone		
3b — внутримозговое кровоизлияние / intracerebral haemorrhage		
3c — субарахноидальное кровоизлияние / subarachnoid haemorrhage		
3d — субдуральное кровоизлияние / subdural haemorrhage		

Таблица 2. Дефиниции сГТ (по [12], с изменениями)
Table 2. Definitions of symptomatic intracerebral haemorrhage (based on [12], with changes)

РКИ / RCT	Клинические критерии / Clinical criteria	КТ или МРТ критерии / CT or MRI criteria	Причинно-следственная связь с ухудшением / Causal relationship with deterioration	Временной интервал для оценки ГТ / Time interval for evaluation of HT
PROACT-2	Увеличение NIHSS на ≥ 4 балла либо снижение уровня сознания на 1 балл / ≥ 4 point increase in the NIHSS or a 1-point deterioration in level of consciousness	Любая ГТ на КТ / Any HT on CT	Ухудшение связано с ГТ / Deterioration related to HT	Через 24 ч / After 24 hours
NINDS	Любое клиническое подозрение на ГТ либо любое ухудшение неврологического статуса / Any clinical suspicion of HT or any deterioration in neurological status	Любая ГТ на КТ / Any HT on CT	Причинно-следственная связь не учитывалась / Causal relationship not considered	КТ через 24 ч и на 7–10-й день ИИ, а также при любом клиническом подозрении на ГТ; в первичном анализе оценивали ГТ в течение 36 ч / CT after 24 hours and 7–10 days after ischaemic stroke onset, as well as any clinical suspicion of HT; primary analysis evaluated HT within 36 hours
ECASS II	Клинические симптомы или нежелательные явления, указывающие на ухудшение (например, нарастание гемипареза) или увеличение NIHSS на ≥ 4 балла / Clinical symptoms or adverse events indicating a deterioration (for example, immobilization, increase of hemiparesis) or ≥ 4 point increase in the NIHSS	Любая ГТ на КТ / Any HT on CT	Причинно-следственная связь не учитывалась / Causal relationship not considered	КТ через 22–36 ч и на 7-й день ИИ / CT after 22–36 hours and on the 7th day after ischaemic stroke onset
ECASS III	Увеличение NIHSS на ≥ 4 балла либо приведшее к смерти / ≥ 4 point increase in the NIHSS or resulting in death	Любая ГТ / Any HT	ГТ как преобладающая причина ухудшения / HT as the predominant cause of deterioration	КТ/МРТ через 22–36 ч ИИ / CT/MRI 22–36 hours after ischaemic stroke onset
SITS-MOST	Увеличение NIHSS на ≥ 4 балла от значения при поступлении либо от наименьшего значения между поступлением и 24 ч или моментом возникновения ГТ, приведшей к смерти / ≥ 4 point increase in the NIHSS from the value on admission, or the lowest value between admission and 24 hours or the moment of HT onset resulting in death	ПГ-2 в зоне инфаркта либо на отдалении / PH-2 in the infarction zone or distally	Причинно-следственная связь не учитывалась / Causal relationship not considered	КТ/МРТ через 22–36 ч ИИ / CT/MRI 22–36 hours after ischaemic stroke onset
GWTC-S	Любое неврологическое ухудшение / Any neurological deterioration	Любая ГТ на КТ / Any HT on CT	Ухудшение связано с ГТ / Deterioration related to HT	КТ/МРТ через 24–36 ч после начала ИИ / CT/MRI 24–36 hours after ischaemic stroke onset
IST-3	Клинически важное нарастание дефицита, измеренного с помощью валидизированной шкалы инсульта, либо возникновение клинического синдрома, предполагающего повторный инсульт / Clinically important worsening of deficit measured on a valid stroke scale, or the occurrence of a clinical syndrome suggesting repeated stroke	Значимая ГТ / Significant HT	ГТ, достаточная для возникновения ухудшения / HT sufficient to cause deterioration	КТ/МРТ через 24–48 ч ИИ и при любом изменении в клинической картине; в первичном анализе оценивали ГТ в течение 7 сут / CT/MRI after 24–48 h and with any change in the clinical picture; primary analysis evaluated HT within 7 days
Гейдельбергская классификация /	Увеличение NIHSS на ≥ 4 балла от значения при поступлении, либо на ≥ 2 балла в одной из категорий NIHSS, либо приведшее к интубации, гемикраниэктомии, установке вентрикулярного дренажа или другому большому терапевтическому вмешательству / ≥ 4 point increase in the NIHSS from the values on admission or ≥ 2 points in 1 NIHSS category, or leading to intubation, hemicraniectomy, installation of a ventricular drain placement, or other major medical/ surgical intervention	Любая ГТ / Any HT	Отсутствие альтернативных объяснений ухудшения / No alternative explanation for the deterioration	Через 24 ч после вмешательства / 24 hours after the intervention

ществуют различные определения такого ухудшения и само ухудшение может произойти по причине, не имеющей отношения к ГТ. В РКИ по ТЛТ был предложен ряд дефиниций сГТ (табл. 2).

Выбор определения существенно влияет на трактовку данных литературы о возникновении сГТ [8], поэтому при сравнении различных исследований следует обращать внимание на используемую авторами классификацию. Кроме того, как межэкспертное согласие, так и корреляция с клиническими исходами значительно варьируют между различными дефинициями сГТ [9]. Так, определение сГТ в исследовании ECASS II имеет высокий уровень межэкспертного согласия, а в исследовании SITS-MOST — тесную корреляционную связь с летальностью [9–11].

Таким образом, определения сГТ зависят от нейровизуализационных характеристик и степени неврологического ухудшения, что необходимо учитывать при интерпретации частоты возникновения сГТ. С целью адекватного сравнения с результатами РКИ следует классифицировать ГТ по нейровизуализационным критериям (ГИ-1, ГИ-2, ПГ-1, ПГ-2, ПГ за пределами зоны инфаркта), оценивать степень неврологического ухудшения по разнице в баллах по NIHSS и указывать причинно-следственную связь ГТ с этим ухудшением [12].

С учетом патогенеза ГТ также можно подразделить на раннюю, возникающую в первые 18–24 ч от начала ИИ, и отсроченную [13].

Частота спонтанной ГТ составляет 38–71%, по данным аутопсии и 10–43% по результатам компьютерной томографии (КТ), из них сГТ — 0,6–20% [14–16]. ГИ встречаются примерно в 3 раза чаще, чем ПГ [17].

Как в РКИ, так и в проспективных регистрах инсульта, частота сГТ после проведения ТЛТ альтеплазой в стандартной дозе 0,9 мг/кг колеблется от 2 до 7%. Этот разброс значений, вероятно, связан с различиями в дизайне исследований, популяции пролеченных пациентов и дефиниции сГТ (табл. 2) [10]. По данным РКИ по ТЛТ, большинство сГТ возникают в первые 24–36 ч от начала инсульта [14, 18–20]. Однако ГТ может возникнуть и через неделю с момента развития ИИ [19].

Систематический обзор и метаанализ 9 РКИ и 2 исследований без контрольной группы (в качестве контроля использовались данные литературы) по эндovasкулярному лечению (внутриартериальный либо этапный тромболизис, механическая тромбоэкстракция) острого ИИ показал, что частота любой ГТ и асимптомной ГТ была значительно выше при эндovasкулярном вмешательстве, чем при медикаментозной терапии (ТЛТ, стандартное лечение), но частота сГТ была одинаковой (любая ГТ: 35 и 19% соответственно, отношение шансов (ОШ) 2,55, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,64–3,97, $p < 0,001$; асимптомная ГТ: 28 и 12% соответственно, ОШ=3,16, 95% ДИ 1,62–6,16, $p < 0,001$; сГТ: 5,6 и 5,2% соответственно, ОШ=1,09, 95% ДИ 0,79–1,50, $p = 0,61$) [22].

Патогенез геморрагической трансформации

Время от начала ИИ до реперфузии в ишемизированной ткани мозга является ключевым фактором развития ГТ [13]. До сих пор существует неопределенность относи-

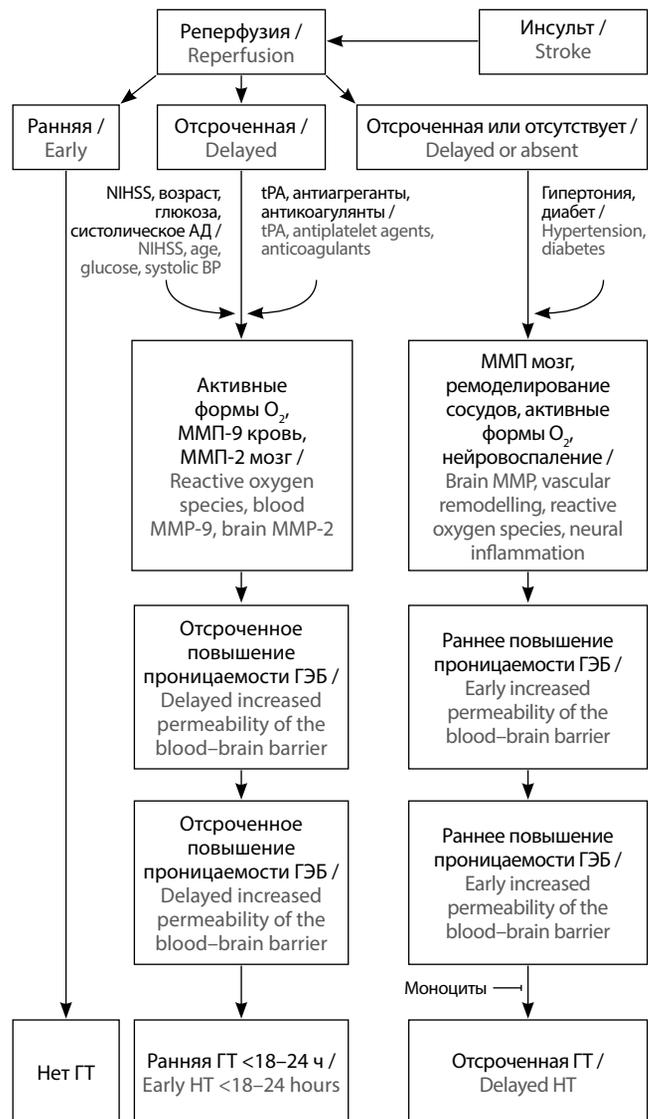


Рис. 1. Патогенез ранней и отсроченной ГТ (по [13], с изменениями)
Fig. 1. Pathogenesis of early and delayed HT (based on [13], with changes)

тельно патогенеза мелких петехиальных геморрагий и ПГ. Некоторые авторы считают, что он различен, т.к. петехиальные кровоизлияния связаны с длительностью и тяжестью ишемии, в то время как при ПГ такая ассоциация может отсутствовать [23]. Кроме того, полагают, что ГИ часто является маркером благоприятного исхода, т.к. появление петехиальных геморрагий, вероятно, свидетельствует о ранней реперфузии в жизнеспособной ткани мозга. Тем не менее как при ГИ, так и при ПГ причиной кровоизлияния служит повреждение и/или ремоделирование кровеносных сосудов, которые формируют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и являются частью нейрососудистой единицы (сосуд — глия — нейрон) [24].

Тканевой активатор плазминогена (tPA) повышает риск ГТ, вовлекая при этом целый каскад механизмов. Во-первых, он способствует реперфузии путем деградации фибриновых сгустков. Несмотря на короткий период полувыведения, эффекты tPA с развитием коагулопатии потребления продолжают 24 ч и более после инфузии [25–27]. Во-вторых,

оказывая влияние на специфические рецепторы, tPA принимает участие в активации матриксной металлопротеиназы (ММП) -9, -2 и -3, что приводит к деградации внеклеточного матрикса, повышению проницаемости ГЭБ, гибели нейрососудистых единиц, отеку и кровоизлиянию [13, 28–30]. В-третьих, tPA обладает потенциальными нейротоксическими эффектами и взаимодействует с определенными типами глутаматных NMDA-рецепторов, приводя к высвобождению кальция из внутриклеточных депо [31].

Нарушение целостности ГЭБ является центральным механизмом развития ГТ при ИИ. В экспериментальных моделях показано, что повреждение ГЭБ возникает уже через 10 мин ишемии [32]; при этом значительно снижается активность Na^+ , K^+ -АТФазы, что запускает каскад клеточных и метаболических нарушений, ведущих к нарушению проницаемости ГЭБ [33, 34]. По клиническим данным, раннее открытие ГЭБ обнаружено в первые 2–6 ч (медианное значение 3,8 ч) от начала ИИ [34, 35]. Раннее нарушение целостности ГЭБ при ИИ не является однофазным: установлены два периода усиленной проницаемости ГЭБ — между 4–8 и 12–16 ч от начала ИИ. Эти фазы могут быть связаны с прогрессированием инфаркта и перфузионным статусом (гиперемия и гипоперфузия). Примерно через 24 ч наступает стойкое повреждение ГЭБ, которое длится в течение нескольких недель [36, 37].

Механизмы, вовлеченные в раннее нарушение целостности ГЭБ и раннюю ГТ (в первые 18–24 ч от начала ИИ), отличаются от таковых при отсроченном повреждении ГЭБ и отсроченной ГТ, что важно учитывать при разработке патогенетической фармакопрофилактики ГТ. Установлено, что активные формы кислорода, лейкоцитарная ММП-9 и мозговая ММП-2 являются важными основными медиаторами в развитии ранней ГТ. Однако мозговые ММП-9, ММП-3 и другие протеазы, сосудистое ремоделирование и нейровоспаление выступают на первый план в патогенезе отсроченной ГТ (рис. 1) [13]. Возникшие в результате ишемии и последующей воспалительной реакции повреждение ГЭБ и нарушение ауторегуляции церебральной микро- и макроциркуляции предрасполагают к экстравазации крови при реперфузии в ткани мозга. Однако степень анатомических и функциональных нарушений ГЭБ сильно зависит от длительности ишемии [38].

Ранняя реперфузия снижает риск ГТ. Отсроченная реперфузия повышает проницаемость ГЭБ и риск ГТ. Активные формы кислорода, лейкоцитарная ММП-9 и мозговая ММП-2 играют важную роль в нарушении целостности ГЭБ и развитии ранней ГТ. В противоположность этому, сосудистое ремоделирование, мозговые ММП (ММП-9, ММП-2, ММП-3) и другие протеазы (плазмин, эндогенный tPA, урокиназа, катепсины), активные формы кислорода и нейровоспаление участвуют в отсроченном повреждении ГЭБ и возникновении отсроченной ГТ. Особая субпопуляция моноцитов, проникающая в ткань мозга, может препятствовать развитию отсроченной ГТ путем секреции специфических молекул (трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и др.).

Предикторы геморрагической трансформации

Клинические и лабораторные предикторы

За последние годы достоверно установлен ряд клинических предикторов ГТ у больных с ИИ. Тяжесть инсульта, объем инфаркта и время до реперфузии в значительной степени

коррелируют с ГТ. Как правило, клиническая тяжесть ИИ ассоциирована с объемом инфаркта [16, 39]. Время от начала ИИ до реперфузии является ключевым фактором, определяющим вероятность развития ГТ вне зависимости от применения ТЛТ. По экспериментальным и клиническим данным установлено, что реканализация, возникшая за пределами 6 ч от начала ишемии мозга, является независимым предиктором ГТ [13].

К другим факторам риска ГТ относятся возраст, систолическое артериальное давление (АД), артериальная гипертензия, уровень гликемии и использование антиагрегантов. Метаанализ 55 клинических исследований показал, что ГТ после ТЛТ ассоциирована с пожилым возрастом, тяжелым инсультом, гипергликемией, фибрилляцией предсердий (ФП), застойной сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью, предшествующим лечением антиагрегантами, лейкоареозом и острыми очагами ишемии при КТ до начала лечения [40]. Эти клинические данные согласуются с экспериментальными моделями инсульта [41–43].

Механизмы, посредством которых пожилой возраст предрасполагает к развитию ГТ, до конца не ясны. При старении усиливается образование активных форм кислорода, которые могут способствовать нарушению целостности ГЭБ [44].

Полагают, что внезапное повышение АД нарушает целостность ГЭБ и повышает риск ГТ. Как в экспериментальных моделях, так и по клиническим данным установлено, что острое повышение АД после ТЛТ ассоциировано с ГТ [45, 46]. Так, риск ГТ возрастает при повышении систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. в диапазоне 140–180 мм рт. ст., поэтому снижение АД ниже 185/110 мм рт. ст. перед инфузией tPA является частью стандартного протокола ТЛТ [47, 48].

Хроническое повышение АД нарушает микроциркуляцию и коллатеральный кровоток, ведет к повышению цереброваскулярной резистентности и снижению эластичности сосудистой стенки. При этом происходит усиленное образование активных форм кислорода, активация ММП и воспалительной реакции, что потенциально нарушает целостность ГЭБ и повышает риск ГТ. Пожилой возраст и артериальная гипертензия, возможно, взаимно утяжеляют друг друга [49, 50].

В экспериментальных моделях и по клиническим данным установлено, что гипергликемия ассоциирована с повышенным риском ГТ, однако механизмы этой взаимосвязи остаются не до конца понятными. С одной стороны, гипергликемия увеличивает образование активных форм кислорода, активность ММП и экспрессию провоспалительных цитокинов, что в итоге приводит к нарушению целостности ГЭБ [42, 51]. С другой стороны, она может усилить тяжесть ишемического повреждения путем влияния на микро- и макроциркуляцию и таким образом способствовать ГТ [52]. Однако, будет ли снижение уровня глюкозы в крови уменьшать частоту ГТ у больных с ИИ, остается неясным и является задачей проходящего в настоящее время РКИ [53].

Тромбоэмболия церебральных артерий вследствие ФП является ведущей причиной кардиоэмболического инсульта. В ходе своего естественного развития тромбоэмболы мо-

гут смещаться вдоль сосуда, подвергаясь спонтанной реканализации. Ишемия в условиях внезапной окклюзии мозговой артерии и отсутствия прекодиционирования и коллатерального кровотока приводит к увеличению объема инфаркта, более выраженной начальной гипоперфузии ткани мозга и дальнейшему увеличению ядра инфаркта, что ассоциировано с частым развитием сГТ и неблагоприятным функциональным исходом [54].

Патология системы гемостаза также является фактором риска ГТ. В условиях острой ишемии, когда нарушена проницаемость ГЭБ, использование антикоагулянтов, антиагрегантов и тромболитиков, а также увеличение времени свертывания, тромбоцитопения и дефект свертывающих факторов повышают вероятность развития ГТ, при этом даже мелкие петехиальные геморрагии могут трансформироваться в большие гематомы [13].

С одной стороны, установлено, что раннее назначение антикоагулянтов после ИИ повышает риск ГТ. До сих пор отсутствуют свидетельства, основанные на доказательной медицине, относительно времени возобновления антикоагулянтной терапии после ИИ у больных с ФП. Текущие рекомендации базируются на мнении консенсуса, известном как «правило Динера», причем в его основе лежит лишь один критерий — клиническая тяжесть инсульта по NIHSS [55].

С другой стороны, несколько проспективных обсервационных и два небольших РКИ изучали риск и пользу раннего назначения (через 3–5 дней) неантагонистов витамина К — новых оральных антикоагулянтов при ИИ легкой и средней тяжести у больных с ФП. Результаты этих исследований показали, что раннее назначение новых оральных антикоагулянтов ассоциировано с низкой частотой сГТ и асимптомной ГТ, в то же время позднее их назначение (через >7–14 дней) повышает частоту повторного ИИ. Большие РКИ, сравнивающие раннее и позднее назначение новых оральных антикоагулянтов у больных с ФП и ИИ, должны подтвердить безопасность и эффективность этой стратегии. В настоящее время проходят четыре таких исследования с общей численностью около 9000 участников, а их результаты ожидаются после 2021 г. [56].

Применение антиагрегантов до и в течение первых 24 ч после ТЛТ увеличивает вероятность развития ГТ. Двойная антиагрегантная терапия также связана с повышенным риском ГТ после ИИ. Низкий уровень тромбоцитов в крови является предиктором ГТ, а при их количестве менее $100 \times 10^9/\text{л}$ ТЛТ противопоказана [48, 57, 58].

Некоторые исследователи полагают, что пониженные уровни липопротеинов низкой плотности и общего холестерина в крови ассоциированы со всеми типами ГТ, в том числе с сГТ, преимущественно у больных с атеротромботическим ИИ; в противоположность этому, липопротеины высокой плотности и триглицериды такой связи не обнаружили [59–62]. Эти данные являются особенно важными, так как на холестерин липопротеинов низкой плотности могут воздействовать статины. Вопрос о безопасности ТЛТ у больных с низким уровнем липопротеинов низкой плотности заслуживает особого внимания, т.к. на сегодняшний день консенсус не достигнут. Исследование VISTA показало, что прием статинов до ИИ не связан с ранними геморрагическими осложнениями независимо от проведения ТЛТ, а инициация терапии ими в первые дни после ИИ не влияет

на риск ГТ, но может быть ассоциирована со снижением летальности [63]. Другие исследования также установили, что у пациентов, получивших статины до ИИ, возникает менее тяжелый ИИ. Однако большое многоцентровое исследование, проведенное в Европе, показало, что этот эффект нивелируется при совместном применении тРА. По мнению некоторых экспертов, использование статинов не повышает риск и тяжесть ГТ при комбинации с ТЛТ [64, 65]. Механизм, посредством которого риск ГТ на фоне низких уровней ЛПНП и холестерина может повышаться, до сих пор не установлен. Вероятно, холестерин играет определенную роль в поддержании целостности мелких артерий мозга и нейрососудистых единиц [66].

Повышенный уровень глобулина также является независимым предиктором ГТ у пациентов, получивших внутриартериальную ТЛТ. Возможными механизмами служат вовлечение воспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α), ММП-9 и положительных белков острой фазы, синтезируемых в печени [67].

Установлено, что альбуминурия является маркером стойкого повреждения эндотелия. Наличие микро- и макроальбуминурии может быть независимым предиктором ГТ у больных с ИИ [68, 69].

В литературе также имеются указания на лабораторные тесты, которые потенциально могут служить предикторами ГТ: повышенные уровни белка S100B, клеточного фибронектина, фибриногена, активированного белка С, цитокинов, ферритина и ММП-9 в крови, а также низкий клиренс креатинина [70–77]. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения взаимосвязи этих факторов с ГТ [78].

Нейровизуализационные предикторы

Нейровизуализация играет ведущую роль в диагностике ИИ, т.к. на основании только клинических данных сложно установить характер нарушения мозгового кровообращения и его последующую динамику. Современные мультимодальные протоколы предоставляют всестороннюю информацию о прогнозе, дальнейшей тактике и результатах лечения, выявляя за несколько минут изменения в четырех «П»: паренхиме мозга, проходимости мозговых артерий, пенумбре и проницаемости ГЭБ [79, 80].

Предикторы, основанные на оценке паренхимы. Объем инфаркта является наиболее важным предиктором ГТ. Учитывая положительную корреляцию между объемом инфаркта и частотой ГТ, риск ГТ значительно повышается при обширном инфаркте мозга [16, 81, 82]. Более того, обширный инфаркт часто сопровождается значительным отеком мозга, который оказывает дополнительное воздействие на церебральные сосуды. Повышенная проницаемость капилляров вследствие длительной ишемии и гипоксии значительно увеличивает риск развития ГТ после регресса отека мозга. Поэтому у пациентов с большими и обширными инфарктами мозга важно проводить регулярную нейровизуализацию вне зависимости от улучшения или ухудшения клинических симптомов и тщательно выбирать лечебные мероприятия [78].

ГТ чаще возникает в сером веществе, особенно в коре головного мозга, из-за хорошо развитого коллатерального

кровообращения, с которым связано увеличение реперфузионного повреждения. Инфаркты в сером веществе, как правило, возникают вследствие окклюзии крупной мозговой артерии и приводят к массивному отеку. В противоположность этому, большинство инфарктов в белом веществе являются лакунарными и являются следствием окклюзии интрацеребральных артерий [78].

Гиподенсивный очаг более 1/3 бассейна средней мозговой артерии и другие ранние признаки ишемии (снижение контрастной плотности чечевицеобразного ядра, островковой полоски, сглаженность борозд полушария большого мозга) на бесконтрастной КТ хорошо изучены как предикторы ГТ, но обладают умеренной чувствительностью и специфичностью [14, 83–88]. Шкалы Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score (pc-ASPECTS) и количественная оценка гиподенсивности также используются в определении ГТ [85, 88–91]. Объем очага на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI) более 100 мл, фокальная гиперинтенсивность на FLAIR и очень низкие значения объема мозгового кровотока (cerebral blood volume, CBV) связаны с высоким риском развития сГТ [92–100].

Ранние микрогемorragии в очаге инфаркта, визуализируемые на градиентных режимах T2*-GRE или SWI/SWAN, рассматриваются как предикторы ГТ, но в отношении длительно существующих микрогемorragий мнения исследователей расходятся [101–104].

Умеренный и выраженный лейкоареоз, выявляемый в режиме FLAIR при магнитно-резонансной томографии (МРТ), является независимым предиктором ГТ, но не является противопоказанием к проведению ТЛТ [105–107].

Предикторы, основанные на оценке сосудов. Установлены как качественные (проксимальная окклюзия внутренней сонной или средней мозговой артерий), так и полуколичественные (низкий балл по шкале Clot Burden Score) предикторы ГТ, но они слабо чувствительны и умеренно специфичны [86, 108–110].

Симптом гиперденсивной средней мозговой артерии на бесконтрастной КТ свидетельствует об острой окклюзии крупного сегмента, однако его роль как независимого предиктора неоднозначна [14, 111–115]. Установлено, что пациенты с гиперденсивной средней мозговой артерией имеют более высокий балл по NIHSS и у них чаще наблюдаются и более выражены признаки ранней ишемии при КТ [116]. Количественная характеристика этого симптома, которая включает измерение протяженности и диаметра гиперденсивного участка, а также плотности пораженной и здоровой средней мозговой артерии с вычислением соответствующего отношения, позволяет повысить специфичность и чувствительность этого предиктора [117–119].

МРТ-аналогами симптома гиперденсивной СМА являются симптом гиперинтенсивной СМА на T1-взвешенных изображениях и симптом парамагнитной восприимчивости сосуда (susceptibility vessel sign, SVS) на градиентных режимах T2*-GRE или SWI/SWAN, чувствительность и специфичность которых как предикторов ГТ несколько выше, причем чем больше диаметр гипointенсивного участка SVS, тем больше вероятность кардиоэмболического подтипа инсульта и ГТ [120, 121]. Выраженность гипointенсивных церебральных вен, видимых на градиентных режи-

мах SWI/SWAN, высоко коррелирует со степенью ишемии и является независимым предиктором ПГ-2 [122].

Гиперинтенсивные на FLAIR артерии в зоне инфаркта (симптом «спагетти») указывают на большую зону ишемии, а их количество служит маркером значительно выраженного перфузионного дефицита [123]. В то же время симптом является индикатором развитого коллатерального кровотока, что может снижать риск развития ГТ.

Коллатеральный кровоток поддерживает жизнеспособность нейронов в области «ишемической полутени» и ограничивает увеличение ядра инфаркта перед реканализацией. Степень коллатерального кровотока, оцененная по исходным сканам КТ-ангиографии либо при цифровой субтракционной ангиографии, значимо влияет на частоту ГТ после реканализации у больных с ИИ. Недостаточное коллатеральное кровоснабжение снижает эффективность реперфузии, а реканализация областей с выраженной гипоперфузией может привести к ГТ. Следовательно, сниженный коллатеральный кровоток увеличивает частоту ГТ и усугубляет неврологический дефицит [15].

Предикторы, основанные на оценке пениумбры и проницаемости ГЭБ. Прогностической точностью, сравнимой с DWI, обладает перфузионная КТ. Площадь очага на картах CBV, а также процент МТТ–CBV (МТТ — mean transit time, среднее время прохождения контрастного вещества) или МТТ–DWI несоответствия, повышенная проницаемость ГЭБ являются общепризнанными предикторами ГТ [110, 124–127]. Существуют качественные и количественные способы оценки проницаемости ГЭБ. К качественным относят раннее накопление контрастного вещества в зоне инфаркта или цереброспинальной жидкости, которое специфично для развития ГТ и может быть связано с реперфузионным повреждением [34, 128–131]. Карты PS (permeability surface—area product, произведение проницаемости поверхности—площадь), полученные из данных перфузионной КТ или динамической по контрастному усилению МРТ, дают количественную оценку проницаемости ГЭБ, поэтому высокочувствительны и специфичны в предикции ПГ-2 [26, 132–135].

Шкалы для выявления факторов риска развития ГТ

Многие факторы, ассоциированные с ГТ, тесно взаимосвязаны, что ограничивает оценку независимого дополнительного риска каждого предиктора, особенно в небольших исследованиях, недостаточно статистически мощных для мультивариационного анализа. Например, ФП, антикоагулянты, возраст и клиническая тяжесть инсульта повышают риск ГТ, но каждый из них может коррелировать и с другими факторами. Кроме того, повышение абсолютного риска ГТ, связанного с каждым из этих предикторов, также широко варьирует, и это важно учитывать при оценке их клинического значения. Все эти ограничения привели к созданию интегративных шкал с множественными факторами для лучшего прогнозирования риска ГТ у конкретного пациента (табл. 3).

В валидизационных исследованиях, сравнивших эти шкалы на разных популяциях пациентов, показаны схожие прогностические значения. Несмотря на то что эти шкалы эффективны в оценке риска ГТ, наблюдаемого у конкретного больного, верхний предел абсолютного риска ГТ, спрогнозированный по этим шкалам, не является ос-

Таблица 3. Интегративные шкалы для выявления факторов риска развития ГТ у больных с ИИ
Table 3. Integrative scales to identify risk factors for the development of HT in patients with ischaemic stroke

Шкала / Scale	Компоненты / Components	Размер выборки / Sample size	Бассейн / Vascular territory	Прогнозируемый исход / Predicted outcome	ТЛТ / IV thrombolytic therapy
GRASPS [156]	Возраст, NIHSS, глюкоза, систолическое АД, азиатская/неазиатская раса, пол (0–101 баллов) / Age, NIHSS, glucose, systolic BP, Asian/non-Asian race, gender (0–101 points)	10 242	Любой / Any	сГТ / SHT	Да / Yes
HAS-BLED [157]	Систолическое АД, нарушение функции печени и почек, инсульт/ТИА в анамнезе, кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст, злоупотребление алкоголем, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (0–9 баллов) / Systolic BP, impaired liver and kidney function, history of stroke/TIA, bleeding history, labile INR, age, alcohol abuse, NSAIDs use (0–9 points)	3978	Любой / Any	Большое кровотечение* / Significant haemorrhage*	Нет / No
HAT [158]	NIHSS, сахарный диабет или глюкоза, ранние признаки ишемии на КТ (0–5 баллов) / NIHSS, diabetes mellitus or glucose, early signs of ischemia on CT (0–5 points)	400	Любой / Any	сГТ / SHT	Да / Yes
HeRS [159]	Возраст, объем инфаркта на DWI, клиренс креатинина (без баллов) / Age, stroke size on DWI, creatinine clearance (no points)	345	Любой / Any	Любая ГТ / Any HT	Не имеет значения / Regardless
HTI [160]	ASPECTS, NIHSS, симптом гипертензивной средней мозговой артерии, ФП на ЭКГ (0–8 баллов) / ASPECTS, NIHSS, hyperdense middle cerebral artery sign, atrial fibrillation on ECG (0–8 points)	783	СМА / Middle cerebral artery	Любая ГТ / Any HT	Не имеет значения / Regardless
iScore [161]	ФП, возраст, злокачественная опухоль, хроническая сердечная недостаточность, NIHSS, предшествующая госпитализации инвалидизация, почечный диализ, пол, подтип инсульта, глюкоза (18–345 баллов) / Atrial fibrillation, age, malignant tumour, chronic heart failure, NIHSS, disability prior to hospitalization, renal dialysis, gender, stroke subtype, glucose (18–345 points)	1696	Любой / Any	Любая ГТ / Any HT	Да / Yes
MSS [58]	Возраст, NIHSS, глюкоза, тромбоциты (0–4 баллов) / Age, NIHSS, glucose, platelets (0–4 points)	1205	Любой / Any	Любая ГТ / Any HT	Да / Yes
SEDAN [162]	Возраст, NIHSS, глюкоза, симптом гипертензивной средней мозговой артерии, ранние признаки ишемии на КТ (0–5 баллов) / Age, NIHSS, glucose, hyperdense middle cerebral artery sign, early signs of ischemia on CT (0–5 points)	1802	Любой / Any	сГТ / SHT	Да / Yes
SITS-SICH [163]	Возраст, NIHSS, глюкоза, масса тела, артериальная гипертензия, антиагрегантная терапия (нет, аспирин, аспирин + клопидогрель), систолическое АД, время от дебюта симптомов до ТЛТ (0–12 баллов) / Age, NIHSS, glucose, body weight, hypertension, antiplatelet therapy (no, aspirin, aspirin + clopidogrel), systolic BP, time from symptom onset to start of IV thrombolytic therapy (0–12 points)	31 627	Любой / Any	сГТ / SHT	Да / Yes
THRIVE [164]	Возраст, NIHSS, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ФП (0–9 баллов) / Age, NIHSS, hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation (0–9 points)	5724	Любой / Any	сГТ / SHT	Да / Yes
SPAN-100 [165]	Возраст, NIHSS (0–1 балл) / Age, NIHSS (0–1 score)	624	Любой / Any	Любая ГТ / Any HT	Не имеет значения / Regardless

нованием для отказа в проведении ТЛТ при наличии соответствующих показаний. Пациенты, которые могут иметь самый высокий прогнозируемый риск ГТ, также, наиболее вероятно, будут иметь самый неблагоприятный исход без проведения ТЛТ [12]. Так, исследование IST-3 показало наибольшую пользу tPA в сравнении с плацебо в подгруппе пациентов с высоким прогнозируемым риском сГТ [136].

