

ИНФРАТЕНТОРИАЛЬНЫЙ ПОВЕРХНОСТНЫЙ СИДЕРОЗ

Е.П. Нужный, Л.Р. Зарипова, Е.Ю. Федотова, Р.Н. Коновалов, А.С. Филатов, А.Н. Москаленко, С.Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии РАН, Москва, Россия

Резюме

Введение. Поверхностный сидероз центральной нервной системы — хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное субпиаальным отложением продуктов распада гемоглобина вследствие длительного истечения малых объемов крови в субарахноидальное пространство. При инфратенториальном поверхностном сидерозе (ИПС) отложение гемосидерина происходит преимущественно на поверхности мозжечка, ствола мозга и спинного мозга. Ранняя диагностика ИПС способствует повышению эффективности лечения и предотвращению тяжелой инвалидизации.

Цель исследования — анализ клинико-нейровизуализационных, инструментальных и лабораторных характеристик серии собственных наблюдений пациентов с ИПС.

Материал и методы. Обследованы 7 пациентов с ИПС (4 мужчины, 3 женщины). Проведена оценка клинической картины, МРТ головного и спинного мозга, нейрорезультатов исследований, УЗИ органов брюшной полости и лабораторных показателей обмена железа.

Результаты. Медиана возраста на момент осмотра составила 63 года, медиана длительности заболевания — 3 года. Причины развития ИПС установлены у четырех пациентов. Клиническая картина в большинстве случаев была представлена прогрессирующей мозжечковой атаксией и нейросенсорной тугоухостью. По данным МРТ головного мозга у всех пациентов были выявлены типичные для ИПС нейровизуализационные признаки.

Заключение. С развитием методов нейровизуализации ИПС распознается все чаще, что требует от клиницистов осведомленности о данном заболевании, понимания его причин и наиболее оптимальной тактики ведения пациентов. Необходимо дальнейшее изучение методов лечения ИПС с целью редукции токсического влияния свободного железа на структуры ЦНС и уменьшения выраженности клинических проявлений заболевания.

Ключевые слова: поверхностный гемосидероз, инфратенториальный поверхностный сидероз, гемосидерин, нейродегенерация, нейросенсорная тугоухость, мозжечковая атаксия

Для цитирования: Нужный Е.П., Зарипова Л.Р., Федотова Е.Ю., Коновалов Р.Н., Филатов А.С., Москаленко А.Н., Иллариошкин С.Н. Инфратенториальный поверхностный сидероз. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(3):58–65. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-58-65

Для корреспонденции: Нужный Е.П., e-mail: enuzhny@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Нужный Е.П., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Зарипова Л.Р., <https://orcid.org/0009-0009-6800-0860>

Федотова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Коновалов Р.Н., <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

Филатов А.С., <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

Москаленко А.Н., <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

INFRATENTORIAL SUPERFICIAL HEMOSIDEROSIS

E.P. Nuzhnyi, L.R. Zaripova, E.Yu. Fedotova, R.N. Kononov, A.S. Filatov, A.N. Moskalenko, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology RAS. Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Superficial hemosiderosis of the central nervous system is a chronic, progressive disease caused by continuous low-volume bleeding into the subarachnoid space and, as a result, subpial deposition of hemoglobin detritus. Infratentorial superficial hemosiderosis (ISS) is characterized by hemosiderin accumulation primarily on the surface of the cerebellum, brainstem and spinal cord. Early detection of ISS may prevent severe disability and raise the chance of successful medical treatment.

The purpose of this study was to analyze clinical, radiological, instrumental, and laboratory findings, based on a series of ISS cases diagnosed at the Research Center of Neurology.

Material and methods. Seven patients diagnosed with ISS were included in this study (4 men, 3 women). Evaluation of the clinical findings, disease history, brain and spinal cord MRI, MR-angiography, brainstem auditory evoked potentials, audiometry, abdominal ultrasound, and laboratory iron metabolism tests was performed.

Results. The median age of subjects was 63 years, and the median duration of disease was 3 years. We identified the cause of ISS in four patients. The most common clinical symptoms were cerebellar ataxia and sensorineural hearing loss. All patients had a typical ISS pattern on brain MRI images.

Conclusion. With the development of neuroimaging, iSS is becoming a more frequent finding. Clinicians should be

aware of its causes and optimal management strategy. Further studies of possible iSS treatments are needed to reduce free iron neurotoxicity and minimize clinical manifestations of the disease.