Способы выявления ГТ и ее влияние на функциональный исход

Еще в первых больших РКИ по тромболитису при инфаркте миокарда было показано, что сГТ возникает в течение первых 12 ч после ТЛТ у 65% больных, в период 12–24 ч — у 17%, 24–48 ч — у 9% и позже 48 ч — у 9% [137]. В нескольких исследованиях время возникновения сГТ после ТЛТ изучали при остром ИИ [10, 20, 138, 139], но из-за различных временных пороговых значений сравнивать результаты затруднительно. Большинство сГТ при ИИ возникают в первые 24 ч и только около 10–15% — после 24 ч [140]. В исследовании NINDS все фатальные сГТ развились в течение первых 24 ч, причем в 80% случаев — в течение первых 12 ч [20]. Несмотря на то, что любая ГТ может возникнуть через 7 сут и позже, большинство сГТ после ТЛТ возникают в течение первых 36 ч. Связь сГТ с коагулопатией, обусловленной ТЛТ, за пределами 36 ч кажется маловероятной [12].

Спонтанная ГТ без применения ТЛТ является следствием ишемического повреждения ГЭБ и возникает, главным образом, в течение первых 2 нед после ИИ [141].

Для диагностики любой ГТ необходимо проводить нейровизуализацию в динамике. КТ и МРТ обладают одинаковой чувствительностью в выявлении ПГ. Однако ГИ чаще выявляются при высокопольной МРТ, особенно с использованием градиентных режимов T2*-GRE и SWI/SWAN, поэтому частота обнаружения ГТ при МРТ в целом выше [142–148].

Список литературы / References

- Berger C., Fiorelli M., Steiner T. et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001; 32: 1330–1335. DOI: 10.1161/01.STR.32.6.1330. PMID: 11387495.
- Lei C., Wu B., Liu M. et al. Asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: is it clinically innocuous? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2767–2772. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.024. PMID: 25314946.
- Sussman E.S., Connolly E.S.Jr. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2013; 4: 69. DOI: 10.3389/fneur.2013.00069. PMID: 23772220.
- Lee Y.B., Yoon W., Lee Y.Y. et al. Predictors and impact of hemorrhagic transformations after endovascular thrombectomy in patients with acute large vessel occlusions. *J Neurointerv Surg* 2018; 11: 469–473. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014080. PMID: 30291207.
- Wolpert S.M., Bruckmann H., Greenlee R. et al. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 3–13. PMID: 8427107.
- Trouillas P., von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 556–561. DOI: 10.1161/01.STR.0000196942.84707.71. PMID: 16397182.
- von Kummer R., Broderick J.P., Campbell B.C. et al. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke* 2015; 46: 2981–2986. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010049. PMID: 26330447.
- Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317–1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656. PMID: 18815396.
- Gumbinger C., Gruschka P., Böttinger M. et al. Improved prediction of poor outcome after thrombolysis using conservative definitions of symptomatic hem-

orrhage. *Stroke* 2012; 43: 240–242. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.623033. PMID: 21998049.

Наиболее четкая взаимосвязь между нейровизуализационными характеристиками ГТ и функциональным исходом была установлена для ПГ-2, но клиническое значение ГИ-1, ГИ-2 и ПГ-1 до сих пор обсуждается [149]. *Post hoc* анализ исследований ECASS I и ECASS II показал, что ПГ-2 на 50% повышает риск раннего (неврологическое ухудшение в течение 24 ч) и позднего (стойкая инвалидизация или смерть к 3-му месяцу после начала ИИ) неблагоприятного исхода [150].

ПГ-1 также ассоциированы с ранним неврологическим ухудшением [1], но существуют различные мнения исследователей относительно их исхода. Клиническое значение ГИ-1 и ГИ-2 вызывает наибольшие дебаты. С одной стороны, их считают следствием успешной реперфузии и признаком благоприятного исхода в ранний период [23, 151], с другой — имеются данные об их влиянии на долгосрочный исход (снижение кумулятивной одногодичной выживаемости, увеличение частоты когнитивных нарушений и постинсультной эпилепсии) [2, 152–154]. Отчасти это связано с тем, что проникновение крови может спровоцировать отек мозга и другие токсичные эффекты [155]. Следовательно, минимизация риска возникновения даже небольших ГТ у больных с ИИ может оказаться благоприятной для функционального исхода.

В заключение следует отметить, что по своей феноменологии ГТ является многофакторным патологическим процессом, включающим ишемию мозга, развитие коагулопатии, нарушение целостности ГЭБ и реперфузионное повреждение. Необходимо тщательно мониторировать пациентов с острым ИИ после ТЛТ и/или эндоваскулярного вмешательства, а также тех, у кого имеется высокий прогнозируемый риск ГТ. Для раннего выявления ГТ необходимо проводить своевременную и регулярную нейровизуализацию в динамике. ПГ-2 чаще всего ассоциированы с высокой летальностью и неблагоприятным функциональным исходом.

- Seet R.C., Rabinstein A.A. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 106–114. DOI: 10.1159/000339675. PMID: 22868870.
- Rao N.M., Levine S.R., Gornbein J.A. et al. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue-type plasminogen activator trials. *Stroke* 2014; 45: 2728–2733. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005135. PMID: 25096731.
- Yaghi S., Willey J.Z., Cucchiara B. et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48: e343–e361. DOI: 10.1161/STR.000000000000152. PMID: 29097489.
- Jickling G.C., Liu D., Stamova B. et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 185–199. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.203. PMID: 24281743.
- Jaillard A., Cornu C., Durieux A. et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke* 1999; 30: 1326–1332. DOI: 10.1161/01.STR.30.7.1326. PMID: 10390303.
- Bang O.Y., Saver J.L., Kim S.J. et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42: 2235–2239. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.604603. PMID: 21737798.
- Terruso V., D'Amelio M., Di Benedetto N. et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *Neuroepidemiology* 2009; 33: 261–265. DOI: 10.1159/000229781. PMID: 19641332.

17. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F. et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke* 2008; 39: 2249–2256. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510321. PMID: 18535273.
18. Larrue V., von Kummer R.R., Muller A. et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II) *Stroke* 2001; 32: 438–441. DOI: 10.1161/01.STR.32.2.438. PMID: 11157179.
19. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
20. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997; 28: 2109–2118. DOI: 10.1161/01.STR.28.11.2109. PMID: 9368550.
21. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282: 2019–2026. DOI: 10.1001/jama.282.21.2019. PMID: 10591384.
22. Hao Y., Zhang Z., Zhang H. et al. Risk of intracranial hemorrhage after endovascular treatment for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Interv Neurol* 2017; 6: 57–64. DOI: 10.1159/000454721. PMID: 28611835.
23. Thomalla G., Sobesky J., Kohrmann M. et al. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke* 2007; 38: 313–318. DOI: 10.1161/01.STR.0000254565.51807.22. PMID: 17204683.
24. Hamann G.F., del Zoppo G.J., von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction—possible mechanisms. *Thromb Haemostasis* 1999; 82 Suppl 1: 92–94. PMID: 10695495.
25. Vandelli L., Marietta M., Gambini M. et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 394–400. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.005. PMID: 25497721.
26. Matosevic B., Knoflach M., Werner P. et al. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology* 2013; 80: 1216–1224. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182897015. PMID: 23486872.
27. Lee V.H., Connors J.J., Cutting S. et al. Elevated international normalized ratio as a manifestation of post-thrombotic coagulopathy in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2139–2144. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.03.021. PMID: 25081309.
28. Wang X., Lee S.R., Arai K. et al. Lipoprotein receptor-mediated induction of matrix metalloproteinase by tissue plasminogen activator. *Nat Med* 2003; 9: 1313–1317. DOI: 10.1038/nm926. PMID: 12960961.
29. Kelly M.A., Shuaib A., Todd K.G. Matrix metalloproteinase activation and blood-brain barrier breakdown following thrombolysis. *Exp Neurol* 2006; 200: 38–49. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.01.032. PMID: 16624294.
30. Suzuki Y., Nagai N., Umemura K. Novel situations of endothelial injury in stroke — mechanisms of stroke and strategy of drug development: intracranial bleeding associated with the treatment of ischemic stroke: thrombolytic treatment of ischemia-affected endothelial cells with tissue-type plasminogen activator. *J Pharmacol Sci* 2011; 116: 25–29. DOI: 10.1254/jphs.10R27FM. PMID: 21498957.
31. Wang X., Tsuji K., Lee S.R. et al. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 2726–2730. DOI: 10.1161/01.STR.0000143219.16695.af. PMID: 15459442.
32. Hamann G.F., Liebetrau M., Martens H. et al. Microvascular basal lamina injury after experimental focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 526–533. DOI: 10.1097/00004647-200205000-00004. PMID: 11973425.
33. Rossi D.J., Brady J.D., Mohr C. Astrocyte metabolism and signaling during brain ischemia. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1377–1386. DOI: 10.1038/nn2004. PMID: 17965658.
34. Warach S., Latour L.L. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke* 2004; 35: 2659–2661. DOI: 10.1161/01.STR.0000144051.32131.09. PMID: 15472105.
35. Latour L.L., Kang D.W., Ezzeddine M.A. et al. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol* 2004; 56: 468–477. DOI: 10.1002/ana.20199. PMID: 15389899.
36. Klohs J., Steinbrink J., Bourayou R. et al. Near-infrared fluorescence imaging with fluorescently labeled albumin: a novel method for non-invasive optical imaging of blood-brain barrier impairment after focal cerebral ischemia in mice. *J Neurosci Methods* 2009; 180: 126–132. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2009.03.002. PMID: 19427539.
37. Sandoval K.E., Witt K.A. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiol Dis* 2008; 32: 200–219. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.08.005. PMID: 18790057.
38. Khatri R., McKinney A.M., Swenson B. et al. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 2012; 79: S52–S57. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182697e70. PMID: 23008413.
39. Kidwell C.S., Saver J.L., Carneado J. et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33: 717–724. DOI: 10.1161/hs0302.104110. PMID: 11872894.
40. Whiteley W.N., Slot K.B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke* 2012; 43: 2904–2909. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.665331. PMID: 22996959.
41. Lyden P.D. Hemorrhagic transformation during thrombolytic therapy and reperfusion: effects of age, blood pressure, and matrix metalloproteinases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 532–538. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.001. PMID: 23453556.
42. Elgebaly M.M., Oghi S., Li W. et al. Neurovascular injury in acute hyperglycemia and diabetes: A comparative analysis in experimental stroke. *Transl Stroke Res* 2011; 2: 391–398. DOI: 10.1007/s12975-011-0083-3. PMID: 21909340.
43. Xing Y., Jiang X., Yang Y. et al. Hemorrhagic transformation induced by acute hyperglycemia in a rat model of transient focal ischemia. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 111: 49–54. DOI: 10.1007/978-3-7091-0693-8_9. PMID: 21725731.
44. Dankbaar J.W., Hom J., Schneider T. et al. Age- and anatomy-related values of blood-brain barrier permeability measured by perfusion-CT in non-stroke patients. *J Neuroradiol* 2009; 36: 219–227. DOI: 10.1016/j.neurad.2009.01.001. PMID: 19251320.
45. Tejima E., Katayama Y., Suzuki Y. et al. Hemorrhagic transformation after fibrinolysis with tissue plasminogen activator: evaluation of role of hypertension with rat thromboembolic stroke model. *Stroke* 2001; 32: 1336–1340. DOI: 10.1161/01.STR.32.6.1336. PMID: 11387496.
46. Butcher K., Christensen S., Parsons M. et al. Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. *Stroke* 2010; 41: 72–77. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.563767. PMID: 19926841.
47. Ahmed N., Wahlgren N., Brainin M. et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009; 40: 2442–2449. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.548602. PMID: 19461022.
48. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P.Jr. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a. PMID: 23370205.
49. Tuttle J.L., Sanders B.M., Burkhart H.M. et al. Impaired collateral artery development in spontaneously hypertensive rats. *Microcirculation* 2002; 9: 343–351. DOI: 10.1038/sj.mn.7800151. PMID: 12375172.
50. Pires P.W., Dams Ramos C.M., Marin N. et al. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H1598–H1614. DOI: 10.1152/ajpheart.00490.2012. PMID: 23585139.
51. de Courten-Myers G.M., Kleinholz M., Holm P. et al. Hemorrhagic infarct conversion in experimental stroke. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 120–126. DOI: 10.1016/S0196-0644(05)80144-1. PMID: 1739195.
52. Kawai N., Keep R.F., Betz A.L. Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia. *Stroke* 1997; 28: 149–154. DOI: 10.1161/01.STR.28.1.149. PMID: 8996504.
53. Bruno A., Durkalski V.L., Hall C.E. et al. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: a randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke. *Int J Stroke* 2014; 9: 246–251. DOI: 10.1111/ijis.12045. PMID: 23506245.
54. Tu H.T., Campbell B.C., Christensen S. et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke* 2015; 10: 534–540. DOI: 10.1111/ijis.12007. PMID: 23489996.
55. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–1507. DOI: 10.1093/europace/euv309. PMID: 26324838.
56. Seiffge D.J., Werring D.J., Paciaroni M., et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurology* 2019; 18: 117–126. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9. PMID: 30415934.
57. Hankey G.J. Dual antiplatelet therapy in acute transient ischemic attack and minor stroke. *N Engl J Med* 2013; 369: 82–83. DOI: 10.1056/NEJMe1305127. PMID: 23803138.
58. Cucchiara B., Tanne D., Levine S.R. et al. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 331–333. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.012. PMID: 18984422.
59. Nardi K., Leys D., Eusebi P. et al. Influence of lipid profiles on the risk of hemorrhagic transformation after ischemic stroke: systematic review. *Cerebrovasc Dis Extra* 2011; 1: 130–141. DOI: 10.1159/000335014. PMID: 22566990.
60. Bang O.Y., Saver J.L., Liebeskind D.S. et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology* 2007; 68: 737–742. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252799.64165.d5. PMID: 17182976.

61. D'Amelio M., Terruso V., Famoso G. et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 234–238. DOI: 10.1159/000329315. PMID: 21860236.
62. Kim B.J., Lee S.H., Ryu W.S. et al. Low level of low-density lipoprotein cholesterol increases hemorrhagic transformation in large artery atherothrombosis but not in cardioembolism. *Stroke* 2009; 40: 1627–1632. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.539643. PMID: 19286585.
63. Scheitz J.F., MacIsaac R.L., Abdul-Rahim A.H. et al. Statins and risk of poststroke hemorrhagic complications. *Neurology* 2016; 86: 1590–1596. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002606. PMID: 27016519.
64. Engelter S.T., Soenne L., Ringleb P. et al. IV thrombolysis and statins. *Neurology* 2011; 77: 888–895. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e9135. PMID: 21849650.
65. Campos M., García-Bonilla L., Hernández-Guillamon M. et al. Combining statins with tissue plasminogen activator treatment after experimental and human stroke: a safety study on hemorrhagic transformation. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 863–870. DOI: 10.1111/cns.12181. PMID: 24118905.
66. Thrift A., McNeil J., Donnan G. et al. Reduced frequency of high cholesterol levels among patients with intracerebral haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 376–380. DOI: 10.1054/jocn.2002.1111. PMID: 12217665.
67. Xing Y., Guo Z.N., Yan S. et al. Increased globulin and its association with hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis therapy. *Neurosci Bull* 2014; 30: 469–476. DOI: 10.1007/s12264-013-1440-x. PMID: 24871645.
68. Rodríguez-Yáñez M., Castellanos M., Blanco M. et al. Micro- and macroalbuminuria predict hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 2006; 67: 1172–1177. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238353.89194.08. PMID: 17030748.
69. Cho B.H., Kim J.T., Chang J. et al. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke by micro- and macroalbuminuria after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1145–1152. DOI: 10.1111/ene.12127. PMID: 23582041.
70. Foerch C., Wunderlich M.T., Dvorak F. et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke* 2007; 38: 2491–2495. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.480111. PMID: 17673718.
71. Castellanos M., Leira R., Serena J. et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 1671–1676. DOI: 10.1161/01.STR.0000131656.47979.39. PMID: 15166391.
72. Lee J.G., Lee K.B., Jang I.M. et al. Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 53–59. DOI: 10.1159/000345087. PMID: 23428997.
73. Choi K.H., Park M.S., Kim J.T. et al. The serum ferritin level is an important predictor of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2012; 19: 570–577. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03564.x. PMID: 21999175.
74. Nikiforova (Postnikova) T.A., Doronin B.M., Peskov S.A. [Blood serum cytokines as predictors of hemorrhagic transformation of ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikiatr im S.S. Korsakova* 2014; 114 (3 Pt 2): 20–26. PMID: 24781237. (In Russ.)
75. Inzitari D., Giusti B., Nencini P. et al. MMP9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death. *Stroke* 2013; 44: 2901–2903. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002274. PMID: 23908067.
76. Christoforidis G.A., Karakasis C., Mohammad Y. et al. Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 165–170. DOI: 10.3174/ajnr.A1276. PMID: 18768718.
77. Mendioroz M., Fernández-Cadenas I., Alvarez-Sabín J. et al. Endogenous activated protein C predicts hemorrhagic transformation and mortality after tissue plasminogen activator treatment in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28: 143–50. DOI: 10.1159/000225907. PMID: 19546541.
78. Zhang J., Yang Y., Sun H. et al. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med* 2014; 2: 81. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.08. PMID: 25333056.
79. Hoffmann A., Zhu G., Wintermark M. Advanced neuroimaging in stroke patients: prediction of tissue fate and hemorrhagic transformation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10: 515–524. DOI: 10.1586/erc.12.30. PMID: 22458583.
80. Rowley H. The four Ps of acute stroke imaging: parenchyma, pipes, perfusion, and penumbra. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 599–601. PMID: 11290464.
81. Castellanos M., Leira R., Serena J. et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 40–46. DOI: 10.1161/01.STR.0000046764.57344.31. PMID: 12511748.
82. Tan S., Wang D., Liu M. et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *J Neurol* 2014; 261: 905–912. DOI: 10.1007/s00415-014-7297-8. PMID: 24590407.
83. IMS Study Investigators. Hemorrhage in the Interventional Management of Stroke study. *Stroke* 2006; 37: 847–851. DOI: 10.1161/01.STR.0000202586.69525.ac. PMID: 16439694.
84. Larrue V., von Kummer R., del Zoppo G. et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 957–960. PMID: 9158632.
85. Lin K., Zink W.E., Tsiouris A.J. et al. Risk assessment of hemorrhagic transformation of acute middle cerebral artery stroke using multimodal CT. *J Neuroimaging* 2012; 22: 160–166. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00562.x. PMID: 21143549.
86. Molina C.A., Montaner J., Abilleira S. et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 2001; 32: 1079–1084. DOI: 10.1161/01.STR.32.5.1079. PMID: 11340213.
87. Toni D., Fiorelli M., Bastianello S. et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996; 46: 341–345. DOI: 10.1212/WNL.46.2.341. PMID: 8614491.
88. Barber P.A., Demchuk A.M., Zhang J. et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; 355: 1670–1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02237-6. PMID: 10905241.
89. Lin K., Lee S.A., Zink W.E. What ASPECTS value best predicts the 100-mL threshold on diffusion weighted imaging? Study of 150 patients with middle cerebral artery stroke. *J Neuroimaging* 2011; 21: 229–231. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00487.x. PMID: 20609038.
90. Puetz V., Sylaja P.N., Hill M.D. et al. CT angiography source images predict final infarct extent in patients with basilar artery occlusion. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1877–1883. DOI: 10.3174/ajnr.A1723. PMID: 19643923.
91. Schwamm L.H., Rosenthal E.S., Swap C.J. et al. Hypoattenuation on CT angiographic source images predicts risk of intracerebral hemorrhage and outcome after intra-arterial reperfusion therapy. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1798–1803. PMID: 16091532.
92. Campbell B.C., Christensen S., Butcher K.S. et al. Regional very low cerebral blood volume predicts hemorrhagic transformation better than diffusion-weighted imaging volume and thresholded apparent diffusion coefficient in acute ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 82–88. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.562116. PMID: 19959537.
93. Campbell B.C., Costello C., Christensen S. et al. Fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity in acute ischemic stroke may not predict hemorrhagic transformation. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 401–405. DOI: 10.1159/000331467. PMID: 21986096.
94. Cho A.H., Kim J.S., Kim S.J. et al. Focal fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity within acute diffusion-weighted imaging lesions is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis. *Stroke* 2008; 39: 3424–3426. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.516740. PMID: 18772449.
95. Kufner A., Galinovic I., Brunecker P. et al. Early infarct FLAIR hyperintensity is associated with increased hemorrhagic transformation after thrombolysis. *Eur J Neurol* 2013; 20: 281–285. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03841.x. PMID: 22900825.
96. Oppenheim C., Samson Y., Dormont D. et al. DWI prediction of symptomatic hemorrhagic transformation in acute MCA infarct. *J Neuroradiol* 2002; 29: 6–13. PMID: 11984472.
97. Sakamoto Y., Kimura K., Iguchi Y. et al. Hemorrhagic transformation in acute cerebellar infarction. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 327–333. DOI: 10.1159/000329259. PMID: 21921595.
98. Selim M., Fink J.N., Kumar S. et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002; 33: 2047–2052. DOI: 10.1161/01.STR.0000023577.65990.4E. PMID: 12154261.
99. Singer O.C., Humpich M.C., Fiehler J. et al. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; 63: 52–60. DOI: 10.1002/ana.21222. PMID: 17880020.
100. Tong D.C., Adami A., Moseley M.E. et al. Relationship between apparent diffusion coefficient and subsequent hemorrhagic transformation following acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 2378–2384. DOI: 10.1161/01.STR.31.10.2378. PMID: 11022067.
101. Huang P., Chen C.H., Lin W.C. et al. Clinical applications of susceptibility weighted imaging in patients with major stroke. *J Neurol* 2012; 259: 1426–1432. DOI: 10.1007/s00415-011-6369-2. PMID: 22186853.
102. Kakuda W., Thijs V.N., Lansberg M.G. et al. Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis. *Neurology* 2005; 65: 1175–1178. DOI: 10.1212/01.wnl.0000180519.27680.0f. PMID: 16247042.
103. Kidwell C.S., Saver J.L., Villablanca J.P. et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke* 2002; 33: 95–98. DOI: 10.1161/hs0102.101792. PMID: 11779895.
104. Lee S.H., Kang B.S., Kim N. et al. Does microbleed predict haemorrhagic transformation after acute atherothrombotic or cardioembolic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 913–916. DOI: 10.1136/jnnp.2007.133876. PMID: 18187478.
105. Celik Y., Utku U., Asil T. et al. Factors affecting hemorrhagic transformation in middle cerebral artery infarctions. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 656–658. DOI: 10.1016/j.jocn.2003.08.001. PMID: 15261244.
106. Shi Z.S., Loh Y., Liebeskind D.S. et al. Leukoaraiosis predicts parenchymal hematoma after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 1806–1811. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.649152. PMID: 22581819.

107. Costello C.A., Campbell B.C., Perez de la Ossa N. et al. Age over 80 years is not associated with increased hemorrhagic transformation after stroke thrombolysis. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 360–363. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.08.014. PMID: 2245278.
108. Kimura K., Sakai K., Iguchi Y. et al. Does ICA occlusion frequently have intracerebral hemorrhage after IV tissue plasminogen activator therapy for ischemic stroke? *Eur Neurol* 2011; 65: 245–249. DOI: 10.1159/000326338. PMID: 21464569.
109. Puetz V., Dzialowski I., Hill MD. et al. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Int J Stroke* 2008; 3: 230–236. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2008.00221.x. PMID: 18811738.
110. Tan I.Y., Demchuk A.M., Hopyan J. et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 525–531. DOI: 10.3174/ajnr.A1408. PMID: 19147716.
111. Flacke S., Urbach H., Keller E. et al. Middle cerebral artery (MCA) susceptibility sign at susceptibility-based perfusion MR imaging: clinical importance and comparison with hyperdense MCA sign at CT. *Radiology* 2000; 215: 476–482. DOI: 10.1148/radiology.215.2.r00ma09476. PMID: 10796928.
112. Haring H.P., Dilitz E., Pallua A. et al. Attenuated corticomedullary contrast: An early cerebral computed tomography sign indicating malignant middle cerebral artery infarction. A case-control study. *Stroke* 1999; 30: 1076–1082. DOI: 10.1161/01.STR.30.5.1076. PMID: 10229747.
113. Kharitonova T., Ahmed N., Thorén M. et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on admission CT scan—prognostic significance for ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the safe implementation of thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 51–59. DOI: 10.1159/000172634. PMID: 19018138.
114. Manno E.M., Nichols D.A., Fulgham J.R. et al. Computed tomographic determinants of neurologic deterioration in patients with large middle cerebral artery infarctions. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 156–160. DOI: 10.4065/78.2.156. PMID: 12583526.
115. Paliwal P.R., Ahmad A., Shen L. et al. Persistence of hyperdense middle cerebral artery sign on follow-up CT scan after intravenous thrombolysis is associated with poor outcome. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 446–452. DOI: 10.1159/000336863. PMID: 22456065.
116. Zou M., Churilov L., He A. et al. Hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for patients with acute ischaemic stroke. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 984–987. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.10.013. PMID: 23664409.
117. Abul-Kasim K., Selariu E., Brizzi M. et al. Hyperdense middle cerebral artery sign in multidetector computed tomography: definition, occurrence, and reliability analysis. *Neurol India* 2009; 57: 143–150. DOI: 10.4103/0028-3886.51282. PMID: 19439843.
118. Koo C.K., Teasdale E., Muir K.W. What constitutes a true hyperdense middle cerebral artery sign? *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 419–423. DOI: 10.1159/000016101. PMID: 11070370.
119. Shobha N., Bal S., Boyko M. et al. Measurement of length of hyperdense MCA sign in acute ischemic stroke predicts disappearance after IV tPA. *J Neuroimaging* 2014; 24: 7–10. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2012.00761.x. PMID: 23316960.
120. Guo G., Yang Y., Yang W. Validation of hyperintense middle cerebral artery sign in acute ischemic stroke: Comparison between magnetic resonance imaging and angiography. *Neural Regen Res* 2012; 7: 229–234. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.03.013. PMID: 25767505.
121. Zheng M., Fan D.S. Acute cardioembolic and thrombotic middle cerebral artery occlusions have different morphological susceptibility signs on T2 (*)-weighted magnetic resonance images. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 839820. DOI: 10.1155/2015/839820. PMID: 26543869.
122. Hermier M., Nighoghossian N., Derex L. et al. Hypointense transcerebral veins at T2*-weighted MRI: a marker of hemorrhagic transformation risk in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 1362–1370. DOI: 10.1097/01.WCB.0000091764.61714.79. PMID: 14600444.
123. Hohenhaus M., Schmidt W.U., Brunecker P. et al. FLAIR vascular hyperintensities in acute ICA and MCA infarction: a marker for mismatch and stroke severity? *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 63–69. DOI: 10.1159/000339012. PMID: 22759720.
124. Arenillas J.F., Rovira A., Molina C.A. et al. Prediction of early neurological deterioration using diffusion- and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2197–2203. DOI: 10.1161/01.STR.0000027861.75884.DF. PMID: 12215587.
125. Garcia-Bermejo P., Calleja A.L., Pérez-Fernández S. et al. Perfusion computed tomography-guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 31–37. DOI: 10.1159/000338778. PMID: 22759450.
126. Kassner A., Mandell D.M., Mikulis D.J. Measuring permeability in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2011; 21: 315–325. DOI: 10.1016/j.nic.2011.01.004. PMID: 21640302.
127. Viallon M., Altrichter S., Pereira V.M. et al. Combined use of pulsed arterial spin-labeling and susceptibility-weighted imaging in stroke at 3T. *Eur Neurol* 2010; 64: 286–296. DOI: 10.1159/000321162. PMID: 20980761.
128. Hjort N., Wu O., Ashkanian M. et al. MRI detection of early blood-brain barrier disruption: parenchymal enhancement predicts focal hemorrhagic transformation after thrombolysis. *Stroke* 2008; 39: 1025–1028. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.497719. PMID: 18258832.
129. Kassner A., Liu F., Thornhill R.E. et al. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke using texture analysis of postcontrast T1-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 933–941. DOI: 10.1002/jmri.21940. PMID: 19856407.
130. Kim E.Y., Na D.G., Kim S.S. et al. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: role of diffusion-weighted imaging and early parenchymal enhancement. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1050–1055. PMID: 15891158.
131. Vo K.D., Santiago F., Lin W. et al. MR imaging enhancement patterns as predictors of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 674–679. PMID: 12695202.
132. Hom J., Dankbaar J.W., Soares B.P. et al. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion CT predicts symptomatic hemorrhagic transformation and malignant edema in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 2011; 32: 41–48. DOI: 10.3174/ajnr.A2244. PMID: 20947643.
133. Kassner A., Roberts T.P., Moran B. et al. Recombinant tissue plasminogen activator increases blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke: an MR imaging permeability study. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1864–1869. DOI: 10.3174/ajnr.A1774. PMID: 19661169.
134. Kassner A., Roberts T., Taylor K. et al. Prediction of hemorrhage in acute ischemic stroke using permeability MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2213–2217. PMID: 16219824.
135. Vidarsson L., Thornhill R.E., Liu F. et al. Quantitative permeability magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke: how long do we need to scan? *J Magn Reson Imaging* 2009; 27: 1216–1222. DOI: 10.1016/j.mri.2009.01.019. PMID: 19695816.
136. Whiteley W.N., Thompson D., Murray G. et al. Targeting recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke based on risk of intracranial hemorrhage or poor functional outcome: an analysis of the third international stroke trial. *Stroke* 2014; 45: 1000–1006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004362. PMID: 24603072.
137. Gore J.M., Sloan M., Price T.R. et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study: Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II, pilot and clinical trial. *Circulation* 1991; 83: 448–459. PMID: 1899364.
138. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245–1251. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08020-9. PMID: 9788453.
139. Wahlgren N., Ahmed N., Dávalos A. et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–282. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4. PMID: 17258667.
140. Strbian D., Sairanen T., Meretoja A. et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology* 2011; 77: 341–348. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182267b8c. PMID: 21715707.
141. del Zoppo G.J., von Kummer R., Hamann G.F. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 1–9. DOI: 10.1136/jnnp.65.1.1. PMID: 9667553.
142. Arrould M.C., Grandin C.B., Peeters A. et al. Comparison of CT and three MR sequences for detecting and categorizing early (48 hours) hemorrhagic transformation in hyperacute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 939–944. PMID: 15205127.
143. Barber P.A., Darby D.G., Desmond P.M. et al. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke* 1999; 30: 2059–2065. PMID: 10512907.
144. Goos J.D., van der Flier W.M., Knol D.L. et al. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 2011; 42: 1894–1900. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.599837. PMID: 21566235.
145. Harada M., Morita N., Uno M. et al. Incidence and clinical correlation of intracranial hemorrhages observed by 3-tesla gradient echo T2(*)-weighted images following intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 571–575. DOI: 10.1159/000306644. PMID: 20375500.
146. Lin Y.H., Lou M., Zhu R.Y. et al. [Multi-mode MRI-based intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) reduces hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2012; 41: 665–671. PMID: 23239659. (In Chinese)
147. Lindley R.I., Wardlaw J.M., Sandercock P.A. et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004; 13: 235–246. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.03.003. PMID: 17903981.
148. Renou P., Sibon I., Tournias T. et al. Reliability of the ECASS radiological classification of postthrombotic brain haemorrhage: a comparison of CT and three MRI sequences. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 597–604. DOI: 10.1159/000312867. PMID: 20413970.

149. Lees K.R., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–1703. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6. PMID: 20472172.
150. Fiorelli M., Bastianello S., von Kummer R. et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999; 30: 2280–2284. DOI: 10.1161/01.STR.30.11.2280. PMID: 10548658.
151. Fiehler J., Remmele C., Kucinski T. et al. Reperfusion after severe local perfusion deficit precedes hemorrhagic transformation: an MRI study in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 117–124. DOI: 10.1159/000083180. PMID: 15640606.
152. Thevathasan A., Naylor J., Churilov L. et al. Association between hemorrhagic transformation after endovascular therapy and poststroke seizures. *Epilepsia* 2018; 59: 403–409. DOI: 10.1111/epi.13982. PMID: 29288487.
153. Dzialowski I., Pexman J.H., Barber P.A. et al. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry. *Stroke* 2007; 38: 75–79. DOI: 10.1161/01.STR.0000251644.76546.62. PMID: 17122437.
154. Park J.H., Ko Y., Kim W.J. et al. Is asymptomatic hemorrhagic transformation really innocuous. *Neurology* 2012; 78: 421–426. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318245d22c. PMID: 22282643.
155. Motto C., Ciccone A., Aritzu E., et al. Hemorrhage after an acute ischemic stroke. MAST-I Collaborative Group. *Stroke* 1999; 30: 761–764. PMID: 10187875.
156. Menon B.K., Saver J.L., Prabhakaran S. et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 2012; 43: 2293–2299. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.660415. PMID: 22811458.
157. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100. DOI: 10.1378/chest.10-0134. PMID: 20299623.
158. Lou M., Safdar A., Mehdiratna M. et al. The HAT score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology* 2008; 71: 1417–1423. DOI: 10.1212/01.wnl.0000330297.58334.dd. PMID: 18955684.
159. Marsh E.B., Llinas R.H., Hillis A.E. et al. Hemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke and an indication for anticoagulation. *Eur J Neurol* 2013; 20: 962–967. DOI: 10.1111/ene.12126. PMID: 23521544.
160. Kalinin M.N., Khasanova D.R., Ibatullin M.M. The hemorrhagic transformation index score: a prediction tool in middle cerebral artery ischemic stroke. *BMC Neurol* 2017; 17: 177. DOI: 10.1186/s12883-017-0958-3. PMID: 28882130.
161. Saposnik G., Fang J., Kapral M.K. et al. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 1315–1322. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.646265. PMID: 22308252.
162. Strbian D., Engelter S., Michel P. et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Ann Neurol* 2012; 71: 634–641. DOI: 10.1002/ana.23546. PMID: 22522478.
163. Mazya M., Egidio J.A., Ford G.A. et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 2012; 43: 1524–1531. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.644815. PMID: 22442178.
164. Flint A.C., Faigeles B.S., Cullen S.P. et al. THRIVE score predicts ischemic stroke outcomes and thrombolytic hemorrhage risk in VISTA. *Stroke* 2013; 44: 3365–3369. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002794. PMID: 24072004.
165. Saposnik G., Guzik A.K., Reeves M. et al. Stroke prognostication using age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. *Neurology* 2013; 80: 21–28. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b1ace. PMID: 23175723.

Поступила / Received 06.02.2019

Принята в печать / Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Хасанова Дина Рустемовна — д.м.н., проф., проф. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»; зам. генерального директора по направлению неврология, ГАУЗ «Межрегиональный клинично-диагностический центр», Казань, Россия;

Калинин Михаил Николаевич — врач-невролог неврологического отд. для больных с ОНМК ГАУЗ «Межрегиональный клинично-диагностический центр»; ассистент каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3664-6888>;

Ибатуллин Мурат Масгутович — д.м.н., проф., проф. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»; зам. генерального директора по направлению лучевая диагностика ГАУЗ «Межрегиональный клинично-диагностический центр», Казань, Россия;

Рахимов Ильнур Шавкатович — к.м.н., доц. каф. биологии и экологии Елабужского института (филиала) ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Елабуга, Россия.

Information about the authors: Khasanova Dina R., D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology and neurosurgery, Kazan State Medical University; Deputy General Director in neurology, Interregional Clinical Diagnostic Centre, Kazan, Russia;

Kalinin Mikhail N., neurologist, Neurological department for patients with stroke, Interregional Clinical Diagnostic Centre; assistant, Department of neurology and neurosurgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

Ibatullin Murat M., D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology and neurosurgery, Kazan State Medical University; Deputy General Director in the direction of radiation diagnostics, Interregional Clinical Diagnostic Centre, Kazan, Russia;

Rakhimov Ilnur Sh., PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of biology and ecology, Elabuga Institute (branch), Kazan (Volga Region) Federal University, Elabuga, Russia.

Синдром крестцово-подвздошного сочленения: этиология, клиническая картина, диагностика и лечение

А.В. Яриков¹, А.В. Морев², М.В. Шпагин¹, А.П. Фраерман^{1,2}

¹ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», Нижний Новгород, Россия;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия

Актуальность изучения синдрома крестцово-подвздошного сочленения (КПС) связана с широкой распространенностью проблемы болевых синдромов в спине у лиц трудоспособного возраста. Синдром КПС является причиной боли у 15–30% лиц с хроническим болевым синдромом в области нижней части поясничного отдела позвоночника. В обзоре описаны особенности анатомического строения КПС и этиологические факторы, которые могут приводить к его дисфункции. Отдельно выделены патогенетические звенья при развитии данного состояния. Детально рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики с другими вертеброгенными болевыми синдромами и представлены диагностические тесты. Описаны основные направления современной терапии синдрома КПС. Подробно освещены интервенционные методы лечения дисфункции КПС, в том числе радиочастотная нейроабляция как альтернатива консервативного лечения.

Ключевые слова: синдром крестцово-подвздошного сочленения, боль в спине, дифференциальная диагностика, интраартикулярная блокада, радиочастотная нейроабляция.

Адрес для корреспонденции: 603028, Россия, Нижний Новгород, Московское ш., д. 144. ГБУЗ НО «ГКБ № 39». E-mail: anton-yarikov@mail.ru. Яриков А.В.

Для цитирования: Яриков А.В., Морев А.В., Шпагин М.В., Фраерман А.П. Синдром крестцово-подвздошного сочленения: этиология, клиническая картина, диагностика и лечение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 60–68.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.7

Sacroiliac joint syndrome: aetiology, clinical presentation, diagnosis and management

Anton V. Yarikov¹, Anton V. Morev², Maxim V. Shpagin¹, Alexander P. Fraerman^{1,2}

¹City Clinical Hospital No. 39, Nizhny Novgorod, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Sacroiliac joint (SIJ) syndrome is a relevant disorder to study because of the high prevalence of back pain conditions in people of working age. SIJ syndrome is a cause of pain in 15–30% of people with chronic pain in the lower lumbar spine. This review describes the anatomical structure of the SIJ and the aetiological factors that can lead to its dysfunction. Pathogenetic links in the development of this condition are identified separately. The issue of differential diagnosis with other vertebrogenic pain syndromes is considered in detail, and diagnostic tests are presented. The main current approaches to treating SIJ syndrome are described. Interventional methods for treating SIJ dysfunction are described in detail, including radiofrequency neuroablation as an alternative to conservative management.

Keywords: sacroiliac joint syndrome, back pain, differential diagnosis, intra-articular block, radiofrequency neuroablation.

For correspondence: 603028, Russia, Nizhny Novgorod, Moskovskoye sh., 144. City Clinical Hospital No. 39. E-mail: anton-yarikov@mail.ru. Yarikov A.V.

For citation: Yarikov A.V., Morev A.V., Shpagin M.V., Fraerman A.P. [Sacroiliac joint syndrome: aetiology, clinical presentation, diagnosis and management]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 60–68. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.7

В течение жизни один или несколько инцидентов боли в спине испытывают более 90% человек [1–3]. Экономический ущерб от лечения лиц с болью в спине в индустриально развитых странах достигает больших цифр и выходит на лидирующее место среди патологий трудоспособных людей [1–4]. Доказано, что у 15–30% лиц с хроническим болевым синдромом в области нижней части поясничного отдела позвоночника причиной боли является крестцово-подвздошное сочленение (КПС) [5–9]. До 70% случаев неудачно пролеченных дегенеративно-дистрофических заболеваний поясничного отдела позвоночника связано с упущением патологии КПС [10, 11].

Анатомия

КПС — это синовиальный сустав, который сформирован суставными поверхностями крестца и подвздошной кости. Суставная поверхность крестца покрыта гиалиновым хрящом, а подвздошной кости — волокнистым хрящом. Суставная поверхность крестца имеет характерную форму, подобную ушной раковине, она заключает на своей поверхности неровности, которые соединяются с соответствующими неровностями суставной поверхности подвздошной кости [12]. КПС внизу оканчивается на уровне S2 позвонка [13]. Суставные поверхности связаны между собой посредством комплекса связок и мышц, которые удерживают стабильность КПС, одновременно допуская адекватный объем движений [5, 12, 14]. Следовательно, КПС нужно воспринимать как систему интра- и экстраартикулярных компонентов, повреждение одного из которых ведет к формированию болевого синдрома. Иннервация КПС происходит посредством латеральных и медиальных веточек L4–S3 корешков и передних веточек L5–S2 в составе крестцового сплетения [7, 15–17]. Васкуляризация переднего отдела КПС происходит из подвздошной артерии, подвздошно-поясничной артерии и ветвей внутренней подвздошной артерии, заднего отдела — из верхней и нижней ягодичных артерий.

Патогенез дисфункции КПС

Функциональная система, включающая КПС, тазобедренные суставы и позвоночно-двигательный сегмент L5-S1, имеет сложную организацию. Большое количество взаимосвязей дает возможность этой системе действовать как единое целое. Нарушение в пределах одного сустава или сочленения приводит к дисфункции всей биомеханической линии. В последующем нарушенная биомеханика движений вызывает деформацию суставов, что необратимо ведет к расстройству биомеханики движений. В случаях, когда нарушается функция всех компонентов, возникают тяжелые функциональные нарушения биомеханики движений. Понимание патогенеза играет большую роль для восприятия патологии и создания схемы лечения заболеваний КПС, поясничного отдела позвоночника и тазобедренных суставов с учетом одного или всех элементов системы [18].

Факторы, приводящие к формированию дисфункции КПС [6, 15, 19–21]:

- травма (особенно падение на ягодицы);
- возраст (предпочтительно пожилой возраст и молодые спортсмены);
- асимметрия длины ног;
- аномалии строения, походки, осанки и биомеханики (сколиоз, спондилоартроз, увеличение угла пояснич-

но-крестцового перехода, незаращение дуги L5 позвонка, спондилолистез, изменения позвоночно-тазового баланса);

- продолжительное напряжение и микротравматизация (бег трусцой, прыжки, длительные статические нагрузки и т.д.);
- беременность и роды в анамнезе;
- хирургические вмешательства на позвоночнике в анамнезе.

Беременность может вызывать синдром КПС из-за увеличения веса и лордоза поясничного отдела позвоночника, дилатации мышц и связок, растяжения и травм таза в процессе родов [19]. Асимметрия длины нижних конечностей провоцирует боль из-за увеличенной нагрузки на сжатие–растяжение КПС. Перенесенные оперативные вмешательства на позвоночнике, в частности спондилодез и блокирование позвоночно-двигательного сегмента L5–S1, ведут к усилению нагрузки на КПС из-за перестройки биокинематики позвоночника [15, 19].

Клиническая картина

Клиника синдрома КПС разнообразна [5]. Самым частым симптомом заболевания является боль, иногда регистрируются скованность, стесненность и чувство жжения в области КПС. В 94% наблюдений болевой синдром фиксируется в области ягодиц, в 72% — в нижней части поясничного отдела позвоночника. У 50% пациентов наблюдают комбинацию вышеуказанных симптомов с распространением боли в нижние конечности, в том числе у 28% — с иррадиацией ниже коленных суставов и у 12% — в стопы. У 14% пациентов боли распространяются в паховую область, у 2% — в область передней брюшной стенки [5, 14]. Показана статистически значимая корреляция иррадиации боли с возрастом: у лиц моложе 40 лет боль иррадиировала чаще до коленных суставов, а у более возрастных пациентов распространялась в основном в ягодицы [22]. Боли при патологии КПС никогда не иррадируют вверх, особенно выше L5 позвонка.

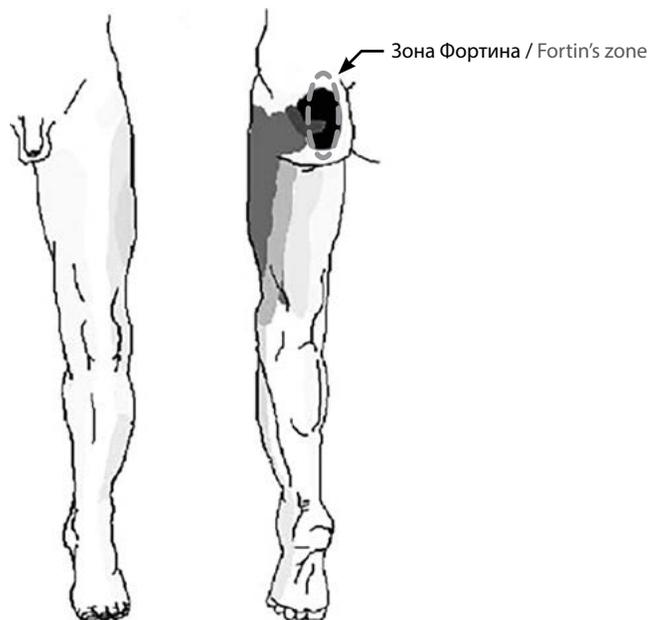


Рис. 1. Схема паттерна болей при дисфункции КПС
Fig. 1. Diagram of the pain pattern in SIJ dysfunction

Таблица 1. Провокационные тесты для диагностики синдрома КПС

Table 1. Provocation tests for the diagnosis of SIJ syndrome

Провокационный тест / Provocation test	Схема проведения / How to conduct the test
Дистракционный / Distraction Test	Пациент лежит на спине. Воспроизведение боли в КПС при давлении на подвздошные гребни латерально и вниз / The patient is lying supine. SIJ pain is reproduced when pressure is applied laterally and downwards on the iliac crests
Компрессионный / Compression Test	1. Пациент лежит на боку, оказывается нагрузка на крыло подвздошной кости. Направление усилия в сторону пола 2. Пациент лежит на спине. Воспроизведение боли в КПС при давлении на передние части подвздошных гребней медиально / 1. The patient is lying laterally, with pressure on the iliac wing. Force is applied in the direction of the floor 2. The patient is lying supine. Reproduction of SIJ pain when pressure is applied medially to the anterior iliac crests
Тест Бонне / FADIR Test	Пациент лежит на спине. Воспроизведение боли в КПС в момент ротации бедра медиально при согнутом коленном суставе / The patient is lying supine. SIJ pain is reproduced when the hip is rotated medially with a flexed knee
Тест упругости бедра / Thigh Thrust Test	Пациент лежит на спине. Ладонь одной руки подсовывается под крестец, второй рукой подхватывается одноименное бедро пациента. Усилие проводится вдоль оси бедра (флексия в тазобедренном суставе до 90 градусов). Тест проводится с 2 сторон и является положительным, если боль воспроизводится в области ягодиц или КПС / The patient is lying supine. The palm of one hand is placed under the sacrum, and the second hand holds the patient's thigh on the same side. Force is applied along the femoral axis (hip joint flexed to 90 degrees). The test is performed on both sides and is positive if pain is reproduced in the buttocks or the SIJ
Тест Ганслена / Gaenslen's Test	Пациент лежит на спине. С кушетки свешиваются ягодица и нога на одной стороне, а вторая нога сгибается в коленном суставе, при этом бедро приводится к животу. Далее в согнутой ноге производится ротация в тазобедренном суставе. Тест является положительным, если боль воспроизводится в проекции КПС / The patient is lying supine. The buttock and leg hang down off the edge of the table on one side, while the other leg is flexed at the knee, with the thigh pressed up against the abdomen. The flexed knee is then rotated at the hip joint. The test is positive if pain is reproduced in the SIJ area
Тест Патрика / Patrick's Test	Пациент лежит на спине, одна нога выпрямлена, другая согнута в коленном суставе. Наружная лодыжка согнутой конечности располагается поперек и выше надколенника контрлатеральной ноги. Врач одновременно прижимает согнутое колено к кушетке и таз с противоположной стороны, предотвращая таким образом его движение во время отведения бедра. При появлении боли тест считается положительным / The patient is lying supine with one leg extended and the other leg flexed at the knee. The lateral ankle of the flexed leg is placed across and superior to the opposite patella. The doctor simultaneously presses the bent knee down to the table and the pelvis on the opposite side, thus preventing its movement during hip rotation. The test is considered positive if it produces pain
Тест Йомана / Yeoman's Test	Пациент лежит на животе, врач давит на крестец, прижимая его к кушетке, и одновременно разгибает ногу. Тест является положительным, если боль воспроизводится в проекции КПС / The patient is lying prone; the doctor pushes down on the sacrum, pressing it to the table, and at the same time extends the flexed leg. The test is positive if pain is reproduced in the SIJ area
Тест Джиллета («стоящий на одной ноге аист») / Gillet Test (Stork Test)	Пациент стоит спиной к исследователю, расстояние между стопами 30,5 см. Пальпируются обе задние верхние подвздошные ости. Пациент встает на одну ногу, сгибая противоположное бедро и приводя колено к груди. При дисфункции КПС возникает боль и не происходит ожидаемого смещения ости вниз относительно остистого отростка S2 позвонка / The patient stands with their back to the researcher, feet 30.5 cm apart. Both posterior superior iliac spines are palpated. The patient stands on one leg, flexing the opposite hip and bringing the knee to chest. In SIJ dysfunction, there is pain and the expected movement of the iliac spine downward relative to the S2 spinous process does not occur
Тест компрессии крестца / Sacral Compression Test	Пациент лежит на животе. Производится давление на крестец вертикально вниз. При воспроизведении боли в области КПС тест является положительным / The patient is lying prone. Pressure is applied vertically downwards on the sacrum. The test is positive if pain is reproduced in the SIJ area
Тест Гейта / Forced Flexion Test	Возникновение резкой болезненности в КПС при форсированном сгибании ноги в тазобедренном и коленном суставе / Sharp pain elicited in the SIJ with forced flexion of the hip and knee joints
Боль при пальпации КПС / Pain on palpation of the SIJ	Локальная чувствительность к пальпации в области КПС / Local sensitivity to palpation in the SIJ region

Интенсивность боли увеличивается при вертикализации тела, наклонах, подъеме на ступеньки, продолжительном сидении или стоянии [23]. Лежа и стоя боль обычно уменьшается. При синдроме КПС отсутствуют неврологическая симптоматика и отклонения от нормы по инструментальным и лабораторным методом обследования [10, 11, 15].

Более характерной для синдрома КПС представляется зона боли размером в среднем 3×10 см, которая локализуется ниже задней верхней подвздошной ости — так называемая зона Фортина (рис. 1) [19].

Диагностика данной патологии облегчается при применении провокационных тестов (табл. 1) [5, 12, 15, 19, 23–26].

Считается, что три положительных провокационных теста имеют важную диагностическую ценность для верификации боли, исходящей из КПС (в качестве стандарта диагностики применяется двойная положительная блокада в КПС) [15]. Если 3 из 5 тестов положительны, то можно предполагать достаточную чувствительность и специфичность результатов и высокую возможность того, что у этих пациентов будет положительный эффект на диагностические блокады КПС [5].

«Золотым стандартом» для выявления синдрома КПС остается локальное введение местных анестетиков (короткого или длительного действия) [27–29]. Верификацией роли дисфункции КПС в развитии боли является ее исчезновение или значительное снижение интенсивности боли после внутрисуставной инъекции местных анестетиков с применением навигации (рентгенологической или ультразвуковой) [19, 27]. При введении лидокаина отмечается облегчение болевого синдрома на 30–40 мин, при инъекции маркаиана — на 2–3 ч. Диагностические внутрисуставные инъекции в область КПС технически сложны из-за вариабельности глубины, формы и углов ориентации сустава [7, 30, 31]. J. Fortin и соавт. [5] при инъекции в КПС 1,6 мл контрастного препарата лицам без клинических признаков патологии у половины из них зафиксировали выход контрастного вещества за границы полости КПС. Для точного внутрисуставного введения препарата в КПС необходимо использовать иглы калибра G22–G25. Инъекции без применения контроля сопряжены с высоким риском ложноположительных ответов.

Корректная диагностика дисфункции КПС предполагает использование следующего алгоритма [5, 23, 28, 32]:

- присутствие боли в областях, характерных для заболеваний КПС, особенно в зоне Фортина;
- положительные провокационные тесты, специфичные для поражения КПС, с воспроизведением свойственного для больного характера боли;
- проведение дифференциального диагноза с исключением сакроилеита специфической этиологии и иных причин болевого синдрома в нижней части спины;
- положительный эффект на диагностические блокады КПС, проведенные под контролем (следует применение повторной или плацебо-контролируемой блокады).

К сожалению, инструментальные методы исследования (рентгенография, скинтиграфия, магнитно-резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография) предоставляют ограниченные данные и не связаны с выраженностью болевого синдрома [18, 33]. Следует особо подчеркнуть, что дисфункция КПС может являться дебютом

ряда серьезных системных заболеваний (инфекционных, ревматических, онкологических), поэтому данные методы обследования показаны только при наличии «красных флажков» тревоги — комплекса симптомов, которые заставляют усомниться в доброкачественном (неспецифическом, первичном) характере боли.

«Красные флажки» при боли в спине:

- возраст старше 50 лет или моложе 20 лет; указание на злокачественную опухоль в анамнезе;
- необъяснимое снижение массы тела;
- внутривенное употребление наркотических препаратов;
- длительный прием кортикостероидов;
- лихорадка;
- остеопороз;
- травма позвоночника в анамнезе;
- подавление иммунитета (ВИЧ, прием иммуносупрессивных препаратов);
- кожная и мочеполая инфекции в анамнезе;
- отсутствие облегчения боли в покое;
- выраженная деформация позвоночника (сколиоз, кифосколиоз и т.д.);
- нарастающая с течением времени интенсивность боли;
- наличие у больного неврологической симптоматики (нарушение функции тазовых органов, слабость в нижних конечностях, анестезия в аногенитальной зоне и т.д.).

Дифференциальная диагностика дисфункции КПС выполняется со следующими заболеваниями: спондилолистез, грыжа межпозвонкового диска, спондилоартроз, миофасциальный болевой синдром, стеноз позвоночного канала, нестабильность в позвоночно-двигательном сегменте, патология тазобедренного сустава, метастазы опухоли, синдром грушевидной мышцы, псориатический артрит, патология органов малого таза и брюшной полости [19, 23, 24].

Корешковый болевой синдром. Патология межпозвонкового диска — основная причина корешкового болевого синдрома. При радикулярном синдроме боль часто возникает при наклоне, резком движении, подъеме тяжести, кашле и чихании. Боли иррадируют по ходу пораженного корешка. Болевой синдром ослабевает в покое и положении лежа. Фиксируется выраженное напряжение паравerteбральных мышц. Выявляются симптомы натяжения и чувствительные нарушения в зоне иннервации пораженного корешка. При сдавлении корешка нередко возникает его ишемическое повреждение, которое может вести к формированию пареза в ногах. По данным нейровизуализации выявляются грыжи межпозвонкового диска с признаками компрессии корешков [1].

Миофасциальный болевой синдром. В основе данного болевого синдрома лежит формирование в мышцах триггерных точек. Каждой такой точке соответствует область локального мышечного уплотнения, пальпация которой воспроизводит болевой синдром. Инактивация активных миофасциальных зон путем введения в них местного анестетика с последующим пассивным растяжением мышц ведет к купированию болевого синдрома [34]. Неврологическая симптоматика при данном синдроме не выявляется [3].

Артроз дугоотростчатых суставов. Боль, исходящая из межпозвонковых суставов нижнепоясничного уровня (L4–L5, L5–S1), может распространяться в ягодицы, область крестца, паховую область, бедро (по задней поверхности) и, как правило, не иррадирует ниже коленного

сустава. Боль от фасеточных суставов верхнепоясничного уровня (L1–L2, L2–L3, L3–L4) может иррадиировать в область передней поверхности грудной клетки и боковой поверхности передней брюшной стенки. При спондилоартрозе боли нарастают при разгибании, наклонах или ротации, стоянии. Характерны утренняя скованность, продолжающаяся 30–60 мин, и увеличение боли к концу дня. Боль может усиливаться при перемене погоды и полностью исчезать в горизонтальном положении тела. Разминка, осевая разгрузка позвоночника, гимнастика снижают интенсивность болей. Неврологическая симптоматика при спондилоартрозе не выявляется. При нейровизуализации при спондилоартрозе выявляются сужение межсуставных щелей, субхондральный склероз, деформация и гипертрофия суставных отростков, но часто подобные морфологические изменения не сопровождаются какой-либо симптоматикой. Поэтому наиболее достоверный признак — снижение боли при двусторонней тест-блокаде «заинтересованного» сустава местным анестетиком [1, 3, 34].

Лечение

Необходима ранняя активизация больных с сохранением уровня ежедневной активности, избегание провоцирующих нагрузок и поз [6, 19]. Для устранения боли используются мануальная терапия, бандаж, гимнастика, иглоукалывание, магнитотерапия, массаж, йога, когнитивно-поведенческая терапия, улучшение эмоционального состояния, коррекция асимметрии ног при помощи ортопедических изделий [9, 19, 25].

Таблица 2. Результаты интраартикулярных блокад в КПС

Table 2. Results of intra-articular SIJ blocks

Источник / Source	n	Лечение / Treatment	Результаты / Results	Продолжительность эффекта / Duration of effect
Bollow M. et al. [38, 39]	66	Внутрисуставная блокада КПС, 40 мг стероидного препарата / Intra-articular SIJ block, 40 mg of a steroid drug	92% пациента фиксировали снижение болевого синдрома по 10-балльной шкале (с 8,8 до 3,3) / 92% of patients noted a decrease in the pain on a 10-point scale (from 8.8 to 3.3)	10 мес / 10 months
Braun J. et al. [38, 40]	30	Внутрисуставная блокада КПС, 40 мг триамцинолона / Intra-articular SIJ block, 40 mg of triamcinolone	83% пациента отметили снижение болевого синдрома по 10-балльной шкале (с 8,5 до 3,2) на протяжении 5,2 мес / 83% of patients noted a decrease in the pain on a 10-point scale (from 8.5 to 3.2) for 5.2 months	8,9 мес / 8.9 months
Fischer T. et al. [38, 41]	56	Внутрисуставная блокада КПС, 40 мг триамцинолона / Intra-articular SIJ block, 40 mg of triamcinolone	88% пациентов отметили снижение болевого синдрома по 10-балльной шкале (с 6,9 до 1,8) на протяжении 5,2 мес / 88% of patients noted a decrease in the pain on a 10-point scale (from 6.9 to 1.8) for 5.2 months	12 мес / 12 months
Maugars Y. et al. [38, 42]	10	Внутрисуставная блокада КПС с кортизолом и плацебо / Intra-articular SIJ block using cortisol and placebo	Интенсивность боли снизилась на 5,3 в группе лечения и на 1,8 в группе плацебо / Pain intensity decreased by 5.3 in the treatment group and 1.8 in the placebo group	6 мес (у 67% пациентов) / 6 months (in 67% of patients)
Фищенко Я.В. и др. [10, 11, 38, 43]	137	Внутрисуставная блокада КПС / Intra-articular SIJ block	87% пациентов фиксировали снижение боли по 10-балльной шкале (с 7,3 до 3,8) / 87% of patients noted a decrease in the pain on a 10-point scale (from 7.3 to 3.8)	10 мес / 10 months

Медикаментозная терапия включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антидепрессанты, трамадол при интенсивных болях, использование местных средств: пластыря с местными анестетиком, мазей с нестероидными противовоспалительными средствами [7, 9, 14].

Показания к применению интервенционных процедур [18, 35]:

- отсутствие положительного ответа от неинвазивных методов лечения;
- побочные эффекты и осложнения системного лечения;
- непереносимость фармакотерапии;
- желание больного ускорить лечение и реабилитацию;
- нестерпимая боль.

Как внутри-, так и внесуставные инъекции глюкокортикостероидов дают кратковременное снижение боли при активном процессе, но их пролонгированный эффект остается спорным [36]. D. Kennedy и соавт. [37] оценивали эффективность лечения патологии КПС путем блокад под рентген-навигацией: проведен анализ 50 публикаций, выбраны 2 рандомизированных плацебоконтролируемых и 1 большое наблюдательное исследования. Сделано заключение о положительном эффекте блокад в лечении патологии КПС (табл. 2).

При неэффективности внутрисуставной инъекции в КПС глюкокортикостероидов или возобновлении болевого синдрома возможно проведение повторной блокады с интервалом 2 нед, не более 3 подряд и не чаще 5 раз в 12 мес [10, 11].

Имеются единичные публикации низкого качества об эффективности пролотерапии и препаратов гиалуриновой кислоты при инъекции в КПС [44, 45].

Радиочастотная нейроабляция (РЧНА) КПС рассматривается как альтернатива консервативному лечению и уменьшает сроки лечения. Для выбора лиц на РЧНА КПС основным критерием считается высокая эффективность диагностической плацебо-контролируемой блокады, которая уменьшает болевой синдром более чем на 50% по визуальной аналоговой шкале [5].

Для РЧНА КПС чаще применяют методику с постоянным действием высокочастотного тока на ветви корешков L5, S1–S3 [5, 21]. Многие вертебрологи в дополнение выполняют нейротомию медиальной ветви корешков L4 и S4 [32]. Для РЧНА латеральных ветвей S1–S3 электроды располагают на расстоянии 3–5 мм от латерального края отверстий крестца. Для правосторонней невротомии S1, S2 электроды располагают в соответствии с часовым циферблатом на 1:00, 3:00 и 5:30 часов. Для левосторонней — соответственно на 7:00, 9:00 и 11:30 часов. Для РЧНА корешка S3 установку совершают на 01:30 и 04:30 часов справа и на 7:30 и 10:30 часов слева [10, 11, 46]. Результаты РЧНА представлены в табл. 3.

Во многих работах подтверждается значительная эффективность РЧНА КПС сроком 6–12 мес [50–52]. S.P. Cohen и соавт. выявили достоверные предикторы неблагоприятного результата РЧНА КПС: интенсивная боль, иррадиирующая ниже коленного сустава, а также возраст старше 65 лет [46].

Новой методикой лечения является РЧНА с охлаждением электрода, использование которой позволяет нагревать ткани рядом с электродом до 60°C, а в точке-цели — до 75°C, что увеличивает диаметр области деструкции до 8–10 мм [5]. Следовательно, основным преимуществом применения системы с охлаждением электрода является большая область воздействия. Это имеет важное значение для РЧНА КПС, учитывая индивидуальную анатомическую варибельность расположения нервных окончаний и их количества. При использовании РЧНА с охлаждением нужно удостовериться, что электрод расположен не ближе, чем в 5 мм от сакральных отверстий, чтобы температура в них не превышала 45°C.

В случаях неэффективности консервативного лечения и интервенционных методов могут применяться хирургические вмешательства на КПС с использованием стабилизирующих конструкций [53–55].

Таблица 3. Результаты РЧНА КПС

Table 3. Results of SIJ radiofrequency neuroablation [10, 11]

Источник / Source	n	Лечение / Treatment	Результаты / Results
Gevargez A. et al. [47]	38	<p>Всем пациентам заранее была проведена РЧНА дугоотростчатых суставов L3–L4, L4–L5, L5–S1 фенолом и блокада КПС стероидом. РЧНА медиальной веточки L5 и латеральные веточки S1–S3 спинальных нервов / All patients underwent radiofrequency neuroablation of L3–L4, L4–L5, L5–S1 facet joints with phenol and SIJ steroid blocks beforehand. Radiofrequency neuroablation of L5 medial branch and S1–S3 lateral branches</p>	<p>Через 3 мес отсутствие или значительное уменьшение боли фиксировали 65,8% лиц. У 18,4% фиксировался незначительный регресс боли, у 7,9% — отсутствие эффекта от РЧНА / After 3 months, 65.8% of patients noted an absence or significant reduction in pain. There was a slight reduction in the pain in 18.4% of people, and no effect from radiofrequency neuroablation in 7.9%</p>
Cohen S.P. et al. [48]	14	<p>РЧНА медиальной веточки L5 и латеральных веточек S1–S3 корешков / Radiofrequency neuroablation of L5 medial branch and the lateral branches of the S1–S3 roots</p>	<p>9 из 14 пациентов фиксировали регресс боли более чем на 6 мес / 9 out of 14 patients noted a reduction in the pain for longer than 6 months</p>
Karaman H. et al. [49]	14	<p>РЧНА охлаждаемым электродом дорсальной ветви L5 и латеральных веточек S1–S3 / Cooled electrode radiofrequency neuroablation of the L5 dorsal branch and the S1–S3 lateral branches</p>	<p>На протяжении 6 мес 80% пациентов сообщили об уменьшении боли на 50%. 87% лиц отметили уменьшение боли по шкале Овестри на 10 баллов / For 6 months, 80% of patients reported a 50% reduction in pain. 87% of people reported a 10-point decrease in pain on the Oswestry Disability Index</p>
Cohen S.P. et al. [32]	28	<p>РЧНА дорсальных ветвей L4–L5 и латеральных веточек S1–S3 в сравнении с плацебо / Radiofrequency neuroablation of L4–L5 dorsal branches and S1–S3 lateral branches as compared with placebo</p>	<p>Оценка по 10-балльной шкале: 2,4 балла в контрольной группе и 6,3 – в группе плацебо. Положительный эффект на протяжении 6 мес / Score on a 10-point scale: 2.4 in the control group and 6.3 in the placebo group. Positive effect for 6 months</p>
Фищенко Я.В. и др. [10, 11, 43]	12	<p>РЧНА дорсальных ветвей L4–L5 и латеральных веточек S1–S3. После РЧНА вводили смесь лидокаина и 40 мг/мл триамцинолона / Radiofrequency neuroablation of the L4–L5 dorsal branches and S1–S3 lateral branches. A mixture of lidocaine and 40 mg/ml triamcinolone was injected after the radiofrequency neuroablation</p>	<p>74% лиц отметили облегчение боли по 10-балльной шкале (с 8,2 до 3,5). Продолжительность эффекта 4–16 мес / 74% of patients reported a reduction in pain on a 10-point scale (from 8.2 to 3.5). Duration of effect was 4–16 months</p>

Заключение

Комплексное консервативное лечение, состоящее из мануального воздействия, медикаментозной и когнитивно-поведенческой терапии, дает возможность купировать болевой синдром, вызванный патологией КПС, в 80% случаев. Инъекции с глюкокортикостероидами при синдроме КПС рекомендованы при отсутствии эффекта от консервативной терапии, а РЧНА показана при отсутствии эффекта от блокад с глюкокортикостероидами.