Key words: superficial hemosiderosis, infratentorial superficial hemosiderosis, hemosiderin, neurodegeneration, sensorineural hearing loss, cerebellar ataxia

For citation: Nuzhnyi E.P., Zaripova L.R., Fedotova E.Yu., Kononov R.N., Filatov A.S., Moskalenko A.N., Illarioshkin S.N. Infratentorial superficial hemosiderosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(3):58–65. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-58-65

For correspondence: Nuzhnyi E.P., e-mail: enuzhny@mail.ru

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

Acknowledgements. The study was done without sponsorship.

Information about authors

Nuzhnyi E.P., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Zaripova L.R., <https://orcid.org/0009-0009-6800-0860>

Fedotova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Kononov R.N., <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

Filatov A.S., <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

Moskalenko A.N., <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>

Illarioshkin S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Received 25.03.2024

Accepted 17.05.2024

Сокращения: АСВП — акустические стволовые вызванные потенциалы; ИПС — инфратенториальный поверхностный сидероз; МРТ — магнитно-резонансная томография; НСТ — нейросенсорная тугоухость; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; ТМО — твердая мозговая оболочка; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; SWI — susceptibility-weighted-imaging (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости).

Введение. Поверхностный сидероз ЦНС — хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное субпиальным отложением продуктов распада гемоглобина вследствие длительного истечения малых объемов крови в субарахноидальное пространство головного или спинного мозга [1]. Анатомически различают «классический» инфратенториальный поверхностный сидероз (ИПС) и корковый поверхностный сидероз, вовлекающий супратенториальные структуры. Основной причиной коркового поверхностного сидероза является церебральная амилоидная ангиопатия [2]. При ИПС отложение гемосидерина происходит на поверхности мозжечка, ствола мозга, спинного мозга и черепных нервов (чаще VIII пары), однако в различной степени могут поражаться и супратенториальные структуры головного мозга.

Основными причинами хронических малых субарахноидальных кровоизлияний и развития ИПС являются повреждение твердой мозговой оболочки (ТМО) головного и спинного мозга (после нейрохирургических операций, спинальных и черепно-мозговых травм, травм плечевого сплетения и корешков спинного мозга), новообразования ЦНС, внутричерепные кровоизлияния вследствие разрыва аневризм, сосудистые мальформации и др. [3, 4]. Если

по результатам адекватного клинического и радиологического обследования пациента причина кровоизлияний не установлена, ИПС считается идиопатическим [4].

Клиническая картина ИПС наиболее часто представлена классической триадой синдромов: прогрессирующей мозжечковой атаксией, нейросенсорной тугоухостью (НСТ) и пирамидным синдромом, которым могут сопутствовать тазовые, когнитивные, поведенческие, глазодвигательные и бульбарные нарушения, вестибулопатия, anosmia, агевзия, снижение зрения, головная боль [5, 6]. Заболевание носит медленно прогрессирующий характер, часто первые симптомы проявляются спустя десятилетия от предполагаемого пускового события [5].

МРТ головного и спинного мозга является «золотым стандартом» диагностики ИПС [7]. При МРТ головного мозга изменения, как правило, представлены билатеральными, преимущественно симметричными линейными зонами пониженного MR-сигнала в режимах T2* или SWI (susceptibility weighted imaging — изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) [1]. Отложения гемосидерина могут выявляться на поверхности червя и полушарий мозжечка, по контуру ствола мозга, спинного мозга, по базальным и конвекситальным поверхностям полушарий головного мозга, по ходу II, V, VII, VIII черепных нервов, силвиевых борозд, межполушарной щели. Нередко наблюдается атрофия мозжечка (преимущественно верхних отделов червя и полушарий) и спинного мозга [7, 8].

В настоящее время в отечественной литературе опубликованы единичные описания клинических случаев больных с ИПС [9–11]. Целью данной работы явился анализ клинико-нейровизуализационных, инструментальных и лабораторных характеристик серии собственных наблюдений пациентов с ИПС.