Список литературы

1. Коновалов Н.А., Прошутинский С.Д., Назаренко А.Г., Королишин В.А. Радиочастотная денервация межпозвоночных суставов при лечении болевого фасеточного синдрома. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2011; 75: 51–55.
2. Никитин А.С., Асратян С.А., Камчатнов П.Р. Стеноз поясничного отдела позвоночного канала. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 115: 130–140.
3. Кравец Л.Я., Истрелов А.К., Боков А.Е. Малоинвазивные технологии в лечении вертеброгенных болевых синдромов различной этиологии. *Нижегородские ведомости медицины* 2008; (8): 17–21.
4. Толиков К.В., Мануковский В.А., Литвиненко И.В. и др. Минимально инвазивные методы лечения болевого и корешкового синдромов, вызванных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2013; (1): 69–75.
5. Евзиков Г.Ю., Егоров О.Е., Розен А.И. Радиочастотная денервация в лечении болевого синдрома при патологии крестцово-подвздошного сочленения. *Нейрохирургия* 2015; (2): 80–85.
6. Пизова Н.В. Современные подходы к терапии крестцово-подвздошных артропатий у пациентов с хронической болью в спине. *Медицинский совет* 2014; (11): 62–65.
7. Продан А.И., Сиренко А.А., Колесниченко В.А. Денервация суставов позвоночника: pro et contra. *Хирургия позвоночника* 2005; (3): 78–86.
8. Dejung B. Iliosacralgelenks blockierungen. Eine Verlaufstudie. *Manuelle Medizin* 1985; 23: 109–115.
9. Игнатова А.В. Опыт применения препарата Хондрогад в составе лечебно-медикаментозных блокад в лечении фасеточного синдрома и дисфункции крестцово-подвздошного сочленения в амбулаторных условиях. *РМЖ* 2013; 21: 524–526.
10. Рой И.В., Фищенко Я.В., Кудрин А.П. Радиочастотная нейроабляция крестцово-подвздошного сустава как метод лечения болевого синдрома. *Травма* 2017; 18: 95–99.
11. Фищенко Я.В., Кудрин А.П., Кравчук Л.Д. Радиочастотная нейроабляция в лечении болевого синдрома крестцово-подвздошного сустава. *Боль. Суставы. Позвоночник* 2018; 8: 80–84.
12. Ситель А.Б. Мануальная терапия спондилогенных заболеваний. М., 2008.
13. Kim D.H., Vaccaro A.R., Dickman C.A. et al. Surgical Anatomy and Techniques to the Spine. Philadelphia, 2013.
14. Исайкин А.И., Давыдов О.С., Кавелина А.В., Иванова М.А. Проблема спондилоартроза. Взгляд невролога. *Эффективная фармакотерапия* 2017; (38): 28–41.
15. Фищенко Я.В., Белая И.И., Кудрин А.П. Диагностика синдромов крестцово-подвздошных суставов. *Боль. Суставы. Позвоночник* 2016; (4): 18–23.
16. Fortin J.D., Kissling R.O., O'Connor B.L., Vilensky J.A. Sacroiliac joint innervation and pain. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1999; 28: 687–690. PMID: 10614759.
17. Cohen S.P., Chen Y., Neufeld N. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 99–116. DOI: 10.1586/ern.12.148. PMID: 23253394.
18. Ченский А.Д., Слияков Л.Ю., Черепанов В.Г., Терновой К.С. Диагностика и лечение синдрома крестцово-подвздошного сустава. *Кафедра травматологии и ортопедии* 2015; (2): 12–16.
19. Исайкин А.И., Иванова М.А., Кавелина А.В. и др. Синдром крестцово-подвздошного сочленения. *РМЖ* 2016; 24: 1583–1588.
20. Назаренко Г.И., Черкашов А.М., Шевелев И.Н. и др. Эффективность одномоментного выполнения микродискектомии и радиочастотной денервации межпозвоночных суставов в сравнении с микродискектомией у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2014; 78: 4–8.
21. Кузнецов А.В., Древал О.Н., Рынков И.П. и др. Лечение болевого фасет-синдрома у пациентов, перенесших микродискектомию. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2011; 75: 56–61.
22. Slipman C.W., Jackson H.B., Lipetz J.S. et al. Sacroiliac joint pain referral zones. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 334–338. PMID: 10724079.

Необходимо более широко информировать врачей (неврологов, терапевтов, врачей общей практики, хирургов, травматологов-ортопедов) о причинах болей в нижней части спины с целью своевременного назначения адекватного лечения. При этом необходимо чаще использовать интервенционные и малоинвазивные методы лечения патологии КПС.

*Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

References

1. Konovalov N.A., Proshutinsky S.D., Nazarenko A.G., Korolishin V.A. [Radiofrequency denervation of intervertebral joints in the treatment of facet pain syndrome]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2011; 75: 51–55. (In Russ.)
2. Nikitin A.S., Asratyan S.A., Kamchatnov P.R. [Stenosis of the vertebral canal in the lower spine]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2015; 115: 130–140. (In Russ.)
3. Kravets L.Ya., Istrelav A.K., Bokov A.E. [Minimally invasive technologies in the treatment of vertebral pain syndromes of various etiologies]. *Nizhegorodskie ведомости meditsiny* 2008; (8): 17–21. (In Russ.)
4. Tyulikov K.V., Manukovskiy V.A., Litvinenko I.V. et al. [Minimally invasive methods of treating pain and radicular syndromes caused by degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* 2013; (1): 69–75. (In Russ.)
5. Evzikov G.Yu., Egorov O.E., Rozen A.I. [Radiofrequency denervation in the treatment of pain syndrome in the pathology of the sacroiliac joint]. *Neyrokhirurgiya* 2015; (2): 80–85. (In Russ.)
6. Pizova N.V. [Modern approaches to the treatment of sacroiliac arthropathy in patients with chronic back pain]. *Meditsinskiy sovet* 2014; (11): 62–65. (In Russ.)
7. Prodan A.I., Sirenko A.A., Kolesnichenko V.A. [Denervation of the spinal joints: pro et contra]. *Khirurgiya pozvonochnika* 2005; (3): 78–86. (In Russ.)
8. Dejung B. Iliosacralgelenks blockierungen. Eine Verlaufstudie. *Manuelle Medizin* 1985; 23: 109–115.
9. Ignatova A.V. [Experience of using the drug Chondrogard in the composition of medical-medical blockades in the treatment of facet syndrome and dysfunction of the sacroiliac joint in the outpatient setting]. *RMZh* 2013; 21: 524–26. (In Russ.)
10. Roy I.V., Fishchenko Ya.V., Kudrin A.P. [Radiofrequency neuroablation of the sacroiliac joint as a method for the treatment of pain syndrome]. *Travma* 2017; 18: 95–99. (In Russ.)
11. Fishchenko Ya.V., Kudrin A.P., Kravchuk L.D. [Radiofrequency neuroablation in the treatment of pain syndrome of the sacroiliac joint]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik* 2018; 8: 80–84. (In Russ.)
12. Site' A.B. [Manual therapy for spondylogenic diseases]. Moscow, 2008. (In Russ.)
13. Kim D.H., Vaccaro A.R., Dickman C.A. et al. Surgical Anatomy and Techniques to the Spine. Philadelphia, 2013.
14. Isaykin A.I., Davydov O.S., Kavelina A.V., Ivanova M.A. [The problem of spondyloarthrosis. The neurologist's point of view]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2017; (38): 28–41. (In Russ.)
15. Fishchenko Ya.V., Belaya I.I., Kudrin A.P. [Diagnosis of the syndromes of the sacroiliac joints]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2016; (4): 18–23. (In Russ.)
16. Fortin J.D., Kissling R.O., O'Connor B.L., Vilensky J.A. Sacroiliac joint innervation and pain. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1999; 28: 687–690. PMID: 10614759.
17. Cohen S.P., Chen Y., Neufeld N. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 99–116. DOI: 10.1586/ern.12.148. PMID: 23253394.
18. Chenskiy A.D., Sliyakov L.Yu., Cherepanov V.G., Ternovoy K.S. [Diagnosis and treatment of the syndrome of the sacroiliac joint]. *Kafedra travmatologii i ortopedii* 2015; (2): 12–16. (In Russ.)
19. Isaykin A.I., Ivanova M.A., Kavelina A.V. et al. [Sacroiliac joint syndrome]. *RMZh* 2016; 24: 1583–1588. (In Russ.)
20. Nazarenko G.I., Cherkashov A.M., Shevelev I.N. et al. [Effectiveness of one-stage microdiscectomy and radiofrequency denervation of intervertebral joints compared to microdiscectomy in patients with spinal disc herniation]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2014; 78: 4–8. (In Russ.)
21. Kuznetsov A.V., Dreval' O.N., Rynkov I.P. et al. [Treatment of facet syndrome in patients undergoing microdiscectomy]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2011; 75: 56–61. (In Russ.)
22. Slipman C.W., Jackson H.B., Lipetz J.S. et al. Sacroiliac joint pain referral zones. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 334–338. PMID: 10724079.

23. Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Неспецифическая лумбалгия: причины, клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015; 7: 101–109.
24. Ахметов Б.Х., Максимов Ю.Н. Роль патологии крестцово-подвздошного сустава в развитии болей в нижней части спины. *Практическая медицина* 2013; (1): 27–30.
25. Кавелина А.В., Исайкин А.И., Иванова М.А. Лечение неспецифической лумбалгии, обусловленной дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения, методами интервенционной медицины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10: 33–37.
26. Кавелина А.В., Исайкин А.И., Иванова М.А. Интервенционные методы лечения дисфункции крестцово-подвздошного сочленения. *Российский журнал боли* 2018; (2): 227–228.
27. Eskander J.P., Ripoll J.G., Calixto F. et al. Value of examination under fluoroscopy for the assessment of sacroiliac joint dysfunction. *Pain Physician* 2015; 18: E781–E786. PMID: 26431131.
28. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А. и др. Влияние позвоночно-тазовых параметров на развитие и эффективность лечения синдрома крестцово-подвздошного сочленения. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 2018; (2): 13–20.
29. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А. и др. Сравнительный анализ эффективности холодноплазменной нуклеопластики и радиочастотной аннулопластики при лечении дискогенных болевых синдромов. *Травматология и ортопедия России* 2018; 24: 49–58.
30. Fortin J.D., Aprill C.N., Ponthieux B., Pier J. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique. Part II: Clinical evaluation. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19: 1483–1489. PMID: 7939979.
31. Fortin J.D., Dwyer A.P., West S., Pier J. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique. Part I: Asymptomatic volunteers. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19: 1475–1482. PMID: 7939978.
32. Cohen S.P., Hurley R.W., Buckenmaier C.C. 3rd et al. Randomized placebo-controlled study evaluating lateral branch radiofrequency denervation for sacroiliac joint pain. *Anesthesiology* 2008; 109: 279–288. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817f4c7c. PMID: 18648237.
33. Чамокова Б.Б. Магнитно-резонансная томография в ранней диагностике сакроилеитов. *Радиология — практика* 2009; (1): 25–33.
34. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А. и др. Диагностика и интервенционное лечение болевых синдромов после оперативных вмешательств по поводу дегенеративно-дистрофических заболеваний поясничного отдела позвоночника. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2018; 82: 55–61.
35. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Алексанин С.С. Биологическая и радиационная безопасность пациентов при интервенционных и минимально-инвазивных вмешательствах при заболеваниях и травмах позвоночника: опыт отделения нейрохирургии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях* 2017; (3): 38–46.
36. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S. et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician* 2013; 16: S49–S283. PMID: 23615883.
37. Kennedy D.J., Engel A., Kreiner D.S. et al. Fluoroscopically guided diagnostic and therapeutic intra-articular sacroiliac joint injections: a systematic review. *Pain Med* 2015; 16: 1500–1518. DOI: 10.1111/pme.12833. PMID: 26178855.
38. Рой И.В., Фищенко Я.В., Белая И.И., Кудрин А.П. Эффективность применения внутрисуставных инъекций гормональных препаратов при лечении болевого синдрома на фоне дисфункции крестцово-подвздошного сустава. *Вісник ортопедії, травматології та протезування* 2016; (3): 26–32.
39. Bollow M., Braun J., Taupitz M. et al. CT-guided intraarticular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with spondyloarthropathy: indication and follow up with contrast-enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 512–521. PMID: 8708047.
40. Braun J., Bollow M., Seyrekbasan F. et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996; 23: 659–664. PMID: 8730123.
41. Fischer T., Biedermann T., Hermann K.G. et al. Sacroiliitis in children with spondyloarthropathy: therapeutic effect of CT guided intra-articular corticosteroid injection. *Rofa* 2003; 175: 814–821. DOI: 10.1055/s-2003-39925. PMID: 12811695.
42. Maugars Y., Mathis C., Berthelot J.M. et al. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 767–770. PMID: 8761190.
43. Рой И.В., Фищенко Я.В., Белая И.И., Кудрин А.П. Радиочастотная нейроабляция в борьбе с болевым синдромом крестцово-подвздошного сустава. *Медицина боли* 2016; (4): 60–65.
44. Singla V., Batra Y.K., Bharti N. et al. Steroid vs. platelet-rich plasma in ultrasound guided sacroiliac joint injection for chronic low back pain. *Pain Pract* 2017; 17: 782–791. DOI: 10.1111/papr.12526. PMID: 27677100.
45. Холодов С.А. Транскутанное протезирование синовиальной жидкости в суставе при спондилоартрозе поясничного отдела позвоночника. *Нейрохирургия* 2014; (3): 50–54.
23. Isaykin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A. [Nonspecific lumbodynia: causes, clinic, diagnosis, treatment]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2015; 7: 101–109. (In Russ.)
24. Akhmetov B.Kh., Maksimov Yu.N. [The role of the pathology of the sacroiliac joint in the development of pain in the lower back]. *Prakticheskaya meditsina* 2013; (1): 27–30. (In Russ.)
25. Kavelina A.V., Isaykin A.I., Ivanova M.A. [Treatment of nonspecific lumbodynia due to dysfunction of the sacroiliac joint by interventional medicine methods]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2018; 10: 33–37. (In Russ.)
26. Kavelina A.V., Isaykin A.I., Ivanova M.A. [Interventional treatments for dysfunction of the sacroiliac joint]. *Rossiyskiy zhurnal boli* 2018; (2): 227–228. (In Russ.)
27. Eskander J.P., Ripoll J.G., Calixto F. et al. Value of examination under fluoroscopy for the assessment of sacroiliac joint dysfunction. *Pain Physician* 2015; 18: E781–E786. PMID: 26431131.
28. Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Ptashnikov D.A. et al. [Influence of spinopelvic parameters on the development of sacroiliac joint pain syndrome and efficacy of its treatment]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova* 2018; (2): 13–20. (In Russ.)
29. Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Ptashnikov D.A. et al. [Cold Plasma Nucleoplasty Versus Radiofrequency Annuloplasty for Discogenic Pain Syndrome: Comparative Analysis of Efficacy]. *Travmatologiya and ortopediya Rossii* 2018; 24: 49–58. (In Russ.)
30. Fortin J.D., Aprill C.N., Ponthieux B., Pier J. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique. Part II: Clinical evaluation. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19: 1483–1489. PMID: 7939979.
31. Fortin J.D., Dwyer A.P., West S., Pier J. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique. Part I: Asymptomatic volunteers. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19: 1475–1482. PMID: 7939978.
32. Cohen S.P., Hurley R.W., Buckenmaier C.C. 3rd et al. Randomized placebo-controlled study evaluating lateral branch radiofrequency denervation for sacroiliac joint pain. *Anesthesiology* 2008; 109: 279–288. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817f4c7c. PMID: 18648237.
33. Chamokova B.B. [Magnetic resonance imaging in the early diagnosis of sacroiliitis]. *Radiologiya — praktika* 2009; (1): 25–33. (In Russ.)
34. Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Ptashnikov D.A. et al. [Diagnosis and interventional treatment of pain syndromes after surgery for degenerative lumbar spine diseases]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2018; 82: 55–61. (In Russ.)
35. Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Aleksanin S.S. [Biological and radiation safety for patients during interventional and minimally invasive procedures for spine traumas and diseases: Experience of neurosurgical department of the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* 2017; (3): 38–46. (In Russ.)
36. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S. et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician* 2013; 16: S49–S283. PMID: 23615883.
37. Kennedy D.J., Engel A., Kreiner D.S. et al. Fluoroscopically guided diagnostic and therapeutic intra-articular sacroiliac joint injections: a systematic review. *Pain Med* 2015; 16: 1500–1518. DOI: 10.1111/pme.12833. PMID: 26178855.
38. Roy I.V., Fishchenko Ya.V., Belaya I.I., Kudrin A.P. [The effectiveness of intra-articular injections of hormonal drugs in the treatment of pain on the background of dysfunction of the sacroiliac joint]. *Visnyk ortopediyi, travmatolohiyi ta protezuvannya* 2016; (3): 26–32. (In Ukrainian)
39. Bollow M., Braun J., Taupitz M. et al. CT-guided intraarticular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with spondyloarthropathy: indication and follow up with contrast-enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 512–521. PMID: 8708047.
40. Braun J., Bollow M., Seyrekbasan F. et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996; 23: 659–664. PMID: 8730123.
41. Fischer T., Biedermann T., Hermann K.G. et al. Sacroiliitis in children with spondyloarthropathy: therapeutic effect of CT guided intra-articular corticosteroid injection. *Rofa* 2003; 175: 814–821. DOI: 10.1055/s-2003-39925. PMID: 12811695.
42. Maugars Y., Mathis C., Berthelot J.M. et al. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 767–770. PMID: 8761190.
43. Roy I.V., Fishchenko Ya.V., Belaya I.I., Kudrin A.P. [Radiofrequency neuroablation in the fight against pain in the sacroiliac joint]. *Meditsina boli* 2016; (4): 60–65. (In Russ.)
44. Singla V., Batra Y.K., Bharti N. et al. Steroid vs. platelet-rich plasma in ultrasound guided sacroiliac joint injection for chronic low back pain. *Pain Pract* 2017; 17: 782–791. DOI: 10.1111/papr.12526. PMID: 27677100.
45. Kholodov S.A. [The transcuteaneous prosthetics of joint synovial fluid at patients suffered from lumbar spondylarthrosis]. *Neyrokhirurgiya* 2014; (3): 50–54. (In Russ.)

46. Cohen S.P., Strassels S.A., Kurihara C. et al. Outcome predictors for sacroiliac joint (lateral branch) radiofrequency denervation. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 206–214. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181958f4b. PMID: 19587617.
47. Gevargaz A., Groenemeyer D., Schirp S., Braun M. CT-guided percutaneous radiofrequency denervation of the sacroiliac joint. *Eur Radiol* 2002; 12: 1360–1365. DOI: 10.1007/s00330-001-1257-2. PMID: 12042940.
48. Cohen S.P., Abdi S. Lateral branch blocks as a treatment for sacroiliac joint pain: a pilot study. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 113–119. DOI: 10.1053/rapm.2003.50029. PMID: 12677621.
49. Karaman H., Kavak G.O., Tüfek A. Cooled radiofrequency application for treatment of sacroiliac joint pain. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153: 1461–1468. DOI: 10.1007/s00701-011-1003-1008. PMID: 21479801.
50. Gilligan C.J., Shih J.C., Cai V.L. et al. Puncture approach for simplicity 3 sacral plexus radiofrequency ablation: technical note. *Pain Physician* 2016; 19: E643–E648. PMID: 27228532.
51. Hegarty D. Clinical outcome following radiofrequency denervation for refractory sacroiliac joint dysfunction using the simplicity III probe: a 12-month retrospective evaluation. *Pain Physician* 2016; 19: E129–E135. PMID: 26752481.
52. Stelzer W., Aiglesberger M., Stelzer D., Stelzer V. Use of cooled radiofrequency lateral branch neurotomy for the treatment of sacroiliac joint-mediated low back pain: a large case series. *Pain Med* 2013; 14: 29–35. DOI: 10.1111/pme.12014. PMID: 23279364.
53. Rashbaum R.F., Ohnmeiss D.D., Lindley E.M. et al. Sacroiliac joint pain and its treatment. *Clin Spine Surg* 2016; 29: 42–48. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000359. PMID: 26889985.
54. Polly D.W., Swofford J., Whang P.G. et al. Two-year outcomes from a randomized controlled trial of minimally invasive sacroiliac joint fusion vs. non-surgical management for sacroiliac joint dysfunction. *Int J Spine Surg* 2016; 10: 22. DOI: 10.14444/3028. PMID: 27652199.
55. Lingutla K.K., Pollock R., Ahuja S. Sacroiliac joint fusion for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2016; 25: 1924–1931. DOI: 10.1007/s00586-016-4490-8. PMID: 26957096.

Поступила 31.01.2019
Принята в печать 04.03.2019

46. Cohen S.P., Strassels S.A., Kurihara C. et al. Outcome predictors for sacroiliac joint (lateral branch) radiofrequency denervation. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 206–214. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181958f4b. PMID: 19587617.
47. Gevargaz A., Groenemeyer D., Schirp S., Braun M. CT-guided percutaneous radiofrequency denervation of the sacroiliac joint. *Eur Radiol* 2002; 12: 1360–1365. DOI: 10.1007/s00330-001-1257-2. PMID: 12042940.
48. Cohen S.P., Abdi S. Lateral branch blocks as a treatment for sacroiliac joint pain: a pilot study. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 113–119. DOI: 10.1053/rapm.2003.50029. PMID: 12677621.
49. Karaman H., Kavak G.O., Tüfek A. Cooled radiofrequency application for treatment of sacroiliac joint pain. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153: 1461–1468. DOI: 10.1007/s00701-011-1003-1008. PMID: 21479801.
50. Gilligan C.J., Shih J.C., Cai V.L. et al. Puncture approach for simplicity 3 sacral plexus radiofrequency ablation: technical note. *Pain Physician* 2016; 19: E643–E648. PMID: 27228532.
51. Hegarty D. Clinical outcome following radiofrequency denervation for refractory sacroiliac joint dysfunction using the simplicity III probe: a 12-month retrospective evaluation. *Pain Physician* 2016; 19: E129–E135. PMID: 26752481.
52. Stelzer W., Aiglesberger M., Stelzer D., Stelzer V. Use of cooled radiofrequency lateral branch neurotomy for the treatment of sacroiliac joint-mediated low back pain: a large case series. *Pain Med* 2013; 14: 29–35. DOI: 10.1111/pme.12014. PMID: 23279364.
53. Rashbaum R.F., Ohnmeiss D.D., Lindley E.M. et al. Sacroiliac joint pain and its treatment. *Clin Spine Surg* 2016; 29: 42–48. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000359. PMID: 26889985.
54. Polly D.W., Swofford J., Whang P.G. et al. Two-year outcomes from a randomized controlled trial of minimally invasive sacroiliac joint fusion vs. non-surgical management for sacroiliac joint dysfunction. *Int J Spine Surg* 2016; 10: 22. DOI: 10.14444/3028. PMID: 27652199.
55. Lingutla K.K., Pollock R., Ahuja S. Sacroiliac joint fusion for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2016; 25: 1924–1931. DOI: 10.1007/s00586-016-4490-8. PMID: 26957096.

Received 31.01.2019
Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Яриков Антон Викторович — к.м.н., врач-нейрохирург, ГБУЗ НО «ГКБ № 39», Нижний Новгород, Россия;
Морев Антон Владимирович — аспирант ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия;
Шпагин Максим Владимирович — к.м.н., врач-нейрохирург ГБУЗ НО «ГКБ № 39», Нижний Новгород, Россия;
Фраерман Александр Петрович — д.м.н., проф., врач-нейрохирург, Заслуженный деятель науки РФ, ГБУЗ НО «ГКБ № 39», Нижний Новгород, Россия.

Information about the authors: Yarikov Anton V., PhD (Med.), neurosurgeon, City Hospital No. 39, Nizhny Novgorod, Russia;
Morev Anton V., postgraduate student, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;
Shpagin Maxim V., PhD (Med.), neurosurgeon, City Hospital No. 39, Nizhny Novgorod, Russia;
Fraerman Aleksandr P., D. Sci. (Med.), Prof., neurosurgeon, Honored Scientist of the Russian Federation, City Hospital No. 39, Nizhny Novgorod, Russia.

Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах

М.В. Селихова¹, Е.А. Катунина², А. Воун¹

¹Больница Саутмид, Бристоль, Великобритания;

²ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

В клинической неврологии при изучении двигательных расстройств и обследовании пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и другими экстрапирамидными заболеваниями особый интерес вызывают биомаркеры центрального нейротрансмиссионного дисбаланса, в первую очередь для оценки обмена дофамина и других моноаминов в головном мозге. Наиболее информативными для этих целей являются методы радиоизотопной визуализации: позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с соответствующими радиофармпрепаратами. В статье представлен сравнительный анализ широкого спектра существующих лигандов и молекулярных мишеней для функциональной радиоизотопной нейровизуализации nigrostriatal системы и других моноаминергических систем мозга с акцентом на изучении дофаминового транспортера, дофаминовых рецепторов и ферментов обмена дофамина. Оцениваются современные возможности ПЭТ и ОФЭКТ в ранней диагностике БП и дифференциальной диагностике данного заболевания с клинически сходными синдромами (дистонией, атипичным и лекарственным паркинсонизмом, эссенциальным тремором), а также в мониторинге патологического процесса и оценке результатов различных терапевтических вмешательств. Подчеркивается роль методов функциональной радиоизотопной нейровизуализации в прижизненной объективной оценке немоторных проявлений БП, таких как депрессия, нарушения импульсного контроля, патологическая утомляемость, ортостатическая гипотензия.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, дофамин, серотонин, норадреналин, экстрапирамидные расстройства, болезнь Паркинсона, диагностика.

Адрес для корреспонденции: Великобритания, Саутмид-роуд, Вестбери-он-Трам, Бристоль, BS10 5NB. Больница Саутмид. E-mail: m.selikhova@talk21.com. Селихова М.В.

Для цитирования: Селихова М.В., Катунина Е.А., Воун А. Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 69–78.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.8

PET and SPECT in the assessment of monoaminergic brain systems in extrapyramidal disorders

Marianna V. Selikhova¹, Elena A. Katunina², Alan Whone¹

¹Southmead Hospital, Bristol, United Kingdom;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

In clinical neurology, biomarkers of central neurotransmitter imbalance have been of particular interest in the study of motor disorders and examination of patients with Parkinson's disease (PD) and other extrapyramidal diseases, primarily to assess the exchange of dopamine and other monoamines in the brain. Radioisotope visualization methods, such as positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) with the corresponding radiopharmaceuticals, are the most informative for these purposes. This article presents a comparative analysis of the wide range of existing ligands and molecular targets for functional neuroimaging using radioisotopes of the nigrostriatal system and the other monoaminergic systems of the brain, with emphasis on the study of the dopamine transporter, dopamine receptors and dopamine-metabolising enzymes. The modern possibilities of PET and SPECT for the early diagnosis of PD, and the differential diagnosis of this disease with clinically similar syndromes (dystonia, atypical and drug-induced parkinsonism, essential tremor), as well as for monitoring the pathological process and assessing the results of various therapeutic interventions are evaluated. The role of functional neuroimaging in the objective assessment in vivo of the non-motor symptoms of PD, such as depression, impulse control disorders, pathological fatigue and orthostatic hypotension, is emphasized.

Keywords: *positron emission tomography, single-photon emission computed tomography, dopamine, serotonin, noradrenaline, extrapyramidal disorders, Parkinson's disease, diagnosis.*

For correspondence: Southmead Road, Westbury-on-Trym, Bristol BS10 5NB, UK. Southmead Hospital. E-mail: m.selikhova@talk21.com. Selikhova M.V.

For citation: Selikhova M.V., Katunina E.A., Whone A. PET and SPECT in the assessment of monoaminergic brain systems in extrapyramidal disorders. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 69—78. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.8

Экстрапирамидные двигательные расстройства изучает сложная и быстро развивающаяся область современной неврологии, одним из наиболее востребованных направлений которой является разработка биомаркеров патологического нейродегенеративного процесса [1, 2]. Чувствительные и специфичные биомаркеры способны обеспечить раннюю диагностику заболевания (в том числе в продромальной, латентной стадии), а также создать прочную основу для дифференциальной диагностики болезни среди чрезвычайно гетерогенных групп двигательных синдромов, включающих в разных сочетаниях паркинсонизм, дистонию, тремор и т.д. [3].

В клинической неврологии выделяют клинические, нейробиологические, нейровизуализационные, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и другие биомаркеры, отражающие различные уровни вовлечения системного гомеостаза и различные стороны поражения вещества мозга при тех или иных заболеваниях [4–6]. Применительно к двигательным расстройствам особый интерес вызывает биомаркер центрального нейротрансмиттерного дисбаланса, в первую очередь для оценки обмена дофамина и других моноаминов в головном мозге. Среди прижизненных технологий, позволяющих изучать кругооборот дофамина, наиболее информативными считаются методы функциональной радиоизотопной визуализации: позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с радиофармпрепаратами (радиолигандами) [7–9]. И хотя на сегодняшний день диагноз болезни Паркинсона (БП) остается клиническим, ПЭТ и ОФЭКТ позволяют оценить специфические изменения в nigrostriatной системе уже на самых ранних стадиях экстрапирамидной патологии [9–11]. Это важно для выбора адекватной стратегии лечения, определения прогноза и для фундаментальных исследований БП и фенотипически сходных заболеваний [10–12].

Трехмерная ПЭТ — это современный метод функциональной нейровизуализации с высоким разрешением и способностью различать нормальную и патологическую nigrostriatную иннервацию. Несмотря на то, что он менее широко доступен и более дорог, чем ОФЭКТ и МРТ, большая чувствительность трехмерной ПЭТ делает этот метод визуализации «золотым стандартом» у пациентов с БП [13]. ПЭТ измеряет степень связывания и метаболизма *in vivo* соединений, которые были мечены короткоживущими изотопами, эмиттирующими позитроны. При испускании позитронов в циклотроне и аннигиляции каждого из них с электроном продуцируются два гамма-кванта, которые разлетаются в разные стороны вдоль одной прямой и обнаруживаются ПЭТ-сканером. Оценивая количество и источник производимого излучения, можно получить количественное трехмерное изображение распределения радиотрейсера.

Более доступной технологией радиоизотопной нейровизуализации является ОФЭКТ-сканирование, поскольку оно использует изотопы с длительным периодом полураспада и не требует наличия циклотрона. Радиофармпрепараты для ОФЭКТ мечены изотопами, ядра которых при каждом акте радиоактивного распада испускают один гамма-квант.

Дофаминергические нейроны имеют три сайта, с которыми могут связываться биологические соединения для ПЭТ и ОФЭКТ, меченные изотопами [13, 14]:

- переносчик дофамина, который находится на плазматической мембране дофаминергического окончания конца и отвечает за обратный захват дофамина из синаптической щели;
- везикулярный транспортер моноаминов 2-го типа, который расположен на везикулярной мембране и отвечает за упаковку дофамина аксонных терминалей в синаптические везикулы;
- фермент декарбоксилаза ароматических аминокислот (ДАА), который в основном находится внутри синаптической терминали и обеспечивает превращение леводопы в дофамин.

ПЭТ с ¹⁸F-ДОФА

Радиофармпрепарат ¹⁸F-ДОФА — маркер пресинаптических дофаминовых терминалей — является аналогом L-ДОФА (леводопы) и способен взаимодействовать с ферментом ДАА, генерируя позитронный выброс. Впервые ПЭТ с ¹⁸F-ДОФА была описана в 1983 г. [15]. Эта методика позволяет измерять активность ДАА и тем самым оценивать метаболизм и накопление леводопы в скорлупе и хвостатом ядре за время сканирования [16]. Поглощение ¹⁸F-ДОФА связано как с потерей nigralных нейронов и nigrostriatных терминалей, так и с концентрацией дофамина в полосатом теле. Используя математическую модель, можно вычислить абсолютное удельное поглощение изотопного трейсера (в виде константы притока) и определить абсолютное и процентное отличие этого показателя от нормы (рис. 1).

Снижение кругооборота дофамина начинается в дорсокаудальном отделе скорлупы на стороне, противоположной клиническому поражению [17]. Действительно, избирательная потеря поглощения ¹⁸F-ДОФА на ранних стадиях БП и в ее латентной (доклинической) стадии наблюдается именно в каудальном отделе скорлупы [18]. В контрольной группе у здоровых лиц отношение поглощения ¹⁸F-ДОФА в каудальном отделе скорлупы к поглощению в хвостатом ядре составляет около 1, тогда как на ранней стадии БП это соотношение составляет около 0,6. При этом у пациентов с БП снижение поглощения радиофармпрепарата в каудальном отделе скорлупы составляет 50%, а в хвостатом ядре — около 10% [19–21].

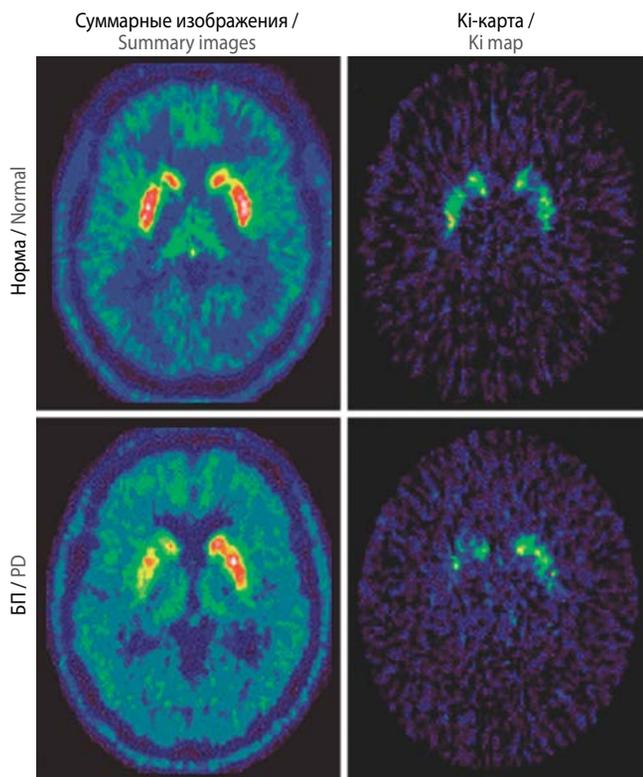


Рис. 1. ПЭТ головного мозга с ^{18}F -ДОФА: суммарные и параметрические (Ki) изображения на уровне полосатого тела.

При БП наблюдается асимметричная потеря поглощения радиофармпрепарата, более выраженная в каудальном отделе скорлупы по сравнению с ее ростральным отделом и хвостатым ядром. Ki — константа притока

Fig. 1. Brain PET scan with ^{18}F -DOPA: total and parametric (Ki) images of striatum.

In Parkinson's disease (PD), there is asymmetrical loss of radiopharmaceutical uptake, more pronounced in the caudal part of the putamen compared with its rostral part and the caudate nucleus. Ki — inflow constant

Поглощение ^{18}F -ДОФА в полосатом теле коррелирует с числом клеток черной субстанции и активностью тирозингидроксилазы полосатого тела как у пациентов с БП, так и у приматов с МФТП-индуцированным паркинсонизмом [13, 22]. ПЭТ с ^{18}F -ДОФА представляет собой важный инструмент изучения патофизиологии БП *in vivo*. Так, поглощение ^{18}F -ДОФА коррелирует с возрастанием суммы баллов при оценке брадикинезии и ригидности, но не с показателями тремора, что указывает на связь патогенеза тремора не только с дофаминергической системой [17].

ПЭТ-визуализация ^{18}F -ДОФА позволяет объективно оценить прогрессирование БП [18, 20, 23]. В нескольких исследованиях установлено, что к тому времени, когда у пациентов с БП появлялись клинические симптомы, у них уже отмечалось снижение до 50% нормального захвата ^{18}F -ДОФА в первично пораженном каудальном отделе скорлупы [23, 24]. Р.К. Morrish с соавт. [24] провели серию ^{18}F -ДОФА-ПЭТ у 10 здоровых индивидов, 10 пациентов с недавно возникшей БП и у 7 пациентов с поздней стадией БП, при этом для оценки стадии заболевания использовали Унифицированную рейтинговую шкалу оценки БП (UPDRS) [25]. Высокая статистически значимая отрицательная корреляция выявлена между поглощением ^{18}F -ДОФА в скорлупе и балльными показателями шкалы

UPDRS у всех пациентов, кроме одного. Среднегодовой показатель прогрессирования у всех пациентов с БП составил 12,5% (или 7% от среднего значения тяжести симптоматики), что значительно отличалось от показателей у здоровых добровольцев. Авторы пришли к выводу, что средняя продолжительность доклинического периода БП составляет около 7 лет. Это противоречит результатам, полученным F.J. Vingerhoets с соавт. [26], которые оценили продолжительность доклинического периода заболевания несколькими десятилетиями. Поглощение ^{18}F -ДОФА в полосатом теле варьирует в зависимости от особенностей методики ПЭТ. Это важно учитывать при разработке дизайнов исследований прогрессирования заболевания и нейропротекции [24].

Важный вклад внесла ПЭТ с ^{18}F -ДОФА в оценку прогрессирования БП при различных вариантах дофаминергической терапии, в частности, при сопоставлении агониста D2-рецепторов ропинирола и леводопы. Доказано, что монотерапия ропиниролом на протяжении 2-летнего периода сопряжена с достоверно более медленной потерей дофаминергических терминалей в скорлупе по сравнению с группой пациентов на монотерапии леводопой [23]. Это можно интерпретировать как косвенное подтверждение возможных нейропротекторных свойств современных агонистов дофаминовых рецепторов. Однако трактовать полученные результаты надо с большой осторожностью. Например, больший темп снижения стриатного сигнала в группе леводопы может быть связан с ее влиянием на синаптическую динамику ^{18}F -ДОФА (структурного аналога леводопы).

ПЭТ с ^{18}F -ДОФА с успехом использовалась в оценке доклинической стадии БП у бессимптомных лиц из пары близнецов, один из которых страдает БП [27]. Выявлена значительная потеря дофамина в нервных окончаниях скорлупы как у клинически здоровых сиблингов из пар монозиготных близнецов (55%), так и у здоровых сиблингов из дизиготных пар (18%). Через 4 года у всех бессимптомных монозиготных близнецов наблюдалась прогрессирующая потеря дофаминергических терминалей скорлупы, у двоих развился клинический паркинсонизм. У бессимптомных дизиготных близнецов дофаминергическая денервация не прогрессировала [27]. Именно указанные различия в конкордантности по дофаминовому обмену между моно- и дизиготными близнецами стали важным аргументом, подчеркивающим роль генетики в этиологии БП.

ПЭТ с ^{18}F -ДОФА применялась для мониторинга результатов трансплантации фетальной мезенцефалической ткани в стриатум пациентов с БП [28]. Исследование показало, что пересадка фетальных клеток среднего мозга в скорлупу пациентов с БП приводит к выживанию трансплантата сроком до 10 лет с нормализацией способности высвобождать дофамин после стимуляции метамфетаминном [29]. При этом, однако, у пациентов развивалась выраженная дискинезия. ПЭТ с ^{18}F -ДОФА оказалась также успешной в оценке эффективности инфузии глиального нейротрофического фактора (GDNF) в скорлупу пациентов с БП [30, 31]. После такой процедуры поглощение ^{18}F -ДОФА за 12 мес увеличилось параллельно с улучшением показателей по шкале UPDRS, что подтверждает перспективность использования введения GDNF в качестве восстановительного подхода при БП.

С увеличением чувствительности и разрешающей способности ПЭТ-камеры появилась возможность использования снижения поглощения ^{18}F -ДОФА в качестве индикатора

потери нейронов не только в дофаминергических областях мозга, но также в областях, содержащих норадренгические или серотонинергические клетки или окончания. Так, с помощью ^{18}F -ДОФА-ПЭТ — маркера активности ДАА — оценивали динамику изменений усвоения трейсера норадренергическими, серотонинергическими и экстрастриатными дофаминергическими структурами мозга в течение 3 лет в группе 10 пациентов с ранней БП [32]. Наиболее быстрое прогрессирующее снижение уровня сродства ^{18}F -ДОФА в течение периода наблюдения отмечалось в скорлупе (8,1%) и в области голубого пятна (7,8%). Патология в области голубого пятна, ассоциированная с тельцами Леви, является хорошо документированной посмертной находкой при БП [33]. Сродство ^{18}F -ДОФА к этой области, скорее всего, отражает прогрессирующую дисфункцию норадренергических терминалей. У пациентов с БП было показано ежегодное снижение сродства ^{18}F -ДОФА в хвостом ядре и гипоталамусе на 6,3% и 6,1% соответственно. В фоновом исследовании при БП обнаруживался повышенный уровень поглощения ^{18}F -ДОФА во внутреннем сегменте бледного шара (вероятно, как компенсаторный ответ), но в последующем наблюдалось снижение поглощения ^{18}F -ДОФА в этой зоне на 7,7% в год [32].

По данным ПЭТ с ^{18}F -ДОФА, потеря моноаминергической функции в экстрастриатных областях мозга начинается позднее, чем в nigrostriatной системе, и происходит независимо от nigrostriatной дегенерации [18, 20, 32]. Отмечено относительно медленное (на 4,9%) среднегодовое снижение поглощения ^{18}F -ДОФА в вентральном отделе полосатого тела, который имеет широкие связи с лимбическими структурами, включая миндалины, гиппокамп и префронтальную кору. Вентральный отдел полосатого тела иннервируется в значительной степени дофаминергическими волокнами из вентральной части покрышки мозга. Полученные результаты ПЭТ с ^{18}F -ДОФА позволили впервые продемонстрировать *in vivo* функциональный профиль моноаминергической иннервации в структурах головного мозга пациентов с БП, что обеспечило основу для понимания сложной патофизиологии БП и послужило важным дополнением патоморфологических исследований.

Хотя определение с помощью ПЭТ поглощения ^{18}F -ДОФА в скорлупе позволяет выявлять аномалии nigrostriatной дофаминергической системы и помогает в диагностике БП, эта методика не способна надежно дифференцировать БП от прогрессирующего надъядерного паралича, множественной системной атрофии или кортикобазальной дегенерации [34]. В то же время пациенты с эссенциальным тремором или сосудистым паркинсонизмом имеют нормальное связывание ^{18}F -ДОФА в полосатом теле [20, 35], поэтому дифференциальная диагностика этих заболеваний с БП существенно облегчается при проведении ПЭТ-сканирования.

ПЭТ с везикулярным транспортером моноаминов-2

Пресинаптический синтез и высвобождение дофамина можно также исследовать путем оценки процесса «упаковки» дофамина в гранулы, что можно визуализировать с использованием специального радиофармпрепарата — ^{11}C -дигидротетрабензамина. Этот трейсер маркирует везикулярный транспортер моноаминов 2-го типа (VMAT2), расположенный в пресинаптических везикулах. Он может быть использован для оценки пресинаптического статуса nigrostriatной системы при БП, в том числе в самой

ранней (премоторной) стадии нейродегенеративного процесса [13, 36]. Показано, что поглощение связывания ^{11}C -дигидротетрабензамина в полосатом теле коррелирует с двигательными нарушениями, измеряемыми по шкале UPDRS [37, 38].

Нейровизуализация с использованием дофаминового транспортера

Использование для нейровизуализации радиоизотопно меченного транспортера (переносчика) дофамина (Dopamine Transporter, DAT) обеспечивает эффективное выявление дисфункции дофамина в окончаниях полосатого тела, которая наблюдается при БП и нейродегенеративных синдромах атипичного паркинсонизма. DAT-сканирование с помощью ПЭТ или ОФЭКТ может помочь в подтверждении или исключении диагноза «дофаминдефицитного» паркинсонизма в неясных случаях, а также в обосновании терапевтических исследований препаратов, обеспечивающих замещение дофамина [39]. Визуализация транспортера дофамина с использованием методов ПЭТ или ОФЭКТ предполагает, что плотность DAT в дофаминовом нейроне остается постоянной и, следовательно, степень связывания переносчика в пределах скорлупы и хвостатого ядра отражает целостность совокупности дофаминергических терминалей.

Радиоактивные ОФЭКТ-трейсера (производные тропана): ^{123}I -бета-СИТ (DopaS-canTM), ^{123}I -FP-СИТ (DatScanTM), ^{123}I -IPT, ^{123}I -альтропан и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT. Производные тропана для ПЭТ-исследований: ^{11}C -TRI-32, ^{11}C -CFT и ^{18}F -FP-СИТ, в то время как ^{11}C -метилфенидат и ^{11}C -номифензин представляют собой нетропановые радиофармпрепараты [13, 40, 41].

Чаще всего при ОФЭКТ-сканировании используется радиофармпрепарат ^{123}I -бета-СИТ [13]. Он дает наиболее высокое соотношение захвата стриатум/мозжечок, что отражает низкий неспецифический сигнал мозжечка, а не специфический показатель более высокого стриатного связывания. ^{123}I -бета-СИТ связывается со сходной аффинностью к транспортерам дофамина, норадреналина и серотонина; недостаток методики в том, что после внутривенной инъекции требуется 24 ч, прежде чем может быть проведено сканирование. По этому показателю у ОФЭКТ-трейсеров ^{123}I -FP-СИТ и ^{123}I -альтропана есть преимущество, поскольку с ними сканирование может быть выполнено, соответственно, в течение 3 ч или 60 мин после введения препарата [40]. Однако эти трейсеры имеют более низкое соотношение захвата стриатум/мозжечок из-за их более высоких неспецифических фоновых сигналов. Тропановый радиофармпрепарат на основе технеция — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 обладает тем преимуществом, что изотоп $^{99\text{m}}\text{Tc}$ легко доступен в получении, но этот трейсер дает более низкий удельный стриатный сигнал, чем основанные на ^{123}I трейсеры, а также менее эффективно выделяется мозгом. Как следствие, данный радиофармпрепарат обладает меньшей чувствительностью в ранней стадии БП.

Предиктивная сила ОФЭКТ с ^{123}I -бета-СИТ в дифференцировании нормального и патологического стриатного связывания весьма высока, а связывание с транспортерами дофамина при БП коррелирует с суммой баллов по шкале UPDRS в периоде «выключения» [42]. Связывание DAT особенно значительно в скорлупе, хвостом ядре и вентральном стриатуме, причем в норме оно медленно снижа-

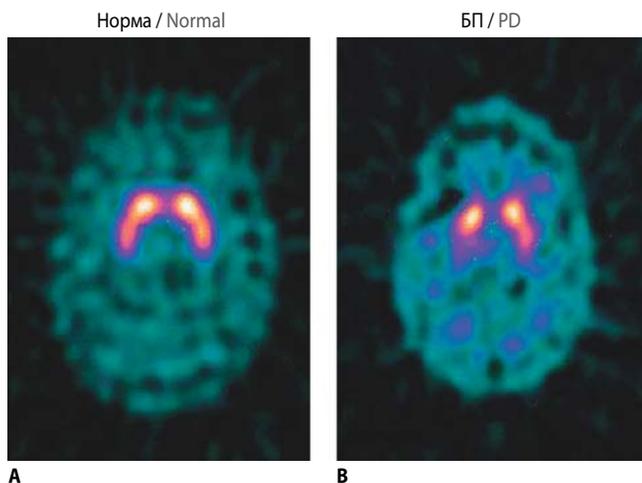


Рис. 2. ОФЭКТ головного мозга с ^{123}I -FP-CIT в норме (А) и у пациента с БП, имеющего одностороннюю симптоматику (Б).

У больного БП выявляется ассиметричное двустороннее снижение захвата радиофармпрепарата, более выраженное контралатерально по отношению к пораженным конечностям

Fig. 2. Brain SPECT scan with ^{123}I -FP-CIT in normal (A) and in a patient with PD with unilateral symptoms (B).

In the patient with PD, an asymmetrical bilateral reduction in the uptake of the radiopharmaceutical is seen, more pronounced contralaterally to the affected limbs

ется с возрастом. Пациенты с ранним гемипаркинсонизмом демонстрируют двустороннее снижение связывания DAT в скорлупе, причем сигнал наиболее подавлен в задней части скорлупы контралатерально клинически пораженным конечностям. DAT-связывание в головке хвостатого ядра и вентральном стриатуме относительно сохранно у пациентов с ранней стадией БП (рис. 2). Уровень связывания DAT в скорлупе отрицательно коррелирует с брадикинезией и мышечной ригидностью пациентов с БП, но не с выраженностью тремора [19, 39]. Интересно, что связывание ^{123}I -FP-CIT в области шва ствола мозга (raphe), которое в первую очередь отражает связывание транспортера серотонина, коррелирует с тяжестью и длительностью тремора PD [43], что может указывать на роль серотониновой нейротрансмиссии в генезе дрожательного гиперкинеза.

В вопросе дифференциальной диагностики БП возможности и ограничения ОФЭКТ аналогичны таковым при использовании ПЭТ. Как и ПЭТ, ОФЭКТ эффективна в дифференцировании БП с эссенциальным тремором и сосудистым паркинсонизмом — фенотипически близкими к БП заболеваниями, которые характеризуются нормальным связыванием трейсера [44] (подробнее об этом говорится в следующем разделе статьи). Стриатное DAT-сканирование дифференцирует «вероятную» БП от эссенциального тремора с чувствительностью 95% и специфичностью 93%. На нескольких когортах больных была исследована подтверждающая роль DAT-сканирования в диагностике неясных случаев паркинсонизма, предположительно связанных с дефицитом дофамина: установление статуса DAT привело к изменению тактики лечения в 50% случаев с неопределенным диагнозом БП [45].

Синдром SWEDD

Наличие нормальной картины DAT-сканирования помогает адекватно квалифицировать случаи экстрапирамидных заболеваний, которые на определенном этапе развития мо-

гут «имитировать» БП: дистонические синдромы, эссенциальный тремор, лекарственный, психогенный и сосудистый паркинсонизм, синдром FXTAS и др. Для обозначения таких случаев предложен специальный термин синдром SWEDD (от англ.: Scans Without Evidence of Dopamine Deficiency — сканы без признаков дофаминового дефицита).

При обследовании серии случаев, которые клинически оценивались как «ранняя стадия БП» (т.е. предполагался диагноз первичного дофаминдефицитного паркинсонизма), у 4–15% пациентов обнаружен нормальный обмен стриатного дофамина по данным ПЭТ или ОФЭКТ [23]. Это и есть синдром SWEDD.

В исследовании ELLDOPA в случаях синдрома SWEDD (диагностированного по нормальному ОФЭКТ-захвату ^{123}I -бета-CIT) не наблюдалось прогрессирования заболевания в течение 4 лет [11]. В динамическом европейском ОФЭКТ-исследовании с ^{123}I -FP-CIT выявлено, что у 21% пациентов с клиническим диагнозом БП без признаков дофаминергического дефицита имелись нормальные показатели связывания DAT как в начале исследования, так и по данным 3-летнего катанеза [46]. В работе V. Marshall и соавт. [47] представлены результаты 2-летнего наблюдения 150 пациентов с синдромом SWEDD, имевших клинические проявления ранней стадии паркинсонизма и нормальные результаты ОФЭКТ с ^{123}I -FP-CIT. Только у 4 (3%) пациентов наблюдалось клиническое прогрессирование, и диагноз БП сохранился спустя 2 года; в остальных случаях были диагностированы эссенциальный тремор, другие виды «доброкачественного» тремора или различные недегенеративные заболевания [47]. Эти данные означают, что наличие при ОФЭКТ или ПЭТ нормальной пресинаптической дофаминергической функции в случае подозрения на БП связано с хорошим прогнозом независимо от окончательного диагноза.

Одной из наиболее распространенных болезней, которую бывает сложно дифференцировать с БП, является дистонический тремор, возникающий у взрослых: он, в частности, может проявляться как ассиметричный тремор руки в состоянии покоя с ахейрокинезией и ригидностью по типу зубчатого колеса. В отличие от БП при дистоническом треморе нет признаков истинной гипокинезии с характерным «гипокинетическим декрементом». В работе V.L. Marshall и соавт. [48] описаны 11 пациентов, которые первоначально соответствовали диагностическим критериям БП и получали лечение дофаминергическими агентами, но у которых возникающие диагностические сомнения приводили к DAT-визуализации — ОФЭКТ с ^{123}I -FP-CIT. Нормальные результаты сканирования и последующая диагностика у части больных дистонического тремора привели к отмене антипаркинсонической терапии. Авторы пришли к выводу, что дофаминергическая визуализация может быть полезна для уточнения правильности тактики лечения в сомнительных случаях.

Лекарственный паркинсонизм возникает в случаях, когда доступность стриатных дофаминовых D2-рецепторов падает ниже 20% от нормы в результате блокады дофаминовыми антагонистами, такими как антипсихотики (нейролептики), тетрабеназин, циннаризин и другие блокаторы кальцевых каналов, метоклопрамид и т.д. У пациентов с лекарственным паркинсонизмом радиоизотопная нейровизуализация показывает нормальную доступность DAT в стриатуме, в отличие от идиопатического паркинсонизма

(БП). Однако назначение D2-блокирующих препаратов может способствовать манифестации имевшейся у пациента субклинической БП, и такие случаи особенно сложны в интерпретации. Как правило, лекарственный паркинсонизм является симметричным, но это признак не всегда надежен в дифференцировании с БП. М. Lorberboym с соавт. [49] выполнили DAT-визуализацию с ^{123}I -FP-CIT (ОФЭКТ) у 20 пациентов с паркинсонизмом, развившимся при приеме нейролептических средств (средний возраст 62 года). У 9 пациентов был нормальный результат, а у 11 наблюдалось снижение связывания DAT в полосатом теле, что свидетельствует о nigrostriатной дегенерации. При этом не обнаруживалось клинических различий между пациентами с нормальным и патологическим сканированием — в обеих группах наблюдали асимметричный тремор, брадикардию и мышечную ригидность. Таким образом, DAT-визуализация может помочь определить, является ли паркинсонизм полностью индуцированным лекарственным средством, или D2-блокирующие агенты спровоцировали переход субклинического нейродегенеративного процесса «паркинсонического» типа в клиническую стадию БП [49]. Интересно, что лечение леводопой улучшило моторные симптомы не только у 8 пациентов со сниженным связыванием DAT, но и у 3 пациентов с нормальной картиной ОФЭКТ-сканирования. Это означает, что при синдроме SWEDD клинический ответ на леводопу не является надежным индикатором состояния обмена дофамина в стриатуме.

В большой серии случаев методом ОФЭКТ с ^{123}I -FP-CIT были исследованы 25 пациентов с БП, 6 — с деменцией с тельцами Леви, 13 — с мультисистемной атрофией, 8 — с прогрессирующим надъядерным параличом, 9 — с кортикобазальной дегенерацией и 11 — с эссенциальным тремором. Было установлено, что данная технология DAT-сканирования с высокой чувствительностью различает паркинсонические синдромы и эссенциальный тремор, но она не может надежно дифференцировать типичные и атипичные варианты БП [50].

DAT-сканирование в оценке прогрессирования БП

DAT-сканирование стриатной системы предоставляет в руки исследователей ценный биомаркер для объективного мониторинга прогрессирования БП *in vivo*. Однако данный метод ограничен предоставлением информации, касающейся функции моноаминовых рецепторов, и не имеет отношения к другим нейротрансмиттерным аспектам заболевания. Что еще более важно, на уровень доступности DAT могут влиять дофаминергические и другие лекарственные препараты. Считается, что среднегодовое снижение поглощения стриатного ^{123}I -β-CIT в ранней стадии БП составляет 11% от исходного уровня, и далее темп дофаминергической дегенерации имеет тенденцию экспоненциального роста [13]. Динамическое наблюдение потери функции DAT при БП является потенциальным средством оценки эффективности предполагаемых нейропротекторов [51], хотя к настоящему моменту итоги многих клинических испытаний переполнены противоречиями между клиническими и радиологическими данными.

Дофаминовые агонисты подавляют выработку эндогенного дофамина *in vivo*, снижая тем самым его окислительный метаболизм и образование свободных радикалов. В исследовании CALM-PD 82 пациента с БП были рандомизированы в две равные группы в зависимости от вида монотера-

пии: агонист дофаминовых рецепторов прамипексол (0,5 мг 3 раза в сутки) или леводопы (100 мг 3 раза в сутки), на фоне чего проводилась повторная ОФЭКТ с ^{123}I -β-CIT в течение 4 лет [52]. Больные, которые первоначально лечились прамипексолом, имели на 37% более медленное снижение поглощения радиофармпрепарата в полосатом теле по сравнению с получавшими леводопу в течение 4 лет. Частота дискинезий была ниже в когорте прамипексола, но улучшение симптоматики по шкале UPDRS оказалось выше в когорте леводопы [40]. Несоответствие между данными нейровизуализации и клиническими результатами остается неясным. Более медленная потеря связывания DAT в случае применения агониста D2-рецепторов по сравнению с пациентами, принимающими леводопу, может отражать нейропротекторный эффект прамипексола или быть артефактом из-за адаптивного подавления DAT при хроническом введении в организм леводопы. В исследовании ELLDOPA сравнивали показатели снижения DAT и клинического прогрессирования у 361 пациента с БП *de novo*, рандомизированных в группы лечения с приемом 150 мг, 300 мг, 600 мг леводопы или плацебо [11]. Связывание стриатного DAT снижалось быстрее (–7%) в группе леводопы с наивысшей дозой по сравнению с плацебо (–1%). И в этом исследовании клинические и нейровизуализационные результаты были разнонаправленными, что наиболее вероятно объясняется уменьшением связывания DAT из-за длительного приема леводопы. Другие испытания возможных нейропротекторных агентов с использованием DAT-изображений в качестве доказательного биомаркера были отрицательными.

Выявление доклинической стадии БП

Возраст является основным фактором риска развития БП. Другие известные факторы риска включают носительство мутаций в паркинсонических генах [53], семейный анамнез по БП, идиопатическую гипосмию с поздним началом, расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз. В некоторых популяциях до 30% спорадических случаев БП связаны с гетерозиготным носительством мутаций в гене *GBA*. Мутации в генах *LRRK2* и *PARK2* также являются распространенными генетическими причинами БП, особенно у лиц молодого возраста. Методы ПЭТ и ОФЭКТ способны обнаруживать субклиническую потерю связывания DAT у неврологически здоровых носителей мутаций *GBA*, *LRRK2* и *PARK2* [54, 55].

Пациенты с идиопатическим расстройством поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз подвержены большему риску развития паркинсонизма или деменции, чем субъекты с гипосмией [51]. Используя ОФЭКТ с ^{123}I -IPT, Eisensehr и соавт. (2000) обнаружили сниженное связывание DAT в полосатом теле в случаях с идиопатическим расстройством поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз. Это согласуется с результатами исследования ПЭТ с ^{18}F -ДОФА, которое выявило у пациентов с БП значимую обратную корреляцию между захватом лиганда в верхне-срединной части моста и длительностью фазы сна с быстрыми движениями глаз, измеренной с помощью полисомнографии [56].

ПЭТ с исследованием постсинаптических стриатных D2-рецепторов

Постсинаптические дофаминовые рецепторы имеют более высокое сродство к антагонистам, чем к агонистам, по-

этому большинство ПЭТ-исследований используют антагонистические лиганды [13, 35]. Так, ПЭТ-сканирование с использованием постсинаптического лиганда-антагониста ^{11}C -раклоприда применялось у пациентов с впервые диагностированной БП и показало увеличение на 10–20% доступности D2-рецепторов в скорлупе на стороне, противоположной стороне клинического поражения, тогда как хвостатое ядро оставалось относительно интактным [57]. Последующее исследование ПЭТ с ^{11}C -раклопридом у пациентов с БП на фоне 3–5 лет лечения леводопой показало, что связывание ^{11}C -раклоприда значительно уменьшилось в скорлупе и хвостатом ядре по сравнению с исходным состоянием [58]. Это указывает на сниженную регуляцию связывания стриатного D2-рецептора при БП в результате длительного лечения. Снижение постсинаптического связывания ^{11}C -раклоприда коррелировало с двигательными нарушениями, оцениваемыми по шкале UPDRS.

Пациенты с прогрессирующим надъядерным параличом и мультисистемной атрофией демонстрируют снижение доступности D2-рецепторов в скорлупе по сравнению с пациентами с БП при проведении ПЭТ с ^{11}C -раклопридом, что указывает на роль данного исследования в дифференциации БП и атипичного паркинсонизма [59].

ПЭТ с ^{11}C -раклопридом использовалась для изучения нарушений импульсного контроля и синдрома дофаминовой дисрегуляции [60]. Пандинг, гиперсексуальность, патологическое пристрастие к азартным играм, патологический шопинг и др. являются частыми осложнениями лечения пациентов с БП агонистами дофаминовых рецепторов. Синдром дофаминовой дисрегуляции является следствием развития зависимости пациента от дофаминергических препаратов, которая приводит к повышенному введению препарата, часто независимо от рекомендаций врача. После нагрузочной пробы с леводопой у пациентов с БП и синдромом дофаминовой дисрегуляции имеет место снижение связывания ^{11}C -раклоприда как результат повышенного высвобождения дофамина в вентральных отделах полосатого тела в сравнении с группой пациентов с БП без синдрома дофаминовой дисрегуляции [61]. У больных БП с синдромом дофаминовой дисрегуляции или нарушением импульсного контроля наблюдается более значительное снижение связывания ^{11}C -раклоприда в вентральном стриатуме по сравнению с пациентами без указанных нарушений.

Патологическое влечение к азартным играм (патологический гамблинг) при БП был исследован с помощью ПЭТ с ^{11}C -раклопридом во время азартной игры [62]. У пациентов с патологическим гамблингом наблюдалось большее снижение связывания ^{11}C -раклоприда в вентральном отделе полосатого тела во время азартных игр (13,9%) по сравнению с контрольной группой пациентов (8,1%), что указывает на большее высвобождение дофамина. Авторы предположили, что в основе указанных изменений лежат адаптационные реакции мезолимбических нейросетевых структур.

Визуализация обмена серотонина

Радиофармпрепарат ^{11}C -DASB является маркером транспортера серотонина и, следовательно, удобным инструментом для ПЭТ-исследования серотонинергической системы *in vivo*. Связывание ^{11}C -DASB при БП коррелирует со сте-

пенью инвалидизации и дофаминергической терапевтической нагрузкой [63]. У пациентов с БП сообщалось о значительном снижении регионального связывания ^{11}C -DASB в полосатом теле, стволе мозга и корковых отделах большого мозга, что свидетельствует о прогрессирующей нелинейной серотонинергической дисфункции, которая не коррелирует с показателями шкалы UPDRS [63, 64].

В комбинированных ПЭТ-исследованиях с радиофармпрепаратами ^{18}F -ДОФА и ^{11}C -DASB изучались как дофаминергические, так и серотонинергические системы у больных БП с различными немоторными симптомами [65]. При БП с патологической усталостью связывание ^{11}C -DASB было значительно ниже, чем при БП без усталости, в области скорлупы, хвостатого ядра, вентрального стриатума и таламусе (при этом поглощение ^{18}F -ДОФА в регионах интереса было одинаковым в сопоставляемых группах), а больные БП с депрессией имели статистически значимо более высокое связывание ^{11}C -DASB в миндалине, гипоталамусе, каудальных ядрах шва и задней поясной коре по сравнению с пациентами без аффективных расстройств [64, 66, 67]. Все это указывает на возможную связь между некоторыми «психическими» немоторными симптомами БП и нарушением серотонинергической функции в базальных ганглиях, лимбических структурах и межучточном мозге. Повышенная доступность серотонина в лимбических областях связана с патофизиологией депрессии при БП и обосновывает в этих случаях использование агентов, действующих на обратный захват серотонина.

ПЭТ-исследование с радиофармпрепаратом ^{11}C -RTI, который является маркером связывания DAT и норадренергического транспортера, показало, что у больных БП с депрессией наблюдается более значительное уменьшение связывания трейсера в норадренергическом голубом пятне, а также в таламусе и лимбической системе (миндалина, вентральное полосатое тело, передняя поясная извилина), в сравнении с пациентами без депрессии [68]. Эти результаты предполагают, что депрессия при БП может быть связана с денервацией норадренергических и лимбических дофаминергических нейронов в дополнение к стриатной дофаминергической денервации.

При изучении ортостатической гипотензии у пациентов с БП использовался ПЭТ-трейсер ^{11}C -MНED, способный визуализировать симпатические нейроны. В некоторых (но не во всех) проведенных исследованиях установлено, что поглощение ^{11}C -MНED снижено у пациентов с БП по сравнению со здоровыми лицами в контрольной группе, а при сочетании БП с ортостатической гипотензией может иметь место дальнейшее снижение поглощения ^{11}C -MНED [69, 70].

В настоящее время активно развиваются и другие высокоинформативные методы радиоизотопного сканирования, предоставляющие ценную информацию о состоянии немонаминергических систем мозга у пациентов с БП. Это имеет большое значение для изучения патофизиологии моторных и немоторных проявлений заболевания, раскрытия фундаментальных механизмов нейродегенеративного процесса и разработки новых методов лечения БП.

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов. The authors declare there is no conflict of interest.

Список литературы

1. Winter Y., von Campenhausen S., Popov G. et al. Costs of illness in a Russian cohort of patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 571–584. DOI: 10.2165/11310160-000000000-00000. PMID: 19663528.
2. Иллариошкин С.Н. Ранние (лодментные) формы когнитивных расстройств. *Consilium Medicum* 2007; 9: 107–111.
3. Guekht A., Selikhova M., Serkin G., Gusev E. Implementation of the TMS in the early stages of Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45: 291–297.
4. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013; 7(2): 39–50.
5. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2004; 104(8): 66–72.
6. Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. В кн.: Иллариошкин С.Н., Левин О.С. (ред.) *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей*. М., 2011: 41–47.
7. Piccini P., Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 284–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00736-7. PMID: 15099543.
8. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальный диагноз паркинсонизма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2003; 2: 54–60.
9. Brooks D.J., Playford E.D., Ibanez V. et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an ¹⁸F-dopa PET study. *Neurology* 1992; 42: 1554–1560. PMID: 1641153.
10. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М., 1999.
11. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–2508. DOI: 10.1056/NEJMoa033447. PMID: 15590952.
12. Hughes A.J., Daniel S.E., Lees A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497–1499. PMID: 11673599.
13. de Natale E.R., Niccolini F., Wilson H., Politis M. Molecular imaging of the dopaminergic system in idiopathic Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2018; 141: 131–172. DOI: 10.1016/bs.irm.2018.08.003. PMID: 30314595.
14. Whone A.L., Bailey D.L., Remy P. et al. A technique for standardised central analysis of 6-[¹⁸F]-fluoro-L-dopa PET data from a multicenter study. *J Nucl Med* 2004; 45: 1135–1145. PMID: 15235059.
15. Garnett E.S., Firnau G., Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 1983; 305: 137–138. PMID: 6604227.
16. Moore R.Y., Whone A.L., McGowan S., Brooks D.J. Monoamine neuron innervation of the normal human brain: an ¹⁸F-DOPA PET study. *Brain Res* 2003; 982: 137–145. PMID: 12915249.
17. Otsuka M., Ichiya Y., Kuwabara Y. et al. Differences in the reduced ¹⁸F-Dopa uptakes of the caudate and the putamen in Parkinson's disease: correlations with the three main symptoms. *J Neurol Sci* 1996; 136: 169–173. PMID: 8815166.
18. Morrish P.K., Sawle G.V., Brooks D.J. Clinical and [¹⁸F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 597–600. PMID: 7500096.
19. Benamer H.T., Patterson J., Wyper D.J. et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with [¹²³I]-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000; 15: 692–698. DOI: 10.1002/mds.10482. PMID: 14502664.
20. Brooks D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: 1111–1118. PMID: 10991656.
21. Brück A., Aalto S., Rauhala E. et al. A follow-up study on 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease shows nonlinear progression in the putamen. *Mov Disord* 2009; 24: 1009–1015. DOI: 10.1002/mds.22484. PMID: 19260097.
22. Snow B.J., Tooyama I., McGeer E.G. et al. Human positron emission tomographic [¹⁸F] fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol* 1993; 34: 324–330. DOI: 10.1002/ana.410340304. PMID: 8363349.
23. Whone A.L., Watts R.L., Stoessel A.J. et al. REAL-PET Study Group Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93–101. DOI: 10.1002/ana.10609. PMID: 12838524.
24. Morrish P.K., Rakshi J.S., Bailey D.L. et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [¹⁸F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 314–319. PMID: 9527140.
25. Fahn S., Elton R.L., Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M. (eds). *Recent developments in Parkinson's disease*. N.J., 1987: 153–163.
26. Vingerhoets F.J., Snow B.J., Lee C.S. et al. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. *Ann Neurol* 1994; 36: 759–764. DOI: 10.1002/ana.410360512. PMID: 7979222.
27. Piccini P., Burn D.J., Ceravolo R. et al. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999; 45: 577–582. PMID: 10319879.
28. Wenning G.K., Odin P., Morrish P. et al. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease.