Характеристики пациентов с ИПС

№	Пол	Возраст, лет	Длительность заболевания, лет	Этиология	НСТ	Мозжечковая атаксия	Пирамидный синдром	Дизартрия	Тазовые нарушения	Когнитивные нарушения	Особенности случая
1	Ж	41	2	Миксопапиллярная эпендимомы терминальной нити	+	+	–	–	+	–	Оперативное лечение с положительным эффектом
2	М	68	2,5	Идиопатический	+	+	+	+	+	+	Леводопачувствительный паркинсонизм
3	М	66	20	Идиопатический	+	++	–	+	–	+	Менингит в анамнезе
4	М	30	3	Резекция кисты правого полушария мозжечка	+	+++	+	+	–	–	Окклюзионная гидроцефалия в анамнезе
5	Ж	66	3	Идиопатический	+	++	–	+	–	+	–
6	Ж	46	4	Скопление жидкости в переднем эпидуральном пространстве на уровне Th2-Th7 (дефект ТМО?)	–	+	+++	–	+++	–	Превалирование спинальной симптоматики. Лечение деферипроном
7	М	63	10	Сосудистая мальформация левого мостомозжечкового угла	+	+++	–	++	–	–	Оперативное лечение без эффекта

Примечание: НСТ — нейросенсорная тугоухость.

Table 1

Characteristics of patients

№	Sex	Age, years	Disease duration, years	Cause	SNHL	Cerebellar ataxia	Corticospinal tract signs	Dysarthria	Bladder/bowel dysfunction	Cognitive impairment	Case features
1	f	41	2	Myxopapillary ependymoma of the filum terminale	+	+	–	–	+	–	Successful surgical treatment
2	m	68	2,5	Idiopathic	+	+	+	+	+	+	Levodopa-sensitive parkinsonism
3	m	66	20	Idiopathic	+	++	–	+	–	+	Suffered meningitis 30 years prior
4	m	30	3	Resection of the right cerebellar hemisphere cyst	+	+++	+	+	–	–	Occlusive hydrocephaly
5	f	66	3	Idiopathic	+	++	–	+	–	+	–
6	f	46	4	Ventral epidural fluid collection at Th2-Th7 level (with possible associated dural tear)	–	+	+++	–	+++	–	Spinal symptoms prevalence. Treatment with deferiprone was initiated
7	m	63	10	Vascular malformation of the left cerebellopontine angle	+	+++	–	++	–	–	Unsuccessful surgical treatment

Note: SNHL — sensorineural hearing loss.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ клинических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и лабораторных характеристик пациентов с ИПС, наблюдавшихся с 2016 по 2023 г. (описание клинического случая пациентки № 5 было опубликовано ранее [9]). В исследование были включены семь пациентов. Диагноз устанавливался на основании клинической картины и данных нейровизуализации — МРТ головного и спинного мозга в режимах T2, T2 FLAIR, T2*/SWI. Для поиска источников хронических кровоизлияний проводилась МР-ангиография и визуализация всех

отделов позвоночника. Для функциональной оценки слухового нерва и структур ствола головного мозга на разных уровнях пяти пациентам было проведено исследование акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП). Анализировались предоставленные результаты тональной аудиометрии, также были проведены консультации оториноларинголога или сурдолога. Учитывая важную роль печени в обмене железа (депонирование ферритина, синтез трансферрина), пациентам выполнены УЗИ органов брюшной полости, анализы крови с оценкой показателей обмена железа (сывороточное железо,

ферритин, трансферрин, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию полученных данных.

Результаты. В исследование были включены 4 мужчины, 3 женщины в возрасте от 30 до 68 лет (медиана возраста — 63 года). Медиана длительности заболевания составила 3 года (от 2 до 20 лет). Клинические характеристики пациентов с ИПС представлены в табл. 1.

У 4 пациентов была установлена причина ИПС: миксопапиллярная эпендимома терминальной нити спинного мозга (рис. 1а); последствия нейрохирургического вмешательства по поводу кисты правого полушария мозжечка (рис. 1б); скопление жидкости в переднем эпидуральном пространстве на уровне Th2–Th7, вероятно, вследствие дефекта ТМО (рис. 1в); сосудистая мальформация левого мостомозжечкового угла.

У трех пациентов этиология осталась неизвестной (идиопатический ИПС). Один из пациентов группы идиопатического ИПС за 14 лет до развития характерных симптомов перенес бактериальный менингит.

У 3 пациентов в дебюте заболевания возникло прогрессирующее снижение слуха, спустя некоторое время (от 1 до 10 лет) присоединились шаткость и неустойчивость при ходьбе. У 2 пациентов первым проявлением была мозжечковая атаксия, по одному случаю — одновременное развитие координаторных нарушений и НСТ, а также дебют с симптомов миелопатии. Во всех случаях симптоматика носила медленно прогрессирующий характер.