References

1. Winter Y., von Campenhausen S., Popov G. et al. Costs of illness in a Russian cohort of patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 571–584. DOI: 10.2165/11310160-000000000-00000. PMID: 19663528.
2. Illarionovskiy S.N. [Early (dodement) forms of cognitive disorders]. *Consilium Medicum* 2007; 9(2): 107–111. (In Russ.)
3. Guekht A., Selikhova M., Serkin G., Gusev E. Implementation of the TMS in the early stages of Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45: 291–297.
4. Illarionovskiy S.N., Vlassenko A.G., Fedotova E.Yu. [Current means for identifying the latent stage of a neurodegenerative process]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2013; 7(2): 39–50. (In Russ.)
5. Zagorovskaya T.B., Illarionovskiy S.N., Slominsky P.A. et al. [Clinical and genetic analysis of juvenile parkinsonism in Russia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2004; 104(8): 66–72. (In Russ.)
6. Illarionovskiy S.N. [The course of Parkinson's disease and approaches to early diagnosis]. In: Illarionovskiy S.N., Levin O.S. (eds.) [Parkinson's disease and movement disorders. A guide for doctors]. Moscow, 2011: 41–47. (In Russ.)
7. Piccini P., Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 284–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00736-7. PMID: 15099543.
8. Levin O.S., Fedorova N.V., Shток V.N. [Differential diagnosis of parkinsonism]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2003; 2: 54–60. (In Russ.)
9. Brooks D.J., Playford E.D., Ibanez V. et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an ¹⁸F-dopa PET study. *Neurology* 1992; 42: 1554–1560. PMID: 1641153.
10. Golubev V.L., Levin Ya.I., Vein A.M. [Parkinson's disease and Parkinson's syndrome]. Moscow, 1999. (In Russ.)
11. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–2508. DOI: 10.1056/NEJMoa033447. PMID: 15590952.
12. Hughes A.J., Daniel S.E., Lees A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497–1499. PMID: 11673599.
13. de Natale E.R., Niccolini F., Wilson H., Politis M. Molecular imaging of the dopaminergic system in idiopathic Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2018; 141: 131–172. DOI: 10.1016/bs.irm.2018.08.003. PMID: 30314595.
14. Whone A.L., Bailey D.L., Remy P. et al. A technique for standardised central analysis of 6-[¹⁸F]-fluoro-L-dopa PET data from a multicenter study. *J Nucl Med* 2004; 45: 1135–1145. PMID: 15235059.
15. Garnett E.S., Firnau G., Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 1983; 305: 137–138. PMID: 6604227.
16. Moore R.Y., Whone A.L., McGowan S., Brooks D.J. Monoamine neuron innervation of the normal human brain: an ¹⁸F-DOPA PET study. *Brain Res* 2003; 982: 137–145. PMID: 12915249.
17. Otsuka M., Ichiya Y., Kuwabara Y. et al. Differences in the reduced ¹⁸F-Dopa uptakes of the caudate and the putamen in Parkinson's disease: correlations with the three main symptoms. *J Neurol Sci* 1996; 136: 169–173. PMID: 8815166.
18. Morrish P.K., Sawle G.V., Brooks D.J. Clinical and [¹⁸F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 597–600. PMID: 7500096.
19. Benamer H.T., Patterson J., Wyper D.J. et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with [¹²³I]-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000; 15: 692–698. DOI: 10.1002/mds.10482. PMID: 14502664.
20. Brooks D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: 1111–1118. PMID: 10991656.
21. Brück A., Aalto S., Rauhala E. et al. A follow-up study on 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease shows nonlinear progression in the putamen. *Mov Disord* 2009; 24: 1009–1015. DOI: 10.1002/mds.22484. PMID: 19260097.
22. Snow B.J., Tooyama I., McGeer E.G. et al. Human positron emission tomographic [¹⁸F] fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol* 1993; 34: 324–330. DOI: 10.1002/ana.410340304. PMID: 8363349.
23. Whone A.L., Watts R.L., Stoessel A.J. et al. REAL-PET Study Group Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93–101. DOI: 10.1002/ana.10609. PMID: 12838524.
24. Morrish P.K., Rakshi J.S., Bailey D.L. et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [¹⁸F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 314–319. PMID: 9527140.
25. Fahn S., Elton R.L., Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M. (eds). *Recent developments in Parkinson's disease*. N.J., 1987: 153–163.
26. Vingerhoets F.J., Snow B.J., Lee C.S. et al. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. *Ann Neurol* 1994; 36: 759–764. DOI: 10.1002/ana.410360512. PMID: 7979222.
27. Piccini P., Burn D.J., Ceravolo R. et al. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999; 45: 577–582. PMID: 10319879.
28. Wenning G.K., Odin P., Morrish P. et al. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease.

- Ann Neurol* 1997; 42: 95–107. DOI: 10.1002/ana.410420115. PMID: 9225690.
29. Hagell P., Piccini P., Björklund A. et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2002; 5: 627–628 DOI: 10.1038/nn863. PMID: 12042822.
30. Lang A.E., Langston J.W., Stoessl A.J. et al. GDNF in treatment of Parkinson's disease: response to editorial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 200–202. PMID: 16488373. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70359-3.
31. Whone A., Luz M., Boca M. et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Brain* 2019; 142: 512–525. DOI: 10.1093/brain/awz023. PMID: 30808022.
32. Pavese N., Rivero-Bosch M., Lewis S.J. et al. Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal ¹⁸F-dopa PET study. *Neuroimage* 2011; 56: 1463–1468. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.012. PMID: 21396455.
33. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–2301. PMID: 1933245.
34. Burn D.J., Sawle G.V., Brooks D.J. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal ¹⁸F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 278–284. PMID: 8158173.
35. Brooks D.J., Ibanez V., Sawle G.V. et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ¹¹C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 184–192. DOI: 10.1002/ana.410310209. PMID: 1575457.
36. Stoessl A.J. Positron emission tomography in premotor Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(Suppl. 3): S421–S424. DOI: 10.1016/S1353-8020(08)70041-5. PMID: 18267275.
37. Lee C.S., Samii A., Sossi V. et al. *In vivo* positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 493–503. PMID: 10762161.
38. Loane C., Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am J Transl Res* 2011; 3: 323–341. PMID: 21904653.
39. Schwarz J., Tatsch K., Arnold G. et al. ¹²³I-iodobenzamide-SPECT in 83 patients with *de novo* parkinsonism. *Neurology* 1993; 43: S17–S20. PMID: 8264906.
40. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev* 2016; 30: 114–121. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.009. PMID: 26802555.
41. Seibyl J.P., Marek K.L., Quinlan D. et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [¹²³I] beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589–598. DOI: 10.1002/ana.410380407. PMID: 7574455.
42. Kim Y.J., Ichise M., Ballinger J.R. et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* 2002; 17: 303–312. PMID: 11921116.
43. Kish S.J., Tong J., Hornykiewicz O. et al. Preferential loss of serotonin markers in caudate versus putamen in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 120–131. PMID: 17956909. DOI: 10.1093/brain/awm239.
44. Asenbaum S., Pirker W., Angelberger P. et al. [¹²³I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 1998; 105: 1213–1228. DOI: 10.1007/s007020050124. PMID: 9928890.
45. Brücke T., Djamshidian S., Bencsits G. et al. SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: IV/2–IV/7. PMID: 11199811.
46. Silveira-Moriyama L., Schwingenschuh P., O'Donnell A. et al. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 744–748. DOI: 10.1136/jnnp.2009.172825. PMID: 19276101.
47. Marshall V., Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18: 1415–1423. DOI: 10.1002/mds.10592. PMID: 14673877.
48. Marshall V.L., Patterson J., Hadley D.M. et al. Successful antiparkinsonian medication withdrawal in patients with parkinsonism and normal FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2006; 21: 2247–2250. DOI: 10.1002/mds.21159. PMID: 17078059.
49. Lorberboym M., Treves T.A., Melamed E. et al. [¹²³I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 510–514. DOI: 10.1002/mds.20748. PMID: 16250023.
50. Plotkin M., Amthauer H., Klafke S. et al. Combined ¹²³I-FP-CIT and ¹²³I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112: 677–692. DOI: 10.1007/s00702-004-0208-x. PMID: 15375677.
51. Noyce A.J., Lees A.J., Schrag A.E. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 871–878. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311890. PMID: 26848171.
52. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931–1938. PMID: 11035889.
53. Piccini P., Morrish P.K., Turjanski N. et al. Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: a clinical and ¹⁸F-dopa positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1997; 41: 222–229. DOI: 10.1002/ana.410410213. PMID: 9029071.
54. Adams J.R., van Netten H., Schulzer M. et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain* 2005; 128: 2777–2785. DOI: 10.1093/brain/awh607.
- Ann Neurol* 1997; 42: 95–107. DOI: 10.1002/ana.410420115. PMID: 9225690.
29. Hagell P., Piccini P., Björklund A. et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2002; 5: 627–628 DOI: 10.1038/nn863. PMID: 12042822.
30. Lang A.E., Langston J.W., Stoessl A.J. et al. GDNF in treatment of Parkinson's disease: response to editorial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 200–202. PMID: 16488373. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70359-3.
31. Whone A., Luz M., Boca M. et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Brain* 2019; 142: 512–525. DOI: 10.1093/brain/awz023. PMID: 30808022.
32. Pavese N., Rivero-Bosch M., Lewis S.J. et al. Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal ¹⁸F-dopa PET study. *Neuroimage* 2011; 56: 1463–1468. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.012. PMID: 21396455.
33. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–2301. PMID: 1933245.
34. Burn D.J., Sawle G.V., Brooks D.J. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal ¹⁸F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 278–284. PMID: 8158173.
35. Brooks D.J., Ibanez V., Sawle G.V. et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ¹¹C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 184–192. DOI: 10.1002/ana.410310209. PMID: 1575457.
36. Stoessl A.J. Positron emission tomography in premotor Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(Suppl. 3): S421–S424. DOI: 10.1016/S1353-8020(08)70041-5. PMID: 18267275.
37. Lee C.S., Samii A., Sossi V. et al. *In vivo* positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 493–503. PMID: 10762161.
38. Loane C., Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am J Transl Res* 2011; 3: 323–341. PMID: 21904653.
39. Schwarz J., Tatsch K., Arnold G. et al. ¹²³I-iodobenzamide-SPECT in 83 patients with *de novo* parkinsonism. *Neurology* 1993; 43: S17–S20. PMID: 8264906.
40. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev* 2016; 30: 114–121. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.009. PMID: 26802555.
41. Seibyl J.P., Marek K.L., Quinlan D. et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [¹²³I] beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589–598. DOI: 10.1002/ana.410380407. PMID: 7574455.
42. Kim Y.J., Ichise M., Ballinger J.R. et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* 2002; 17: 303–312. PMID: 11921116.
43. Kish S.J., Tong J., Hornykiewicz O. et al. Preferential loss of serotonin markers in caudate versus putamen in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 120–131. PMID: 17956909. DOI: 10.1093/brain/awm239.
44. Asenbaum S., Pirker W., Angelberger P. et al. [¹²³I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 1998; 105: 1213–1228. DOI: 10.1007/s007020050124. PMID: 9928890.
45. Brücke T., Djamshidian S., Bencsits G. et al. SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: IV/2–IV/7. PMID: 11199811.
46. Silveira-Moriyama L., Schwingenschuh P., O'Donnell A. et al. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 744–748. DOI: 10.1136/jnnp.2009.172825. PMID: 19276101.
47. Marshall V., Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18: 1415–1423. DOI: 10.1002/mds.10592. PMID: 14673877.
48. Marshall V.L., Patterson J., Hadley D.M. et al. Successful antiparkinsonian medication withdrawal in patients with parkinsonism and normal FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2006; 21: 2247–2250. DOI: 10.1002/mds.21159. PMID: 17078059.
49. Lorberboym M., Treves T.A., Melamed E. et al. [¹²³I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 510–514. DOI: 10.1002/mds.20748. PMID: 16250023.
50. Plotkin M., Amthauer H., Klafke S. et al. Combined ¹²³I-FP-CIT and ¹²³I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112: 677–692. DOI: 10.1007/s00702-004-0208-x. PMID: 15375677.
51. Noyce A.J., Lees A.J., Schrag A.E. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 871–878. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311890. PMID: 26848171.
52. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931–1938. PMID: 11035889.
53. Piccini P., Morrish P.K., Turjanski N. et al. Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: a clinical and ¹⁸F-dopa positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1997; 41: 222–229. DOI: 10.1002/ana.410410213. PMID: 9029071.
54. Adams J.R., van Netten H., Schulzer M. et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain* 2005; 128: 2777–2785. DOI: 10.1093/brain/awh607.

PMID: 16081470.

55. Khan N.L., Brooks D.J., Pavese N. et al. Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an [¹⁸F]dopa PET and clinical study. *Brain* 2002; 125: 2248–2256. PMID: 12244082.
56. Hilker R., Razai N., Ghaemi M. et al. [¹⁸F] fluorodopa uptake in the upper brainstem measured with positron emission tomography correlates with decreased REM sleep duration in early Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; 105: 262–269. PMID: 12954543.
57. Rinne J.O., Laihininen A., Ruottinen H. et al. Increased density of dopamine D2 receptors in the putamen, but not in the caudate nucleus in early Parkinson's disease: a PET study with [¹¹C] raclopride. *J Neurol Sci* 1995; 132: 156–161. PMID: 8543941.
58. Antonini A., Schwarz J., Oertel W.H. et al. Long-term changes of striatal dopamine D2 receptors in patients with Parkinson's disease: a study with positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Mov Disord* 1997; 12: 33–38. DOI: 10.1002/mds.870120107. PMID: 8990051.
59. Antonini A., Leenders K.L., Vontobel P. et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 1997; 120: 2187–2195. PMID: 9448574.
60. Evans A.H., Pavese N., Lawrence A.D. et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59: 852–858. DOI: 10.1002/ana.20822. PMID: 16557571.
61. O'Sullivan S.S., Wu K., Politis M. et al. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 2011; 134: 969–978. DOI: 10.1093/brain/awr003. PMID: 21349901.
62. Steeves T.D., Miyasaki J., Zurovski M. et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain* 2009; 132: 1376–1385. DOI: 10.1093/brain/awp054. PMID: 19346328.
63. Maeda T., Nagata K., Yoshida Y., Kannari K. Serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum compensates for dopamine conversion from exogenously administered L-DOPA. *Brain Res* 2005; 1046: 230–233. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.04.019. PMID: 15894297.
64. Politis M., Loane C. Serotonergic dysfunction in Parkinson's disease and its relevance to disability. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 1726–1734. DOI: 10.1100/2011/172893. PMID: 22125431.
65. Stoessl A.J. Functional imaging studies of non-motoric manifestations of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: S13–S16. DOI: 10.1016/S1353-8020(09)70771-0. PMID: 20082973.
66. Doder M., Rabiner E.A., Turjanski N. et al. Brain serotonin HT1A receptors in Parkinson's disease with and without depression measured by positron emission tomography and 11C-WAY100635. *Mov Disord* 2000; 15 (Suppl 3): 213.
67. Politis M., Wu K., Loane C. et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010; 75: 1920–1927. PMID: 21098407. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab.
68. Remy P., Doder M., Lees A.J. et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314–1322. DOI: 10.1093/brain/awh445. PMID: 15716302.
69. Joers V., Emborg M.E. Modeling and imaging cardiac sympathetic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 4: 125–159. PMID: 24753981.
70. Wong K.K., Raffel D.M., Koeppe R.A. et al. Pattern of cardiac sympathetic denervation in idiopathic Parkinson disease studied with 11C hydroxyephedrine PET. *Radiology* 2012; 265: 240–247. DOI: 10.1148/radiol.12112723. PMID: 22843766.

Поступила 01.02.2019
Принята в печать 04.03.2019

PMID: 16081470.

55. Khan N.L., Brooks D.J., Pavese N. et al. Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an [¹⁸F]dopa PET and clinical study. *Brain* 2002; 125: 2248–2256. PMID: 12244082.
56. Hilker R., Razai N., Ghaemi M. et al. [¹⁸F] fluorodopa uptake in the upper brainstem measured with positron emission tomography correlates with decreased REM sleep duration in early Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; 105: 262–269. PMID: 12954543.
57. Rinne J.O., Laihininen A., Ruottinen H. et al. Increased density of dopamine D2 receptors in the putamen, but not in the caudate nucleus in early Parkinson's disease: a PET study with [¹¹C] raclopride. *J Neurol Sci* 1995; 132: 156–161. PMID: 8543941.
58. Antonini A., Schwarz J., Oertel W.H. et al. Long-term changes of striatal dopamine D2 receptors in patients with Parkinson's disease: a study with positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Mov Disord* 1997; 12: 33–38. DOI: 10.1002/mds.870120107. PMID: 8990051.
59. Antonini A., Leenders K.L., Vontobel P. et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 1997; 120: 2187–2195. PMID: 9448574.
60. Evans A.H., Pavese N., Lawrence A.D. et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59: 852–858. DOI: 10.1002/ana.20822. PMID: 16557571.
61. O'Sullivan S.S., Wu K., Politis M. et al. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 2011; 134: 969–978. DOI: 10.1093/brain/awr003. PMID: 21349901.
62. Steeves T.D., Miyasaki J., Zurovski M. et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain* 2009; 132: 1376–1385. DOI: 10.1093/brain/awp054. PMID: 19346328.
63. Maeda T., Nagata K., Yoshida Y., Kannari K. Serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum compensates for dopamine conversion from exogenously administered L-DOPA. *Brain Res* 2005; 1046: 230–233. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.04.019. PMID: 15894297.
64. Politis M., Loane C. Serotonergic dysfunction in Parkinson's disease and its relevance to disability. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 1726–1734. DOI: 10.1100/2011/172893. PMID: 22125431.
65. Stoessl A.J. Functional imaging studies of non-motoric manifestations of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: S13–S16. DOI: 10.1016/S1353-8020(09)70771-0. PMID: 20082973.
66. Doder M., Rabiner E.A., Turjanski N. et al. Brain serotonin HT1A receptors in Parkinson's disease with and without depression measured by positron emission tomography and 11C-WAY100635. *Mov Disord* 2000; 15 (Suppl 3): 213.
67. Politis M., Wu K., Loane C. et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010; 75: 1920–1927. PMID: 21098407. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab.
68. Remy P., Doder M., Lees A.J. et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314–1322. DOI: 10.1093/brain/awh445. PMID: 15716302.
69. Joers V., Emborg M.E. Modeling and imaging cardiac sympathetic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 4: 125–159. PMID: 24753981.
70. Wong K.K., Raffel D.M., Koeppe R.A. et al. Pattern of cardiac sympathetic denervation in idiopathic Parkinson disease studied with 11C hydroxyephedrine PET. *Radiology* 2012; 265: 240–247. DOI: 10.1148/radiol.12112723. PMID: 22843766.

Received 01.02.2019
Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Селихова Марианна Валерьевна — д.м.н., член Королевского общества врачей, невролог-консультант в области двигательных расстройств, госпиталь Саутмид, Бристоль, Великобритания;
Катунина Елена Анатольевна — д.м.н., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
Алан Воун — доктор наук (естественные науки), невролог-консультант, госпиталь Саутмид, старший лектор по двигательным расстройствам Бристольского университета, директор Интегрированного отделения двигательных расстройств, Бристоль, Великобритания

Information about the authors: Marianna V. Selikhova, D. Sci. (Med.), MRCP, Specialist Doctor in neurology, movement disorders, Southmead Hospital, Bristol, United Kingdom;
Elena A. Katunina, D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
Alan Whone, PhD, FRCP, consultant neurologist, Southmead Hospital, senior lecturer in movement disorders, Bristol University, Director of Movement Disorders Health Integration Team, Bristol, United Kingdom

Полиморфизм аутоиммунного энцефалита

Е.Л. Полонский¹, Д.И. Скулябин², С.В. Лапин³, И.В. Красаков^{1,2}, О.В. Тихомирова¹, В.Д. Назаров³, А.Н. Мошникова³, И.В. Литвиненко², И.М. Слещёва¹, Н.Т. Маматова¹, Н.И. Захарова¹, Н.А. Соколова¹, А.В. Мазинг³, А.В. Лямина¹, Ю.Б. Белозёрова⁴

¹ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре анализируется современное понимание и диагностические подходы к ведению пациентов с аутоиммунным энцефалитом. Описаны клеточные и синаптические мишени, участвующие в развитии патологического процесса при аутоиммунном энцефалите. Подчеркивается наличие в структуре патологии клинико-иммунологического расхождения: с одной стороны, неструктурное поражение нервной системы сочетается с подострым развитием нарушений когнитивных функций, эпилептического, психопатологического синдромов, которые, с другой стороны, связаны с полиморфной иммунологической гетерогенностью. Описан алгоритм клинической и лабораторной диагностики на основе собственных клинических наблюдений трех пациентов. У первого пациента диагностирован перекрестный аутоиммунный синдром в виде сочетания лимфогранулематоза и анти-NMDA-энцефалита, запущенного, вероятно, реактивацией вируса Эпштейна–Барр с летальным исходом. У второй пациентки диагностировали аутоиммунный анти-LGII-лимбический энцефалит, а третья пациентка оказалась серонегативной к доступным иммунологическим антигенам. Авторы обращают внимание на переосмысление понятия «энцефалит неясного генеза» и его трансформацию в «аутоиммунный энцефалит» с иммунологической диагностикой трех антигенов (NMDA, LGII, CASPR2). Учитывая редкость патологии, высокую вероятность дебютной госпитализации в стационары инфекционного или психиатрического профиля, обосновывается целесообразность более широкого освещения проблемы на различных научных форумах и создания в Российской Федерации комплексного междисциплинарного подхода к диагностике этого заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный анти-NMDA-энцефалит, аутоиммунный анти-LGII-лимбический энцефалит, лимфома Ходжкина, регистр больных.

Адрес для корреспонденции: 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 4/2. ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова». E-mail: poloel69@mail.ru. Полонский Е.Л.

Для цитирования: Полонский Е.Л., Скулябин Д.И., Лапин С.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Назаров В.Д., Мошникова А.Н., Литвиненко И.В., Слещёва И.М., Маматова Н.Т., Захарова Н.И., Соколова Н.А., Мазинг А.В., Лямина А.В., Белозёрова Ю.Б. Полиморфизм аутоиммунного энцефалита. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 79–91.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.9

Polymorphism of autoimmune encephalitis

Evgenii L. Polonskii¹, Dmitry I. Skulyabin², Sergey V. Lapin³, Igor V. Krasakov^{1,2}, Olga V. Tikhomirova¹, Vladimir D. Nazarov³, Anna N. Moshnikova³, Igor V. Litvinenko², Irina M. Slashcheva¹, Natalia T. Mamatova¹, Natalia I. Zakharova¹, Natalia A. Sokolova¹, Alexandra V. Mazing³, Aleksandra V. Lyamina¹, Yulia B. Belozeroва⁴

¹The Nikiforov All-Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁴N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

This review analyses the current understanding and diagnostic approaches to the management of patients with autoimmune encephalitis. Cellular and synaptic targets, involved in the pathological process in autoimmune encephalitis, are described. The presence of clinical and immunological differences in the pathology is emphasized: on the one hand, non-structural damage to the nervous system is combined with the subacute development of cognitive impairment, epileptic and psychopathological syndromes, which, on the other hand, are associated with polymorphic immunological heterogeneity. The algorithm for clinical and laboratory diagnosis is described, based on our own clinical observations of three patients. The first patient was diagnosed with a cross-autoimmune syndrome with a combination of Hodgkin's lymphoma and anti-NMDA encephalitis, probably triggered by the reactivation of the Epstein–Barr virus with a fatal outcome. The second patient was diagnosed with autoimmune anti-LGII limbic encephalitis, and the third patient was seronegative to the available immunological antigens. The authors note the need to rethink the concept of 'encephalitis of unknown aetiology' and its transformation into 'autoimmune encephalitis' with the immunological diagnosis of three antigens (NMDA, LGII, CASPR2). Considering the rarity of the disease, the high probability of initial admission to an infectious diseases or psychiatric hospital, it is worthwhile to explore this problem more widely at various research forums and to create a comprehensive, interdisciplinary approach to the diagnosis of this disease in the Russian Federation.

Keywords: autoimmune anti-NMDA-encephalitis, autoimmune anti-LGII limbic encephalitis, Hodgkin's lymphoma, patient register.

For correspondence: 194044, Saint Petersburg, Acad. Lebedev Str., 4/2. The Nikiforov All-Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine. E-mail: poloel69@mail.ru. Polonskii E.L.

For citation: Polonsky E.L., Skulyabin D.I., Lapin S.V., Krasakov I.V., Tikhomirova O.V., Nazarov V.D., Moshnikova A.N., Litvinenko I.V., Slashcheva I.M., Mamatova N.T., Zakharova N.I., Sokolova N.A., Mazing A.V., Lyamina A.V., Belozeroва I.B. [Polymorphism of autoimmune encephalitis]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2019; 13(2): 79–91. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.9

Введение

Аутоиммунные заболевания отличаются сложностью патогенеза и разнообразием клинической картины, что отражает их системную природу [1, 2]. Изучение аутоиммунных заболеваний нервной системы является фундаментом развития современной нейроиммунологии [3]. Одним из наиболее ярких клинических проявлений патогенного иммунного ответа в отношении центральной нервной системы (ЦНС) является аутоиммунный энцефалит (АИЭ) [4]. В последние годы представления о механизмах развития, диагностике и лечении энцефалитов неясной этиологии существенно изменились [5–9]. Индивидуальное сочетание экзогенных (герпесвирусные инфекции, психоэмоциональный стресс) и эндогенных (особенности кишечной микробиоты, онкологический процесс) факторов запускает развитие специфического аутоиммунного процесса в нейроне на клеточном, синаптическом и субсинаптическом уровнях с диффузной дезинтеграцией нервных импульсов в корково-подкорковых кругах ЦНС [10, 11].

При АИЭ, с одной стороны, установлено значение механизмов как Т-, так и В-клеточной цитотоксичности. Увеличение активности цитотоксических Т-лимфоцитов и

провоспалительных цитокинов приводит к образованию В-клетками гетероорганных онконейрональных антител против ядерных и цитоплазматических антигенов. Последние рассматриваются в качестве молекулярных мишеней, формирующих клинический полиморфизм паранеопластических неврологических синдромов [12–16] (табл. 1).

Онконейрональные антигены классифицируют по двум основным критериям [8]:

- I. По месту локализации в нейрональных структурах:
 - 1) белки, связанные с синаптическими везикулами пре-синаптических терминалей: амфифизин, GAD, β -NAP, синаптотагмин;
 - 2) нейронспецифичные белки ядерной локализации: семейство NOVA-антигенов 1,2; семейство Nu- и Ri- (ANNA2) антигенов;
 - 3) нейронспецифичные белки цитоплазматической локализации: антигены Yo, CV2 (CRMP5), Ma2;
 - 4) нейрональные белки, участвующие в передаче сигналов: рековерин — сетчатка глаза, эпифиз;
 - 5) белки нервно-мышечного синапса: β -субъединица Ca^{2+} -канала, α -субъединица ацетилхолинового рецептора.

Таблица 1. Паранеопластические неврологические синдромы и онконейрональные антигены [17]

Table 1. Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antigens [17]

Онконейрональные антигены / Onconeural antigens	Паранеопластический неврологический синдром / Paraneoplastic neurological syndrome	Средний возраст, лет / Average age, years	Вероятная онкология / Likely oncology
Hu-, CV2-	Энцефаломиелит, лимбический энцефалит, подострая мозжечковая дегенерация / Encephalomyelitis, limbic encephalitis, subacute cerebellar degeneration	70	Мелкоклеточный рак легкого, тимомы / Small cell lung cancer (SCLC), thymoma
Ma2	Лимбический энцефалит / Limbic encephalitis	50	Герминогенный рак яичек / Germ cell testicular cancer
Ri	Энцефаломиелит, опсоклонус-миоклонус / Encephalomyelitis, opsoclonus myoclonus	60	Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого / Breast cancer, SCLC
Yo	Подострая мозжечковая дегенерация / Subacute cerebellar degeneration	55	Рак яичников, рак молочной железы / Ovary cancer, breast cancer
Tr (DNER)	Подострая мозжечковая дегенерация / Subacute cerebellar degeneration	55	Лимфома Ходжкина / Hodgkin's lymphoma
Amphiphysin+GAD ₆₅	Прогрессирующая энцефалопатия с ригидностью и миоклонусом / Progressive encephalopathy with rigidity and myoclonus	55	Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого / Breast cancer, SCLC
GAD ₆₅	Синдром ригидного человека / Stiff person syndrome	45	Редко связан с онкологией / Rarely related to oncology
PKC γ , CARP VIII, ARHGAP26, HOMER-3, ITPR1	Подострая мозжечковая дегенерация / Subacute cerebellar degeneration	Недостаточно данных / Not enough data	Недостаточно данных / Not enough data

Примечание / Note: PKC γ — protein kinase C gamma; CARP VIII — carbonic anhydrase-related protein; ARHGAP26 — Ca/Rho GTPase activating protein 26; HOMER-3 — family of postsynaptic density scaffolding proteins; ITPR1 — inositol 1,4,5-trisphosphate receptor 1 [18].

II. По частоте встречаемости онкологических заболеваний:

- 1) достоверные онконейрональные антитела: анти-Hu (ANNA1), анти-Yo (PCA1), анти-Ri (ANNA2), анти-CV2 (CRMP5), антиамфифизин, анти-Ma2 — частота онкологии более 70%;
- 2) недостоверные онконейрональные антитела: анти-SOX, анти-ZIC4, анти-ANNA3, анти-Tr (PCA-Tr), анти-PCA2 — единичные описания связи с онкологией;
- 3) непаранеопластические антитела: анти-GAD65, антиаденилаткиназа-5, анти-Nomex-3 — не установлена связь с онкологией.

С другой стороны, патологический процесс, запускаемый при участии экзо- и эндогенных факторов, по механизму В-клеточных иммунных ответов способствует образованию антител класса IgG_{1,3} к различным синаптическим (канальным) антигенам, молекулам адгезии, внутриклеточным мессенджерам. Финальным этапом патогенеза является интернализация рецепторов, их дезинтеграция с корешепторными молекулами и диффузное нарушение синаптической передачи с формированием клинического и молекулярного фенотипов АИЭ [8, 19–25] (табл. 2).

В России до настоящего времени лабораторная иммунологическая диагностика АИЭ затруднена в связи с недоступностью ряда современных иммунологических тест-систем для выявления антинейрональных антител [43, 44].

Материалы и методы

Три клинических случая АИЭ наблюдались на базе отделения неврологии, отдела клинической неврологии и медицины сна Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России.

Лабораторное подтверждение диагноза получали при помощи метода непрямой иммунофлуоресценции на генномодифицированных клеточных линиях. Для выявления аутоантител использовали клеточную линию HEK293, трансфицированную геном NMDA-глутаматного рецептора, а также геном *LGII*, связанным через молекулу ADAM23 с пресинаптическими потенциалзависимыми калиевыми каналами Kv1.1 типа (VGKC), в составе набора реактивов производства «Euroimmun AG» [43–45]. Исследования проводили в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Диагноз «достоверного» и «вероятного» АИЭ устанавливали в соответствии с рекомендациями экспертного совета [46]. Диагноз «вероятного» анти-NMDA-энцефалита требует наличия трех критериев:

1. Быстрое начало (до 3 мес) с наличием по крайней мере 4 из 6 групп симптомов:
 - а) аффективные расстройства, психопатологический синдром или нарушение ориентации в пространстве и времени, нарушение кратковременной и долговременной памяти;
 - б) нарушение речи в рамках психопатологических нарушений (снижение вебрального контакта, мутизм);
 - в) эпилептические приступы (чаще генерализованные, серийные);
 - г) гиперкинетический синдром, центральные парезы, мышечная ригидность/патологические позы;
 - д) нарушения сознания (сопор-кома);

е) надсегментарные вегетативные нарушения или центральная гиповентиляция.

2. Один из лабораторно-диагностических критериев:
 - а) пароксизмальная вторично-генерализованная активность на ЭЭГ;
 - б) лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе до 100 клеток/мм³ или второй тип олигоклонального синтеза [47].
3. Исключение других нозологий при дифференциальной диагностике.

Диагноз может быть поставлен также при наличии трех групп симптомов в сочетании с системной терапией.

Диагноз «достоверного» анти-NMDA-энцефалита правомочен при наличии 1 или более из 6 основных групп симптомов и антител IgG к гетеромерным NR1-/NR2B- или NR1-/NR2A-/NR2B-эпитомам NMDA-рецептора при исключении других возможных патологий.

Диагноз достоверного лимбического АИЭ считается доказанным при соответствии всем нижеследующим критериям:

1. Подострое начало с быстрым (до 3 мес) развитием когнитивных нарушений, прежде всего кратковременной памяти, полиморфных типов эпилептических приступов, психопатологических синдромов, указывающих на вовлечение лимбической системы.
2. Двусторонние патологические изменения в области гиппокампов по данным МРТ головного мозга на T2-FLAIR последовательностях. Следует учитывать, что при отсутствии изменений на МРТ возможно дополнительное выполнение позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой.
3. Один из дополнительных признаков:
 - а) лимфоцитарный плеоцитоз (>5 клеток/мм³) в цереброспинальной жидкости;
 - б) пароксизмальная или медленно-волновая активность в височных долях при ЭЭГ-исследовании.
4. Исключение других возможных нозологий при дифференциальной диагностике.

Если у пациента отсутствует один из первых трех критериев, то диагноз: «достоверный» правомочен только после положительного иммунологического тестирования.

Клинический случай 1

Пациент Л., 39 лет, с 2011 г. наблюдался у гематологов по поводу лимфомы Ходжкина, нодулярного склероза, ауто-трансплантации костного мозга от 2013 г. без признаков полной ремиссии в сентябре 2014 г. Обратился в отделение гематологии ВЦЭРМ МЧС РФ с жалобами на быстрое ухудшение памяти на текущие события, а также нарушение остроты зрения, общую слабость, субфебрилитет в течение месяца.

При неврологическом осмотре в день поступления: сознание ясное, речь не нарушена, эмоциональный фон ровный, спокоен, доброжелателен. Отмечались фиксационная амнезия, снижение результатов выполнения когнитивного

Таблица 2. Синаптические мишени аутоиммунного энцефалита [17, 20 с дополнениями]
Table 2. Synaptic targets of autoimmune encephalitis [17, 20 with additions]

Синаптические антигены / Synaptic antigens	Клиническая манифестация / Clinical manifestation	Связь с опухолью / Link with a tumour
NMDA (NR1-/NR2B- или/или NR1-/NR2A-/ NR2B-)	Энцефалит, психозы, нарушения кратковременной памяти, гиперкинезы, вегетативные нарушения, эпилептические приступы / Encephalitis, psychoses, short-term memory disorders, hyperkinesias, autonomic disorders, epileptic seizures	58% тератомы / teratomas
GABA _A	Энцефалит, корково-подкорковые изменения на МРТ, эпилептические приступы / Encephalitis, cortical and subcortical changes on MRI, epileptic seizures	25% тимома / thymoma
DPX	Энцефалит, гиперэксплексия, диарея, нарушение кратковременной памяти, гастроинтестинальные нарушения / Encephalitis, hyperplexia, diarrhoea, short-term memory impairment, gastrointestinal disorders	<10% В-лимфома / B-cell lymphoma
mGluR5	Энцефалит, нарушение кратковременной памяти, эпилептические приступы / Encephalitis, short-term memory disorder, epileptic seizures	Лимфогранулематоз / Hodgkin's lymphoma
Neurexin-3α	Энцефалит, нарушение кратковременной памяти, психопатологические симптомы, эпилептические приступы, гастроинтестинальные расстройства, количественные нарушения сознания, орфографические дискинезии, вегетативные нарушения / Encephalitis, short-term memory impairment, psychopathological symptoms, epileptic seizures, gastrointestinal disorders, disorders of consciousness, orofacial dyskinesias, autonomic disorders	Не известна / Unknown
D2	По типу нелекарственного нейролептического синдрома / Depending on the type of non-drug neuroleptic syndrome	Малая хорея Сиденгема, синдром Туретта / Sydenham chorea, Tourette syndrome
AMPA (GluR1/2)	Лимбический энцефалит, нарушение кратковременной памяти, психопатологический синдром, эпилептические приступы / Limbic encephalitis, short-term memory impairment, psychopathological syndrome, epileptic seizures	65% тимома, мелкоклеточный рак легкого / Thymoma, SCLC
GABA _B	Лимбический энцефалит, нарушение кратковременной памяти, эпилептические приступы / Limbic encephalitis, short-term memory impairment, epileptic seizures	50% мелкоклеточный рак легкого / SCLC
LG11	Лимбический энцефалит, простые соматомоторные эпилептические приступы, нарушения кратковременной памяти, психопатологические синдром, гипонатриемия / Limbic encephalitis, simple somatomotor epileptic seizures, short-term memory impairment, psychopathological syndrome, hyponatraemia	5–10% тимома / Thymoma
CASR2	Нейромиотония, синдром Морвана / Neuromyotonia, Morvan syndrome	20–50% тимома, мелкоклеточный рак легкого / Thymoma, SCLC
P/Q VGCC (Cav2.1)		>90% мелкоклеточный рак легкого / SCLC
DNER (Tr)	Подострая мозжечковая дегенерация, церебеллярная атаксия, нарушения кратковременной памяти / Subacute cerebellar degeneration, cerebellar ataxia, short-term memory impairment	>90% лимфогранулематоз / Hodgkin's lymphoma
mGluR1		<1% лимфогранулематоз / Hodgkin's lymphoma
Septin-5	Подострая мозжечковая дегенерация, церебеллярная атаксия, нарушения кратковременной памяти, обсемозговой синдром, глазодвигательные нарушения, миоклонии / Subacute cerebellar degeneration, cerebellar ataxia, short-term memory impairment, intracranial hypertension syndrome, oculomotor disorders, myoclonus	Не известна / Unknown
GlyRα1	Синдром ригидного человека, прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклониями / Stiff person syndrome, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus	Мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы / SCLC, breast cancer
Gephyrin / Collybistin / Radixin	Сочетания клинических проявлений GABA _A -энцефалита и GlyRα1, прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклониями / Combinations of the clinical symptoms of GABA _A receptor encephalitis and GlyRα1, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus	Не известна / Unknown
IgLON5	Парасомния, связанная с фазой сна «быстрого движения глаз», патологическое поведение во сне, хорейческий гиперкинез, мозжечковая атаксия, obstructивные нарушения, легкие нарушения когнитивных функций, избыточная дневная сонливость / Parasomnia associated with the rapid eye movement stage of sleep, pathological behaviour during sleep chorea, cerebellar ataxia, obstructive sleep apnoea with stridor, vertical and horizontal nystagmus, saccades, signs of bulbar palsy, suprasegmental autonomic disorders, mild cognitive impairment, excessive daytime drowsiness	Не известна / Unknown

Примечание / Note: NMDA — N-methyl-D-aspartate glutamate receptor [16, 19, 25–28]; GABA_A — A-subtype gamma-aminobutyric acid receptor [34, 35]; DPX — dipeptidyl-peptidase-like protein-6 [26, 32]; mGluR 1, 5 — 1, 5 subtypes metabotropic glutamate receptor [26, 28, 36]; Neurexin-3α — a cell adhesion molecule involved in the development and function of synapses [42]; D2 — D2 dopamine receptor [26]; AMPA — alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid glutamate receptor [16, 29]; GABA_B — B-subtype gamma-aminobutyric acid receptor [33]; LG11 — leucine-rich glioma inactivated 1 [16, 26, 28, 30, 31]; CASPR2 — contactin-associated protein-like 2 [16, 26, 28, 30, 31]; VGCC — voltage gated calcium channel [26]; DNER (Tr) — Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor [37]; Septin-5 — guanosine triphosphate-binding neural protein involved in neurotransmitter exocytosis [41]; GlyRα1 — α1 subtype glycine receptor [38]; Gephyrin/Collybistin/Radixin — anchoring proteins that forms oligomeric superstructures beneath the synaptic area associated with GABA_A GlyRα1 receptors, the Rho-family of small GTPases [39]; IgLON5 — immunoglobulin G superfamily containing LSAMP, OBSCAM, and Neurotrimin [40].

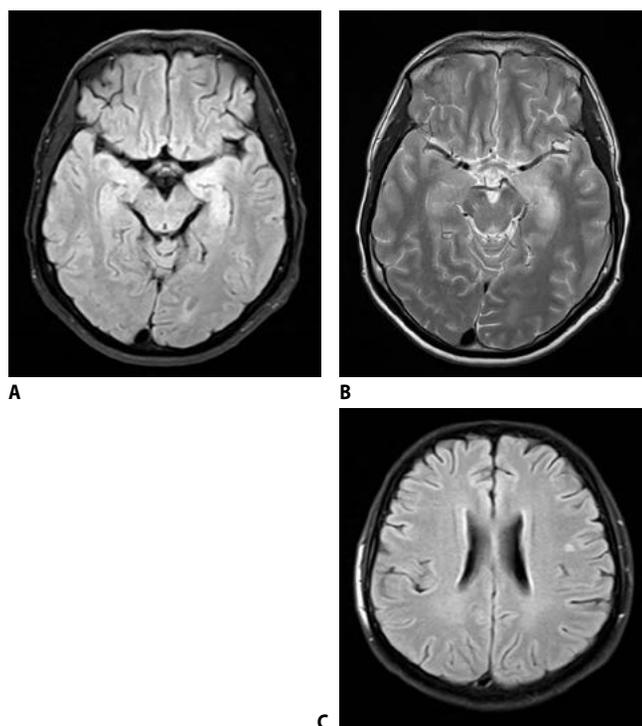


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента Л. (первоначальное исследование).

На аксиальных срезах в T2-FLAIR (A) и T2-аксиальной последовательностях (B) отмечается незначительное диффузное повышение интенсивности МР-сигнала в проекции обоих гиппокампов, больше слева; С: на аксиальном T2-TIRM-ВИ единичный неспецифичный субкортикально расположенный очаг в левой теменной доле

Fig. 1. Brain MRI of patient L. (initial study).

The axial T2-FLAIR (A) and T2 images (B) show a slight diffuse hyperintensity in the area of both hippocampi, more on the left; C: a single non-specific subcortical lesion located in the left parietal lobe is seen on the axial T2WI TIRM

теста по шкале MMSE (20/30), отсутствие критики к своему состоянию. Выявлялась рассеянная пирамидно-мозжечковая симптоматика без общемозговых и оболочечных симптомов. Состояние расценили как рецидив основного заболевания с неврологической симптоматикой.

Лабораторные исследования крови выявили нарастающую анемию, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, наличие поверхностного антигена к вирусу гепатита В. В цереброспинальной жидкости обнаружен лимфоцитарный плеоцитоз ($111,0 \times 10^6/\text{л}$, белок 1 г/л), вирус Эпштейна–Барр — до 700 копий ДНК. В слюне выявлено до 500 копий вируса герпеса 6-го типа.

На нативных МРТ-последовательностях не отмечено признаков структурного поражения серого и/или белого вещества головного мозга очагового или диффузного характера. Однако обращало внимание незначительное повышение интенсивности сигнала в проекции левого гиппокампа и парагиппокампальной извилины без накопления контрастного вещества, выявляемое только на аксиальных T2- и T2-FLAIR последовательностях (рис. 1).

Таким образом, дебютные клинические проявления у пациента Л. с лимфопролиферативным заболеванием были расценены как нетипичные, что требовало динамического мониторинга. Пациент получал комбинированную

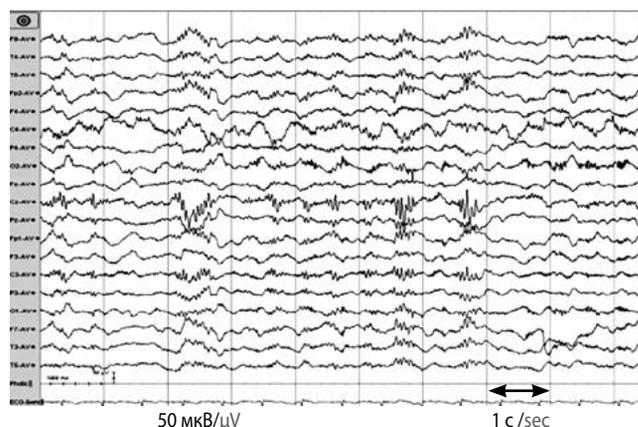


Рис. 2. ЭЭГ пациента Л.

Замедление фоновой активности с преобладанием диффузных δ -волн, частотой 1–2 Гц, амплитудой от 30–40 до 80 мкВ, с акцентом в височных отделах. На вершины δ -волн накладываются короткие генерализованные разряды эпилептиформной активности по типу полипик, полипик–волна частотой до 20 Гц, с амплитудным преобладанием в передних и центральных отделах, амплитудой до 130 мкВ (паттерн «экстремальных дельта щеток») [48]. Разряды совпадают с короткими сокращениями в мускулатуре рук, плечевого пояса и нижних конечностей

Fig. 2. EEG of patient L.

Slowing down of background activity with a predominance of diffuse δ -waves, 1–2 Hz frequency, 30–40 up to 80 mV amplitude, with a focus in the temporal regions. Superimposed over the δ -waves are short generalized discharges of epileptiform activity of the polyspike and polyspike-wave variety with a frequency up to 20 Hz and an amplitude predominating in the frontal and central sections, an amplitude up to 130 mV (extreme delta brush pattern) [48]. The discharges coincide with short contractions in the muscles of the arms, shoulder girdle and lower limbs

противогерпетическую и антибактериальную терапию в стандартных дозах.

На 4-е сутки отмечено нарастание выраженности нарушений когнитивных функций (MMSE 15/30), появление аффективных и психопатологических симптомов (псевдореминисценции, конфабуляции) на фоне сохранения рассеянной пирамидно-мозжечковой симптоматики. Внутривенное введение раствора дексаметазона в дозе 24 мг/сут (7 введений) привело к временному положительному эффекту. К 9-м суткам у пациента усилилась психопатологическая симптоматика, развилось психомоторное возбуждение с агрессией (сломал капельницу, пытался убежать из отделения), появились признаки аментивного синдрома и полиморфная экстрапирамидная симптоматика (хореоатетоидные движения, стереотипии в конечностях). Для коррекции состояния седатирован диприваном 5 мл/ч внутривенно через инфузomat, однократно внутримышечно введен раствор галоперидола (5 мг/мл – 1 мл) с временным положительным эффектом. Для исключения развития бессудорожного эпилептического статуса пациенту выполнено ЭЭГ-исследование по стандартной методике. Очаговой пароксизмальной эпилептической активности не выявлено, зафиксирован феномен «экстремальных дельта-щёток» (рис. 2).

Состояние больного продолжало ухудшаться, и на 11-е сутки проявления аментивного синдрома сменились развитием сопора с переходом в кому I, нарушением ритма дыхания (тахипноэ), хореическим гиперкинезом, миоклониями, стереотипиями в области лицевой мускулатуры, конечностей. Пациент переведен в отделение реанимации,

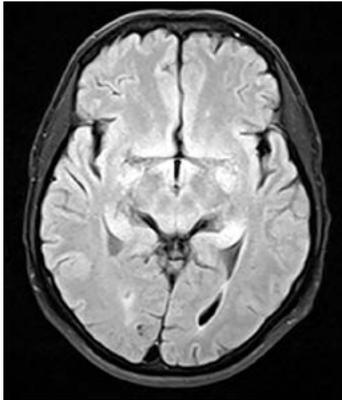
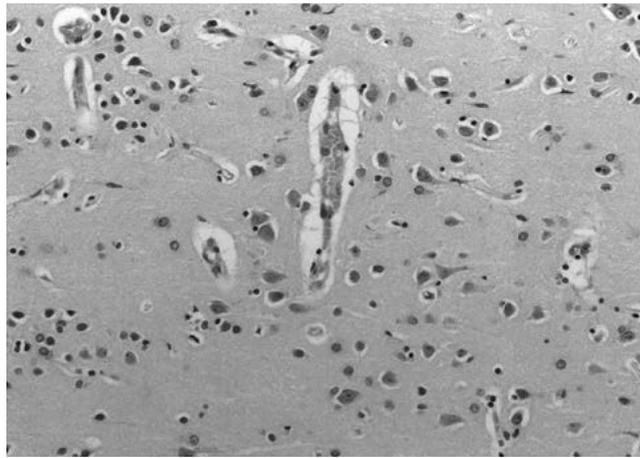
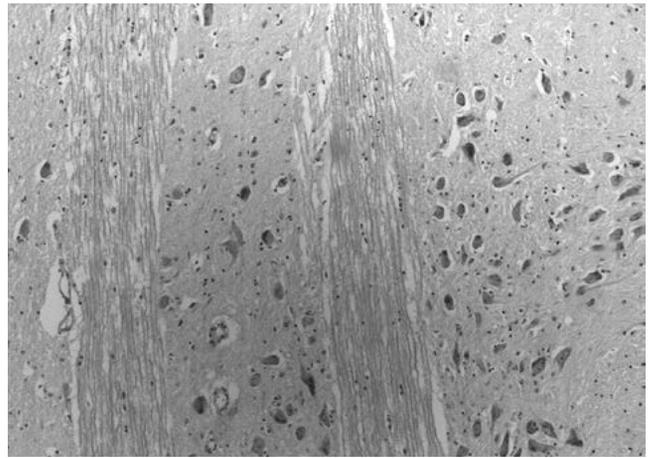


Рис. 3. Контрольная МРТ головного мозга пациента Л. (30-е сутки). На аксиальном T2-FLAIR изображении сохраняется незначительное повышение интенсивности МР-сигнала от области гиппокампов с обеих сторон

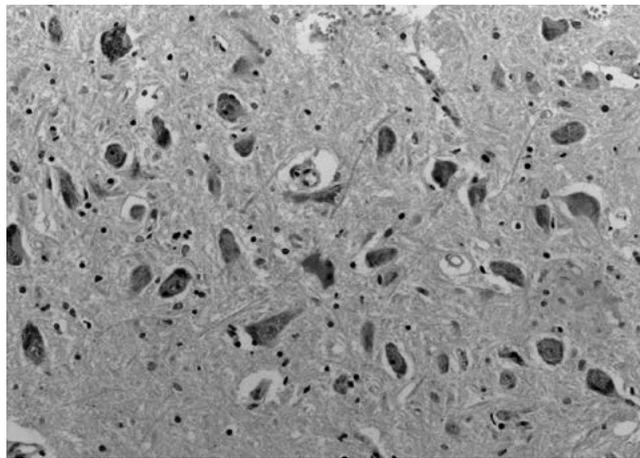
Fig. 3. Control brain MRI of patient L. (day 30). The axial T2-FLAIR image still shows a slight bilateral hyperintensity from the hippocampi



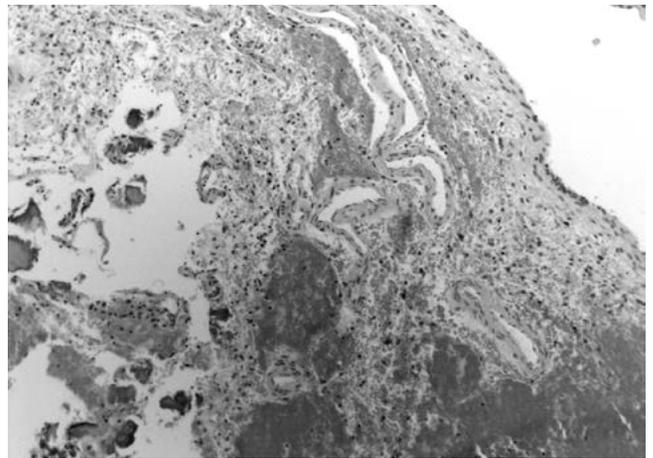
A



B



C



D

Рис. 4. Результаты гистологии пациента Л.

А: лимфоцитарная инфильтрация с отеком ткани головного мозга и полнокровием сосудов; В: отек, разряжение глии, лимфоцитарная инфильтрация; С: дистрофия нейронов, хроматолиз ядер, отек; D: кровоизлияния и лимфоцитарная инфильтрация мягкой мозговой оболочки (хронический арахноидит)

Fig. 4. Histology results of patient L.

A: lymphocytic infiltration with brain tissue oedema and vascular congestion; B: oedema, glial discharge, lymphocytic infiltration; C: neuronal dystrophy, chromatinolysis of the nuclei, oedema; D: haemorrhages and lymphocytic infiltration of the pia mater (chronic arachnoiditis)

интубирован, подключен к аппарату ИВЛ и седатирован раствором пропофола (0,006–0,008 мг/кг×мин), добавлены противоэпилептические препараты (леветирацетам от 500 мг с повышением до 3000 мг/сут, клоназепам 2 мг/сут).

Наличие в клинической симптоматике комбинации психопатологического синдрома с полиморфными гиперкинезами, проявлениями аментивного синдрома, сопора и комы, надсегментарными вегетативными нарушениями без очагово-церебрального синдрома и признаков структурного поражения вещества головного мозга по данным МРТ расценивалось как прогрессирование лимфопролиферативного заболевания с поражением ЦНС (вероятным острым энцефалитом, ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр), а также энцефалитом неясного генеза (вероятным АИЭ). Дополнительные исследования крови не выявили достоверных онконейрональных антигенов (табл. 1). Однако были обнаружены антитела к глутаматному NMDA-рецептору в титре 1:160 (норма <1:10) (табл. 2). Таким образом, анализ подтвердил развитие у пациента анти-NMDA-серологического варианта АИЭ. Базовая схема терапии болезни Ходжкина дополнена одно-

кратным внутривенным капельным введением ритуксимаба 375 мг/м². Контрольная МРТ головного мозга не выявила отрицательной динамики (рис. 3). Принято решение о проведении эфферентной и иммуносупрессивной терапии (6 сеансов гемосорбции с объёмом гемоперфузии 2 объёма циркулирующей крови и 2 сеанса плазмообмена с объёмом перфузии 5000 мл крови, пульс-терапия раствором метилпреднизолона в дозе 1000 мг (3 введения) с последующим введением по жизненным показаниям раствора циклофосфамида в дозе 400 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю (4 введения). Тем не менее состояние больного оставалось крайне тяжёлым без существенной положительной динамики.

На 71-е сутки развился сепсис и ДВС-синдром с летальным исходом на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности. При аутопсии в головном мозге выявлены признаки диффузного отека белого вещества, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, нейроны с дистрофией и хроматолизом ядер (рис. 4, А–С); в мягкой мозговой оболочке — признаки хронического арахноидита, склероза стенок сосудов (рис. 4, D).

Клинический случай 2

Ретроспективный анализ анамнеза пациентки С., 40 лет выявил наличие преморбидной инфекции за 3 нед до развития первых симптомов. С июля 2017 г. родственники заметили не характерные для пациентки колебания настроения, рассеянность внимания, апатичность. Затем в течение последующих 2 мес появились и стали нарастать нарушения кратковременной памяти (забывала недавно сделанные дела, не удерживала в памяти новую информацию, неоднократно переспрашивала), появилась аменорея. К концу сентября клиническая картина дополнилась развитием многократных (до десятков в течение дня) фокальных соматомоторных приступов со сгибанием либо разгибанием правой верхней конечности и одновременным тоническим «стягиванием» мышц правой половины лица, длительностью до 1–2 с без нарушения сознания. В конце октября простые фокальные приступы трансформировались в фокальные с нарушением сознания и автоматизмами («внезапное оцепенение» с остановкой моторики и речи, заведение глазных яблок вверх) и билатеральные тонико-клонические приступы, резистентные к противосудорожной терапии (леветирацетам в дозе 500–1500 мг/сут). В ноябре у пациентки развились серийные генерализованные судорожные приступы. За этот период неоднократно обращалась, проводилось обследование (включая 3-часовой видео-ЭЭГ-мониторинг), состояние расценивалось как дисметаболическая энцефалопатия, симптоматическая эпилепсия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Таким образом, на момент госпитализации в неврологическое отделение (декабрь 2017 г.) у пациентки на инфекционном фоне остро развились эмоционально-аффективные расстройства с последующим наложением нарушений когнитивных функций операционального типа и трансформацией фокальных соматомоторных эпилептических приступов в билатеральные тонико-клонические, в том числе серийные. В неврологическом статусе на момент поступления доминировала эмоциональная лабильность с проявлениями тревожно-депрессивного расстройства, без признаков очагово-церебральной, оболочечной симптоматики и при нормальных показателях базовых когнитив-

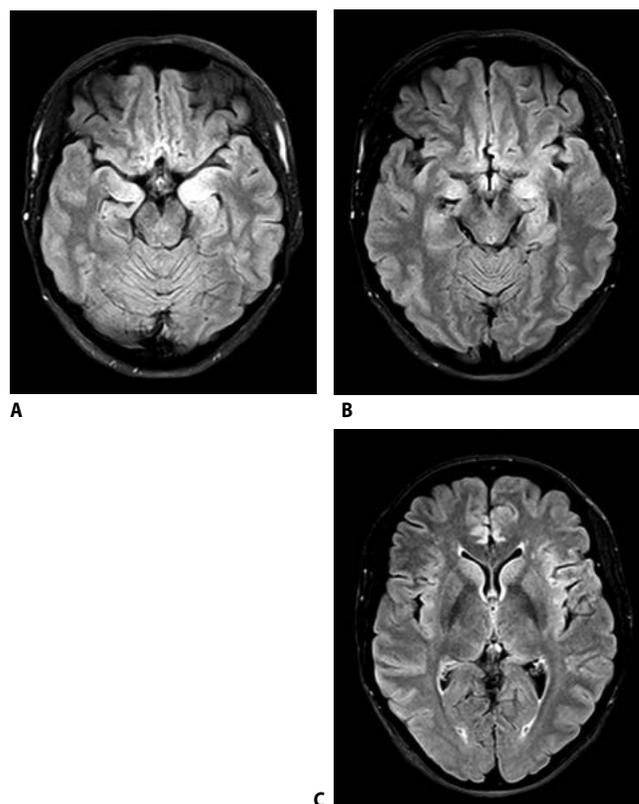


Рис. 5. МРТ пациентки С.

А, В: аксиальные T2-FLAIR последовательности: незначительное диффузное повышение интенсивности МР-сигнала от области обоих гиппокампов (стрелки); С: на уровне боковых желудочков, субкортикально в белом веществе больших полушарий неспецифические участки изменения интенсивности МР-сигнала (стрелка)

Fig. 5. MRI of patient S.

А, В: axial T2-FLAIR images: a slight diffuse hyperintensity from both hippocampal regions (arrows); С: non-specific areas of altered MRI signal intensity seen subcortically in the white matter of the cerebral hemispheres, at the level of the lateral ventricles (arrow)

ных тестов (MMSE 29/30, FAB 17/18, MoCa 28/30). При лабораторном обследовании отмечены гипонатриемия, гипонатриурия, гипохлоремия (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона). Анализ крови и цереброспинальной жидкости не выявил изменений аутоиммунного или инфекционного характера. При проведении МРТ головного мозга на аксиальных T2-FLAIR последовательностях на уровне среднего мозга выявили признаки незначительной выраженности асимметричного повышения интенсивности МР-сигнала от обоих гиппокампов (рис. 5).

Дополнительное серологическое исследование на комплекс онконейрональных антител не выявило внутриядерные и/или цитоплазматические антигены, антитела к глутаматному NMDA-рецептору. Однако при исследовании образцов сыворотки и ликвора с помощью непрямой иммунофлюоресценции на комплексе нервных тканей крысы и клетках, трансфицированных геном *LGII*, обнаружены аутоантитела в титре 1:400 при норме до 1:100, что свидетельствовало о положительной серологической реакции (рис. 6, 7). Таким образом, у пациентки был верифицирован аутоиммунный анти-LGII-лимбический энцефалит, достоверный по критериям F. Graus и соавт. [46].

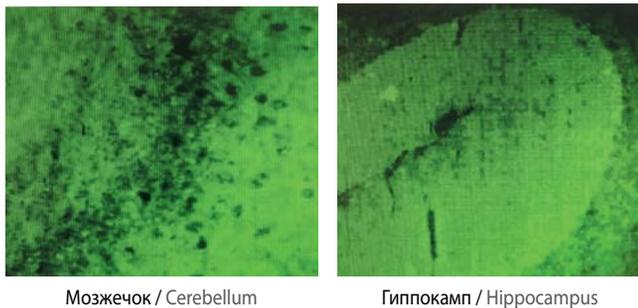


Рис. 6. Анализ непрямо́й иммунофлюоресценции цереброспинальной жидкости и сыворотки больной С. на тройном субстрате криосрезов мозга крысы.

Выявлено свечение в молекулярном и зернистом слоях коры мозжечка, равномерное окрашивание в структуре гиппокампов

Fig. 6. Analysis of indirect immunofluorescence of the cerebrospinal fluid and serum of patient S. on the triple substrate cryosection of the rat brain. Fluorescence was present in the molecular and granular layers of the cerebellar cortex, and uniform staining in the hippocampal structure

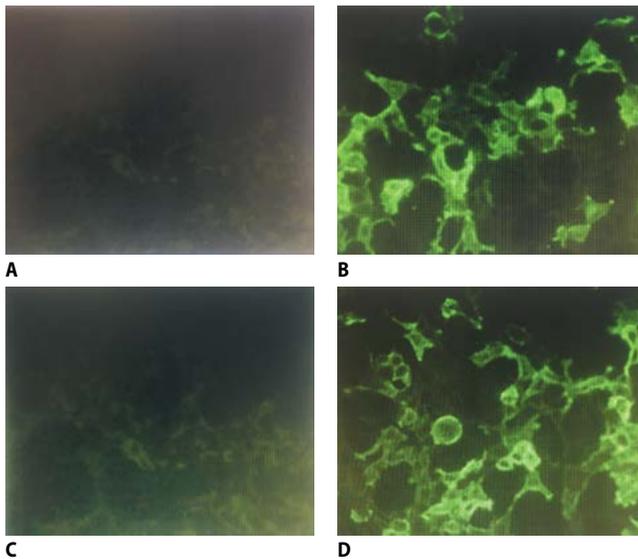


Рис. 7. Анализ на анти-LGI1-антитела (набор Euroimmun anti-VGKC) пациентки С.

A: Контроль (LGI1⁻); B: Контроль (LGI1⁺); C: свечение в ликворе; D: свечение в нативной сыворотке. Выявлен гранулярный тип свечения на срезах мозжечка/гиппокампа в титре 1:400, подтверждающий наличие антител к LGI1

Fig. 7. Anti-LGI1 antibody analysis (Euroimmun anti-VGKC kit) of patient S.

A: Control (LGI1⁻); B: Control (LGI1⁺); C: cerebrospinal fluid fluorescence; D: native serum fluorescence. A granular type of fluorescence was found on the cerebellar/hippocampal sections in the 1:400 titre, confirming the presence of LGI1 antibodies

После проведения плазмафереза (аппарат «Haemonetics» с эксфузией 600–800 мл плазмы и замещением 1000 мл 0,9% раствора NaCl — 4 процедуры) и пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг (5 вливаний) отмечена положительная клиническая динамика. Стабилизировался уровень натрия и хлора в сыворотке крови.

Пациентка осмотрена через 3 мес после выписки. Обращало внимание усиление выраженности аффективных флуктуаций с депрессивным компонентом. В крови не выявлено признаков электролитных нарушений, сохранялись аутоантитела к LGI1 в титре 1:200. Пациентке был проведен

повторный курс первой линии: каскадная плазмафильтрация (1 процедура) с переходом на плазмаферез (3 сеанса) и пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг (5 вливаний) с положительным эффектом. К терапии добавлен антидепрессант (эсциталопрам, 10 мг/сут). После терапии аутоантитела к LGI1-рецептору в крови не выявлялись.

Через 6 мес после выписки пациентка отметила возобновление фокальных моторных приступов с нарушением сознания и автоматизмами с переходом в генерализованные тонико-клонические приступы без когнитивных и психопатологических симптомов. Приступы отличались редуцированностью проявлений, не носили серийного характера, наблюдались чаще в ночное время. В лабораторных показателях вновь отмечались гипонатриемия и гипохлоремия. Повторное иммунологическое обследование выявило нарастание титров антител к LGI1-рецептору до 1:400. Позитронно-эмиссионная томография всего тела с радиоактивной глюкозой выявила локальное накопление радиофармпрепарата в переднем отрезке 5-го ребра слева. Больной повторно проведена первая линия иммуномодулирующей терапии, доза леветиретама повышена до 2500 мг/сут. Состояние стабилизировалось, однако сохранялись низкие титры антител к LGI1-антигену (1:200). На данный момент за пациенткой продолжается динамическое наблюдение.

Клинический случай 3

Пациентка Я., 36 лет. Заболевание дебютировало в октябре 2017 г. в виде подострого (в течение 2 мес) появления и нарастания когнитивных нарушений, которые первое время недооценивались пациенткой и родственниками и связывались с переутомлением на работе (работает бухгалтером). К концу ноября пациентке стало трудно ориентироваться в месте, времени, собственной личности. При расспросе не могла вспомнить начало заболевания. В начале декабря подъем температуры тела до 39,0°C, диарея без признаков катальных явлений и связи с пищевой интоксикацией или кишечной инфекцией. Спустя 2 дня на фоне снижения температуры тела до субфебрильных цифр и регресса диареи впервые развился генерализованный тонико-клонический эпилептический приступ. При компьютерной томографии головного мозга признаков структурной патологии не выявлено. Нарушения когнитивных функций прогрессировали (через 5 мин после осмотра пациентка не могла вспомнить, где и по какой причине находится, не узнавала врача, знакоилась повторно). В связи с сонливостью, быстрой утомляемостью, истощаемостью нейропсихологическое исследование выполнить было невозможно. Сохранялся субфебрилитет неясного генеза без признаков церебрально-очагового и оболочечного синдромов. В середине декабря развилась серия из трех генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов. Повторное неоднократное лабораторное обследование крови и цереброспинальной жидкости не выявило признаков инфекционного воспаления (белок 0,33–0,15 г/л, цитоз от $0,66 \times 10^6$ /л до $18,6 \times 10^6$ /л, первый тип олигоклонального синтеза IgG). На МРТ головного мозга — признаки симметричного, диффузного повышения интенсивности МР-сигнала от гиппокампов (рис. 8).

В соответствии с критериями [46] у пациентки диагностирован вероятный серонегативный лимбический АИЭ.

Проведена первая линия иммуномодулирующей терапии (4 сеанса плазмафереза и пульс-терапия метилпреднизоло-

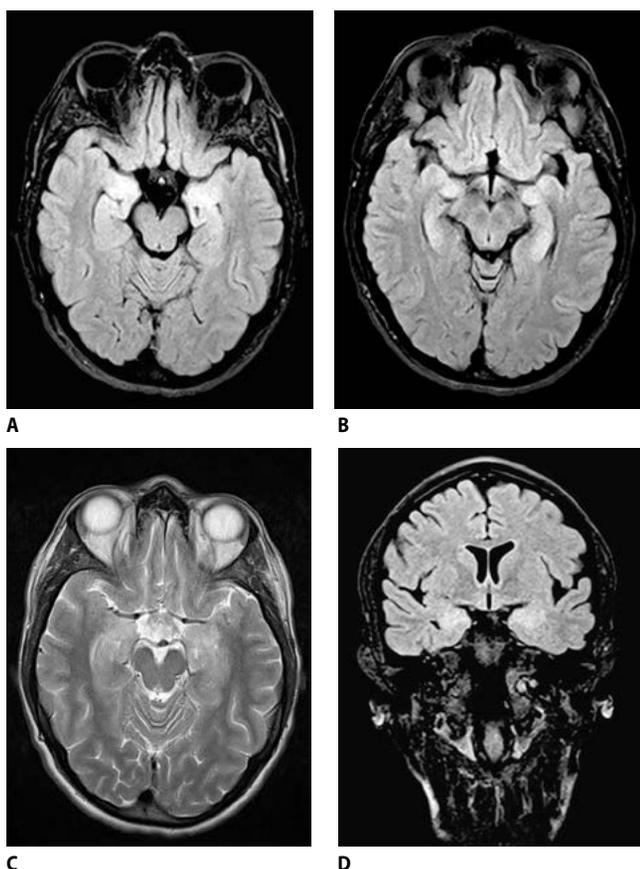


Рис. 8. МРТ пациентки Я.

А, В: аксиальные T2-FLAIR последовательности — диффузное усиление интенсивности МР-сигнала от обоих гиппокампов без признаков структурного поражения (стрелки); С: аксиальное T2-изображение — признаков патологии не выявлено; D: корональная T2-FLAIR — равномерное усиление МР-сигнала от гиппокампов (стрелки)

Fig. 8. MRI of patient Ya.

A, B: axial T2-FLAIR images — diffuse hyperintensity from both hippocampi without signs of structural damage (arrows); C: axial T2 image — no signs of pathology; D: coronal T2-FLAIR — homogeneous hyperintensity from the hippocampi (arrows)

ном 1000 мг в течение 5 дней) с положительным эффектом. Назначена противосудорожная терапия (карbamазепин ретард, 800 мг/сут).

Последующее наблюдение за пациенткой продлилось около года. Отмечается полное восстановление памяти с возвращением к выполнению функциональных обязанностей. Эпилептических приступов за период наблюдения не зарегистрировано. Противосудорожную терапию отменили через 4 мес после выписки из стационара. Контрольная МРТ головного мозга (через 1 и 6 мес) не выявила признаков гиперинтенсивного сигнала от проекции гиппокампов на T2-FLAIR последовательности.

Обсуждение

Как показывают представленные клинические случаи, при диагностике АИЭ следует обращать внимание на острый или подострый характер развития заболевания, преморбидный инфекционный фон, появление комбинации синдромов, демонстрирующих диффузный, а не очаговый характер патологии. В представленных случаях — это на-

рушение кратковременной памяти с дезориентацией в пространстве и времени, наблюдаемые в дебюте у пациента Л. и пациентки Я. Психопатологические симптомы в дебюте заболевания у пациента Л. и пациентки С. включали аффективную лабильность, что было более выражено у первого больного — с агрессивностью и переходом в аментивный синдром.

Неврологические симптомы у всех пациентов появились после развития когнитивных нарушений и психопатологических расстройств. Так, у пациента Л. они были представлены полиморфными экстрапирамидными гиперкинезами, кататонией с переходом в сопор, кому I, надсегментарными вегетативными расстройствами (тахипноэ), бессудорожным эпилептическим статусом. У пациентки С. это были простые фокальные моторные приступы с переходом в фокальные с нарушением сознания и автоматизмами, а также билатеральные тонико-клонические приступы, а у пациентки Я. — серийные генерализованные тонико-клонические приступы.

Следует отметить, что у пациентки С. была выявлена гипонатриемия, описанная в литературе при анти-LGI1-энцефалите [24, 30, 41, 49], а у пациентки Я. дебют болезни характеризовался диареей неинфекционного генеза, описанной при анти-DPPX-энцефалите [32] (табл. 3).

Клиническое наблюдение пациента Л. демонстрирует вариант коморбидности — развитие при лимфоме Ходжкина аутоиммунного анти-NMDA-энцефалита, триггером которого был вирус Эпштейна–Барр [50]. В литературе имеются единичные описания сочетания лимбического энцефалита с лимфогранулематозом, но с антителами к mGluR5-субъединице глутаматного рецептора (синдром «Офелии») [36, 51]. Паранеопластическая подострая мозжечковая дегенерация с антителами к Yo-, Hu-, Ri, CV2-, Tr-, Homer3-, GAD₆₅-антигенам, потенциалзависимым кальциевым каналам P/Q-типа (CaV2.1), mGluR1-глутаматным рецепторам также может развиваться на фоне лимфомы Ходжкина [8, 17, 37].

A. Salovin и соавт. [52] у пациентов с анти-NMDA-энцефалитом обнаружили превалирование серопозитивности IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа по сравнению с общей популяцией. Это объясняется способностью вирусов герпеса формировать иммуногенные конформации рецепторных белков. Описаны случаи посттрансплантационных анти-NMDA-, анти-AMPA-энцефалитов и острого рассеянного энцефаломиелита с анти-MOG-антителами [53], а также случай сочетания анти-NMDA-энцефалита у пациента с болезнью Крона, получающего анти-TNF-α-терапию (адалимумаб) [54].

S.R. Irani и соавт. [31] выявили антитела к эпитопам NMDA-рецептора у половины детей с японским энцефалитом. С другой стороны, при психических заболеваниях, системной красной волчанке, симптоматических формах височной эпилепсии обнаружены аутоантитела к NR2a-субъединице NMDA-рецептора [10, 19]. Y. Ishikawa и соавт. [55] проанализировали редкую встречаемость сочетания синдрома Миллера–Фишера и синдрома Гийена–Барре с анти-NMDA-энцефалитом. Подробный анализ сочетаний встречаемости анти-NMDA-энцефалита и демиелинизирующих заболеваний с антителами к MOG, AQP-4, GQ1b приведен в исследовании M.J. Titulaer и соавт. [56].

Таблица 3. Клинические и серологические особенности у пациентов с АИЭ

Table 3. Summary of a symptoms and laboratory data of the patients with autoimmune encephalitis

Группы симптомов / Symptom groups	Пациент Л. / Patient L. (male)	Пациентка С. / Patient C. (female)	Пациентка Я. / Patient Ya. (female)
Возраст, годы / Age, years	39	40	36
Инфекционные / Infectious	+ (*)	+ (*)	++
Когнитивные (нарушение памяти) / Cognitive (memory impairment)	+++ (*)	++ (*)	+++ (*)
Аффективные эмоциональные / Affective emotional	++	+ (*)	
Аффективные с агрессией / Affective with aggression	+++		
Галлюцинаторно-бредовые / Hallucinatory, delusional	++		
Напоминающие кататонию / Resembling catatonia	+		
Аментивные проявления / Amential symptoms	++		
Сопор, кома I / Stupor, coma I	++		
Гиперкинезы / Hyperkinesias	+++		
Фокальные эпилептические приступы / Focal epileptic seizures		+++	
Генерализованные эпилептические приступы / Generalized epileptic seizures		++	+
Серия генерализованных эпилептических приступы / A series of generalized epileptic seizures		++	++
Бессудорожный эпилептический статус / Non-convulsive status epilepticus	++		
Надсегментарные вегетативные / Suprasegmental autonomic	+++		
Дополнительные признаки, сопутствующие заболевания / Additional signs, concomitant diseases	Лимфома Ходжкина / Hodgkin's lymphoma	Гипонатриемия / Hyponatraemia	Диарея / Diarrhoea
Серологический маркер / Serological marker	NMDA «+»	LGI-1 «+»	NMDA «-», LGI-1 «-», DPPX ?
Исходы / Outcomes	Смертельный / Fatal	Восстановление / Recovery	Восстановление / Recovery

Примечание. Степень тяжести симптомов: + — слабая, ++ — средняя, +++ — сильная; * дебют симптомов.

Note. Severity of symptoms: + — mild, ++ — moderate, +++ — severe; *onset of symptoms.

Особенностью представленного нами случая является агрессивность поражения ЦНС у пациента с лимфопролиферативным заболеванием, что подтверждается выявлением при аутопсии патологических воспалительных изменений в веществе головного мозга и мозговой оболочке. Также мы обратили внимание на ЭЭГ-феномен «экстремальных дельта-щёток», описанный при анти-NMDA-энцефалите. Он характеризуется почти непрерывным сочетанием синхронной и симметричной ритмической δ -активности 1–3 Гц и наложенной в виде вспышек «верхом» на каждой δ -волне β -активности 20–30 Гц с локализацией по всему конвексу [48, 57] (рис. 3).

Терапевтическая стратегия в случае анти-NMDA-энцефалита всегда более агрессивна. Наш многочисленный опыт наблюдений и лечения пациентов с этой патологией показывает необходимость быстрой фармакологической эскалации от первой (эфферентная терапия и пульс-дозы кортикостероидов) ко второй линии иммуномодулирующей терапии с использованием цитостатиков (циклофосфамид) для поддержания оптимальной В-клеточной деплеции.

В исследованиях антигенных мишеней аутоантител к потенциалзависимым калиевым каналам выявлены четыре

типа синаптогенных секретируемых белков LGI. Первый тип LGI-белков как синаптический посредник между пре- и постсинаптической мембраной участвует в процессах синаптогенеза, определяет прочность связей в возбуждающих синапсах, модулирует соотношение AMPA/NMDA-рецепторов в глутаматергических синапсах, опосредует процесс межклеточных взаимодействий с олигодендроцитами [30, 31, 41, 58–60].

Следует обратить внимание на отсутствие в структуре лимбического энцефалита экстрапирамидной симптоматики, признаков кататонии, хороший клинический эффект иммуномодулирующей терапии первой линии. Как при любом аутоиммунном заболевании, в 5–20% случаев при анти-LGI-1-энцефалите могут отмечаться рецидивы клинической симптоматики [30, 49]. Так, у пациентки С. на протяжении года катамнестического наблюдения отмечены три рецидива в виде усиления аффективной симптоматики с депрессивным эквивалентом и эпилептическими приступами, коррелирующие с повышением титра антител к LGI1-антигену.

В современной клинической практике тестируется синаптическая панель, включающая около 12 мишеней (NMDA, LGI1, AQP-4, AMPA, mGluR1, mGluR5, CASPR2, DPPX,

GABA_A, GABA_B, IgLON5, глициновые рецепторы), постоянно открываются новые молекулярные мишени (табл. 2), расширяются диагностические возможности по поиску серологических вариантов АИЭ.

Анализ представленной патологии выявил характерную особенность: полиморфная симптоматика проявляется при отсутствии отчётливого структурного поражения нервной системы по данным нейровизуализации и нормальных показателей по данным основных лабораторных исследований, что позволяет исключить инфекционное, опухолевое, сосудистое заболевание, а также токсическое поражение ЦНС. Единственными косвенными признаками патологии могут быть незначительный лимфоцитарный плеоцитоз, второй тип олигоклонального синтеза IgG [47], неспецифическое повышение интенсивности МР-сигнала от гиппокампов на аксиальных T2-FLAIR-последовательностях. Наиболее точ-

ный метод диагностики — выявление аутоантител к панелям онконейрональных антигенов и/или синаптических антигенов [43–45].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Источник финансирования. С.В. Лапин, В.Д. Назаров, А.Н. Мошникова, А.В. Мазинг выражают благодарность РНФ за финансовую поддержку при выполнении работы (соглашение № 16-15-10203).

Funding source. S.V. Lapin, V.D. Nazarov, A.N. Moshnikova and A.V. Mazing express their gratitude to the Russian Science Foundation for the financial support provided for their work (agreement No. 16-15-10203).

Список литературы / References

- Choi E.W. New therapeutic challenges in autoimmune diseases. In: J. Chan (ed.) *Autoimmune Diseases: Contributing factors, specific cases of autoimmune diseases, and stem cell and other therapies*. *IntechOpen* 2012; 253–280. DOI: 10.5772/48207
- Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Kostov B. et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: Analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 670–679. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.03.008. PMID: 25842074.
- Karussis D.M., Vourka-Karussis U., Lehmann D. et al. Prevention and reversal of adoptively transferred, chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with a single high dose cytoreductive treatment followed by syngeneic bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1993; 92: 765–772. DOI: 10.1172/JCI116648. PMID: 7688762.
- Newman M.P., Blum S., Wong R.C. et al. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J* 2016; 46: 148–157. DOI: 10.1111/imj.12974. PMID: 26899887.
- Armangue T., Leypoldt F., Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 361–368. DOI: 10.1097/WCO.000000000000087. PMID: 24792345.
- Somnier F.E. Autoimmune encephalitis — history & current knowledge. 2013. URL: http://pandasnetwork.org/wp-content/uploads/2018/10/autoimmune_encephalitis.pdf
- Granerod J., Ambrose H.E., Dawless N.W. et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 835–844. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X. PMID: 20952256.
- Graus F., Saiz A., Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509–517. DOI: 10.1007/s00415-009-5431-9. PMID: 20035430.
- Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011; 77: 179–189. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318224afde. PMID: 21747075.
- Martinez-Martinez P., Molenaar P.C., Losen M. et al. Autoantibodies to neurotransmitter receptors and ion channels: from neuromuscular to neuropsychiatric disorders. *Front Genet* 2013; 4: 181. DOI: 10.3389/fgene.2013.00181. PMID: 24065983.
- Vincent A. Developments in autoimmune channelopathies. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 678–681. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.10.016. PMID: 23201922.
- Tyuryaeva I.I. [Tumor antigens]. *Tsitologiya* 2008; 50(3): 189–209. (In Russ.)
- Eichmüller S.B., Bazhin A.V. Onconeural versus paraneoplastic antigens? *Curr Med Chem* 2007; 14: 2489–2494. PMID: 17979702.
- Giometto B., Grisold W., Vitaliani R. et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67: 330–335. DOI: 10.1001/archneurol.2009.341. PMID: 20212230.
- Zhang H., Zhou C., Wu L. et al. Are onconeural antibodies a clinical phenomenon in paraneoplastic limbic encephalitis? *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 172986. DOI: 10.1155/2013/172986. PMID: 23983403.
- Zuliani L., Graus F., Giometto B. et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 638–645. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301237. PMID: 22448032.
- Graus F., Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 732–737. DOI: 10.1097/WCO.0b013e31822f189dc. PMID: 17992098.
- Berzero G., Hacoen Y., Komorowski L. et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-ITPRI antibodies. *Neurol Neuroimmunol*

- Neuroinflamm* 2017; 4: e326. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000326. PMID: 28203616.
- Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25–36. DOI: 10.1002/ana.21050. PMID: 17262855.
- Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 Cotzias Lecture. *Neurology* 2016; 87: 2471–2482. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003414. PMID: 27920282.
- Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034447. PMID: 15258215.
- Panzer J., Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 346–353. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328347b307. PMID: 21577108.
- Sutton J.J., Barnett M.H., Watson J.D. et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. *J Neurol* 2002; 249: 1597–1598. PMID: 12532924.
- Varley J., Taylor J., Irani S.R. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology* 2018; 132: 71–82. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.046. PMID: 28476644.
- Vitaliani R., Mason W., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594–604. DOI: 10.1002/ana.20614. PMID: 16178029.
- Crisp S.J., Kullmann D.M., Vincent A. Autoimmune synaptopathies. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17: 103–117. DOI: 10.1038/nrn.2015.27. PMID: 26806629.
- Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2. PMID: 21163445.
- Machado S., Pinto A.N., Irani S.R. What should you know about limbic encephalitis? *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 817–822. PMID: 23060110.
- Lai M., Hughes E.G., Peng X. et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424–434. DOI: 10.1002/ana.21589. PMID: 19338055.
- Irani S.R., Michell A.W., Lang B. et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892–900. DOI: 10.1002/ana.22307. PMID: 21416487.
- Irani S.R., Vincent A. The expanding spectrum of clinically-distinctive, immunotherapy-responsive autoimmune encephalopathies. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 300–304. PMID: 22510741.
- Boronat A., Gelfand J.M., Gresa-Arribas N. et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 2013; 73: 120–128. DOI: 10.1002/ana.23756. PMID: 23225603.
- Höftberger R., Titulaer M.J., Sabater L. et al. Encephalitis and GABA_B receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013; 81: 1500–1506. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a9585f. PMID: 24068784.
- Petit-Pedrol M., Armangue T., Peng X. et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 276–286. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70299-0. PMID: 24462240.
- Pettingill P., Kramer H.B., Coebergh J.A. et al. Antibodies to GABA_A receptor $\alpha 1$ and $\gamma 2$ subunits: clinical and serologic characterization. *Neurology* 2015; 84: 1233–1241. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001326. PMID: 25636713.

36. Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Titulaer M.J. et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011; 77: 1698–1701. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182364a44. PMID: 22013185.
37. Probst C., Komorowski L., Graaff E. et al. Standardized test for anti-Tr/DNER in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e68. DOI: 10.1212/NXI.000000000000068. PMID: 25745634.
38. Joubert B., Honnorat J. Autoimmune channelopathies in paraneoplastic neurological syndromes. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1848: 2665–2676. DOI: 10.1016/j.bbame.2015.04.003. PMID: 25883091.
39. Tretter V., Mukherjee J., Maric H.M. et al. Gephyrin, the enigmatic organizer at GABAergic synapses. *Front Cell Neurosci* 2012; 6: 23. DOI: 10.3389/fncel.2012.00023. PMID: 22615685.
40. Sabater L., Gaig C., Gelpi E. et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 575–586. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1. PMID: 24703753.
41. Irani S.R., Alexander S., Waters P. et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734–2748. DOI: 10.1093/brain/awq213. PMID: 20663977.
42. Gresa-Arribas N., Planagumà J., Petit-Pedrol M. et al. Human neurexin-3α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology* 2016; 86: 2235–2242. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002775. PMID: 27170573.
43. Fraune J., Gerlach S., Rentzsch K. et al. Multiparametric serological testing in autoimmune encephalitis using computer-aided immunofluorescence microscopy (CAIFM). *Autoimmun Rev* 2016; 15: 937–942. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.024. PMID: 27490202.
44. Stöcker W., Saschenbrecker S., Rentzsch K. et al. [Autoantibody diagnostics in neurology using native and recombinant antigenic substrates]. *Nervenarzt* 2013; 84: 471–476. DOI: 10.1007/s00115-012-3607-5. PMID: 23568169.
45. Wandinger K.P., Klingbeil C., Waters P. et al. Multiparametric serological testing in autoimmune encephalitis using recombinant immunofluorescence cell substrates and EUROTIDE technology. In: *Scientific presentation at the 10th Dresden Symposium on Autoantibodies*. Dresden, 2011.
46. Graus F., Titulaer M.J., Balu R. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. PMID: 26906964.
47. Andersson M., Alvarez-Cermeño J., Bernardi G. et al. Cerebrospinal fluid in diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897–902. PMID: 8057110.
48. Schmitt S.E., Pargeon K., Frechette E.S. et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012; 79: 1094–1100. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8. PMID: 22933737.
49. van Sonderen A., Thijs R.D., Coenders E.C. et al. Anti-LG11 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016; 87: 1449–1456. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003173. PMID: 27590293.
50. Zandi M.S., Irani S.R., Follows G. et al. Limbic encephalitis associated with antibodies to the NMDA receptor in Hodgkin lymphoma. *Neurology* 2009; 73: 2039–2040. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c55e9b. PMID: 19996080.
51. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet* 1982; 1: 844–845. PMID: 6122069.
52. Salovin A., Glanzman J., Roslin K. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e458. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000458. PMID: 29629396.
53. Cohen D.A., Lopez-Chiriboga A.S., Pittock S.J. et al. Posttransplant autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e497. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000497. PMID: 30175169.
54. Noble G.P., Lancaster E. Anti-NMDAR encephalitis in a patient with Crohn disease receiving adalimumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e476. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000476. PMID: 29988714.
55. Ishikawa Y., Ikeda K., Murata K. et al. Ophthalmoplegia and flaccid paraplegia in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and literature review. *Intern Med* 2013; 52: 2811–2815. PMID: 24334591.
56. Titulaer M.J., Höftberger R., Iizuka T. et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014; 75: 411–428. DOI: 10.1002/ana.24117. PMID: 24700511.
57. Veciana M., Becerra J.L., Fossas P. et al. EEG extreme delta brush: an ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 280–285. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.04.032. PMID: 26071995.
58. Lai M., Huijbers M.G., Lancaster E. et al. Investigation of LG11 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776–785. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70137-X. PMID: 20580615.
59. Kegel L., Aunin E., Meijer D., Bermingham J.R. LG1 proteins in the nervous system. *ASN Neuro* 2013; 5: 167–181. DOI: 10.1042/AN20120095. PMID: 23713523.
60. Ohkawa T., Fukata Y., Yamasaki M. et al. Autoantibodies to epilepsy-related LG11 in limbic encephalitis neutralize LG11-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* 2013; 33: 18161–18174. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3506-13.2013. PMID: 24227725.

Поступила / Received 04.02.2019
Принята в печать / Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Полонский Евгений Львович — врач-невролог отделения неврологии отдела клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
Скулябин Дмитрий Игоревич — к.м.н., асс. кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
Лапин Сергей Владимирович — к.м.н., зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
Красаков Игорь Вячеславович — к.м.н., асс. кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; рук. центра экстрапиримидных заболеваний ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
Тихомирова Ольга Викторовна — д.м.н., зав. отделом клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
Назаров Владимир Дмитриевич — м.н.с. лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
Мошникова Анна Николаевна — м.н.с. лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
Литвиненко Игорь Вячеславович — д.м.н., проф., начальник кафедры и клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
Слащёва Ирина Михайловна — врач-гематолог отделения гематологии, онкологии и трансплантации костного мозга ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
Маматова Наталья Тихоновна — к.м.н., заведующая кабинетом ЭЭГ отдела клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
Захарова Наталья Ивановна — к.м.н., заведующая отделением неврологии отдела клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
Соколова Наталья Алексеевна — к.м.н., врач-невролог отделения неврологии отдела клинической неврологии и медицины сна ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
Мазинг Александра Васильевна — к.м.н., в.н.с. лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
Лямина Александра Викторовна — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
Белозёрова Юлия Борисовна — врач-невролог клиники ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой», Санкт-Петербург, Россия

Information about the authors: Evgeny L. Polonsky, neurologist, Neurology department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
Dmitry I. Skulyabin, PhD (Med.), assistant of Neurology department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;
Sergey V. Lapin, PhD (Med.), Head of Laboratory for diagnosis of autoimmune diseases, Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
Igor V. Krasakov, PhD (Med.), assistant, Neurology department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Head of Center of extrapyramidal disease, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
Olga V. Tichomirova, D. Sci. (Med.), Head of Department of clinical neurology and sleep medicine, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
Vladimir D. Nazarov, research fellow, Center for molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
Anna N. Moshnikova, research fellow, Center for molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
Igor V. Litvinenko, D. Sci. (Med.), Prof., Head of Neurology department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;
Irina M. Slashcheva, hematologist, Department of hematology, oncology and bone marrow transplantation, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
Natalia T. Mamatova, PhD (Med.), Head of EEG cabinet, Department of clinical neurology and sleep medicine, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
Natalia I. Zakharova, PhD (Med.), Head of Neurology department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
Natalia A. Sokolova, PhD (Med.), neurologist, Neurology department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
Alexandra V. Mazing, PhD (Med.), senior researcher, Center for molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
Aleksandra V. Lyamina, pathologist, Pathology department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
Yulia B. Belozerova, neurologist of clinic, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, St. Petersburg, Russia

Продолжается подписка
на 2019 г. через издательство
ЗАО «РКИ Северо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) **1900 руб.**
6 месяцев (два журнала в полугодие) **950 руб.**
3 месяца (один журнал) **475 руб.**

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662
на полугодие

11878
на год

www.annaly-nevrologii.ru

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2019 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____

Номера журналов: (1, 2, 3, 4) нужное отметить

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: **125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Северо пресс»**, тел.: **(499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Извещение

ЗАО «РКИ Северо пресс»

Форма № ПД-4
КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1	4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	4	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **044525219**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810500000000219**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1	4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	4	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **044525219**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810500000000219**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир



V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

10 октября 2019 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

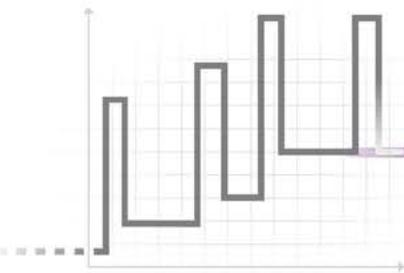
МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д.8.

 + 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

 doc@mrt24.ru
 www.neurology-msk.ru

АКТИВНЫЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ ИЛИ АКТИВНАЯ ЖИЗНЬ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ?¹



8 инфузий – 8 лет контроля над рассеянным склерозом^{2,3}

8 лет управляемого профиля безопасности^{2,3}

Снижение скорости атрофии головного мозга до нормальных значений в течение 8 лет терапии препаратом Лемтрада®^{2,3}

PPPC – рецидивиринг-ремиттирующий рассеянный склероз. 1. Резолюция Совета Экспертов секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов и Исполкома РОКИРС. URL: http://www.ructrims.org/files/ructrims_org_resolution.pdf. 2. Comi G, et al. ECTRIMS 2018, P1235. 3. Singer B, et al. ECTRIMS 2018, P913.

Торговое наименование препарата: Лемтрада®. **Международное непатентованное наименование:** алемтузумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа:** селективный иммунодепрессант. **Код АТХ:** L04AA34. **Положения к применению.** Препарат Лемтрада® показан для лечения взрослых пациентов с активным рецидивирующим-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC), т.е. первичная атака или более обострений в течение последних двух лет. **Предупреждения.** Повышенная чувствительность к алемтузумабу или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата; ВИЧ-инфекция; пациенты с тяжелым активным инфекционным заболеванием до достижения полного контроля над течением заболевания; возраст до 18 лет. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Данные о применении препарата Лемтрада® для лечения беременных женщин с рассеянным склерозом ограничены. Препарат Лемтрада® можно применять во время беременности, только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода. В исследованиях на животных было выявлено токсическое действие на репродуктивную функцию. Неизвестно, способен ли алемтузумаб оказывать вредное воздействие на плод при его введении беременной женщине или негативно влиять на репродуктивную функцию. Женщины детородного потенциала должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Лемтрада® и в течение 4 месяцев после последней инфузии препарата Лемтрада®. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли алемтузумаб в грудное молоко у человека. Однако нельзя исключать наличие риска для ребенка, получающего грудное молоко. Таким образом, грудное вскармливание должно быть прекращено на протяжении всего курса лечения препаратом Лемтрада®, а также в течение 4 месяцев после проведения последней инфузии в рамках любого курса лечения. При этом польза от кормления грудью иммунодепрессантом через грудное молоко может превосходить риски от возможного попадания алемтузумаба в организм ребенка. **Способ применения и дозы.** Премедикация. Пациентам необходимо проводить премедикацию кортикостероидами непосредственно перед введением препарата Лемтрада® в каждый первый 3 дня каждого курса лечения. В ходе клинических исследований премедикация пациентов проводилась с помощью 1000 мг метилпреднизолона, который вводили в каждый из первых 3 дней каждого курса лечения препаратом Лемтрада®. Кроме того, дополнительно, можно рассмотреть вопрос о проведении перед введением препарата Лемтрада® премедикации антигистаминными средствами и/или антиретириками (жаропонижающими средствами). У всех пациентов необходимо применять пероральные средства для профилактики герпеса, начиная их применение в первый день каждого курса лечения и продолжая в течение как минимум 1 месяца после лечения препаратом Лемтрада®. При проведении клинических исследований пациенты принимали ацикловир в дозе 200 мг 2 раза в сутки или эквивалент. Режим дозирования. Рекомендуемая дозировка препарата Лемтрада® – 12 мг в сутки в виде внутривенной инфузии 2-х или более курсов. Первый курс терапии: 12 мг в сутки в течение 3-х последовательных дней (общая доза – 60 мг). Второй курс терапии: 12 мг в сутки в течение 3-х последовательных дней (общая доза – 36 мг). Проводится через 12 месяцев после первого курса терапии. Более длительный период между курсами инфузий не изучался. Может быть рассмотрен вопрос назначения до 2-х дополнительных курсов лечения в случае необходимости у пациентов с рассеянным склерозом (РС) в период активного течения заболевания, который определяется по клиническим или рентгенологическим признакам. Третий или четвертый курс терапии: по 12 мг/сут в течение 3 дней подряд (общая доза 36 мг), назначаются на ранее чем через 12 месяцев после предыдущего курса лечения. Пролонгированные дозы не следует вводить в один и тот же день в вводимых запланированных доз. **Побочное действие.** Наиболее важными нежелательными реакциями были: аутоиммунные заболевания (нарушения функции щитовидной железы, иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), нефропатия, цитопени), инфузионные реакции и инфекционные заболевания. У пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада®, отмечались случаи развития листериоза/листериозного менингита. Продолжительность повышенного риска возникновения листериозного менингита неясна, хотя обычно такие случаи возникали в течение одного месяца после инфузии препарата Лемтрада®. Без надобности лечение листериозной инфекции, она может привести к тяжелым осложнениям или летальному исходу. Для снижения данного риска, пациенты, получающие препарат Лемтрада®, должны избегать употребления в пищу сырого и недостаточно термически обработанного мяса, сыров мягких сортов и непастеризованной молочной продукции как минимум за 2 недели до, во время и в течение одного месяца после лечения препаратом Лемтрада®. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 20% пациентов) были сыпь, головная боль, лихорадка и инфекции дыхательных путей. Частота оценивалась согласно следующим условным обозначениям: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и ≤ 1/100), частота неизвестна (невозможно сортировать по являющимся данным частоту встречаемости нежелательной реакции). Инфекции и инвазии. Очень часто: инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, инфекция герпеса вирусом. Часто: инфекции Herpes zoster/2, инфекции нижних дыхательных путей, гастроэнтерит, кандидоз ротовой полости, вульвовагинальный кандидоз, грипп, ушные инфекции, пневмония, вагинальные инфекции, инфекции зубов. Частота неизвестна: листериоз/листериозный менингит. Новообразования доброкачественные, злокачественные и неутвержденные (включая кисты и полипы). Часто: папиллома кожи. Нарушения со стороны кожи и лимфатической системы. Очень часто: лимфоцитоз, лейкопения. Часто: лимфаденопатия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, снижение гематоцита, обусловленная диимией, лейкоцитоз. Нарушения со стороны иммунной системы. Часто: синдром высвобождения цитокинов, повышенная чувствительность, включая ангионевроз. Нарушения со стороны эндокринной системы. Очень часто: базедоза щитовидной железы, гипотиреоз, гипотиреоз. Часто: аутоиммунный тиреоидит (включая подострый тиреоидит), ожоб, положительный тест на антитела к щитовидной железе. Метаболизм и расстройства питания. Психические расстройства. Часто: бессонница, тревожность, депрессия. Нарушения со стороны нервной системы. Очень часто: головная боль. Часто: обострение РС, головокружение, гистезия, парестезия, тремор, дисгевзия, магрин. Нарушения со стороны органа зрения. Часто: конъюнктивит, андрокриная офтальмопатия, нечеткость зрения. Нарушения со стороны органа слуха и равновесия. Часто: вертиго. Нарушения со стороны сердца. Очень часто: тахикардия. Часто: брадикардия, ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны сосудов. Очень часто: приливы. Часто: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто: одышка, кашель, носовое кровотечение, икота, орофарингеальная боль, астма. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота. Часто: боль в животе, рвота, диарея, диспепсия, стоматит. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень часто: крапивница, сыпь, зуд, генерализованная сыпь. Часто: эритема, кровоподтеки, алоpecia, повышенное потоотделение, акне, поражение кожи, дерматит. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Часто: вывихи, мышечная слабость, артрит, боли в спине, боли в конечностях, мышечные спазмы, боли в шее, костно-мышечные боли. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто: протемнурия, гематурия. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы. Часто: меноррагия, нерегулярные менструации. Общие нарушения и нарушения в месте введения. Очень часто: лихорадка (повышение температуры тела), усталость, озноб. Часто: дискомфорт в грудной клетке, боль, периферический отек, астения, гриппоподобное состояние, общий дискомфорт (чувство общего недомогания), боль в месте внутривенного введения препарата. Лабораторные и инструментальные данные. Часто: увеличение креатинина крови. Травмы, отравления и процедурные осложнения. Часто: контузия, связанные с инъекцией реакции. Полный перечень возможных побочных реакций приведен в инструкции по медицинскому применению. **Фирма-производитель** (вспутующий контроль качества). 1) Дженсайл Лтд., Великобритания. Genzyme Ltd., United Kingdom, 37 Holford Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, United Kingdom. 2) Джинзаим Ирландия Лимитед, Ирландия. Genzyme Ireland Limited, Ireland, IDA Industrial Park, Old Kilmainham Road, Waterford, Ireland. 3) ЗАО «Санofi-Авентис Естос», Россия 392516, Орловская область, Орловский район, Сп. Большокукиновское, ул. Ливенская, д.1. 4) ООО «Нанодив», Россия 610079, Кировская обл., Орловский район, пгт Левянка, Биомедицинский комплекс «Нанодив». **Производитель готовой лекарственной формы.** Байер Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Bayer/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany Birkbecker Str. 65, 88397 Biberach a.d.R., Germany. **Путевная потребительская информация по адресу в России:** АО «Санofi-Авентис груп», 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. **Телефон:** (495) 721-14-00. **Факс:** (495) 721-14-11. Полная информация о препарате Лемтрада® приведена в инструкции по медицинскому применению, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Представительство АО «Санofi-авентис груп», Россия. 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00, факс: +7 (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
GZEA.LEMT.19.04.0165

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения. За более подробной информацией обратитесь к полной версии инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.