В клинической картине преобладали симптомы поражения мозжечка (7 больных) и НСТ (больных). По данным аудиометрии наблюдалось асимметричное снижение слуха, преимущественно на более

высокие частоты (5 пациентов — двусторонняя НСТ, 1 — односторонняя НСТ). Координаторные нарушения были представлены статико-локомоторной и динамической мозжечковой атаксией различной степени тяжести, у 5 пациентов отмечались мозжечковая дизартрия и нистагм (горизонтальный взор-индуцированный, с ротаторным компонентом, бьющий вниз). У 3 пациентов выявлены тазовые нарушения, пирамидный синдром, умеренные когнитивные нарушения, у 2 — глазодвигательные нарушения (страбизм, офтальмопарез, диплопия, ограничение вертикального взора), дисфагия у 1, гипосмия у 1. У пациента № 2 ядром клинической картины был леводопа-чувствительный паркинсонизм с легко выраженной мозжечковой атаксией, пирамидным синдромом, умеренными когнитивными нарушениями и гиперактивным мочевым пузырем.

По данным МРТ головного мозга у всех пациентов была выявлена классическая картина ИПС с отложением гемосидерина на поверхности мозжечка (преимущественно в верхних отделах червя и полушарий, рис. 2б) и ствола мозга (рис. 2а, 2б). Атрофические изменения мозжечка были выявлены у 3 пациентов. В единичных случаях определялось вовлечение в патологический процесс VIII пары черепных нервов и базальных поверхностей больших полушарий. Супратенториальный поверхностный сидероз был выявлен у 2 пациентов (рис. 2б, 2в, 2г), сидероз спинного мозга — у 3 пациентов (рис. 1в, 1г, 1д), атрофические изменения спинного мозга — у 1 пациента. Четырем больным была проведена МР-ангиография — патологии не выявлено.

АСВП исследовались у 5 пациентов — у всех выявлено нарушение функции центрального и периферического звеньев слухового анализатора разной степени выраженности (от легкого до грубого), у 3 пациентов изменения носили асимметричный характер.



Рис. 1. МРТ позвоночника: а — режим Т2. Миксопапиллярная эпендимома терминальной нити спинного мозга (пациентка №1); б — режим Т2. Послеоперационные изменения структур задней черепной ямки, псевдоменингоцеле (пациент № 4); в — режим Т2 STIR; г, д — режим Т2 (аксиальная плоскость). Скопление жидкости в переднем эпидуральном пространстве на уровне Th2–Th7 (пациентка № 6)

Fig. 1. Spine MRI: а — T2-WI. Мухорapillary ependymoma of the filum terminale (Patient № 1); б — T2-WI. Postoperative changes of the posterior fossa structures, pseudomeningocele (Patient № 4); в — T2-STIR; д, е — axial T2-WI. Ventral epidural fluid collection at Th2–Th7 level (Patient № 6)

Всем пациентам было проведено УЗИ органов брюшной полости, в 3 случаях выявлены незначительные диффузные изменения паренхимы печени, в 2 — гепатомегалия. По данным исследования показателей обмена железа у 3 пациентов выявлено повышение уровня трансферрина — 495–595 мг/дл (норма 200–380 мг/дл), у 1 — повышение ОЖСС при отсутствии других признаков железодефицита.

Двум пациентам с симптоматическим ИПС (пациенты № 1 и № 7) проведено этиологическое лечение — резекция опухоли и сосудистой мальформации. В случае пациентки № 1 отмечалась некоторая положительная динамика в виде уменьшения выраженности мозжечковой атаксии. Пациентке № 6 проводилась железохелатирующая терапия препаратом деферипрон (в России не зарегистрирован) в суточной дозе 2000 мг 5 дней в неделю. Еженедельно выполнялся контроль показателей общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, ежемесячно — контроль уровней печеночных трансаминаз, ферритина и цинка. Настоящую терапию пациентка принимала на протяжении 1 мес., на фоне терапии отмечалось прогрессирующее нарастание нейтропении, вследствие чего прием препарата был временно отменен с последующим возобновлением в сниженной суточной дозе 1000 мг. Данную терапию пациентка получала в течение 5 мес. при динамическом контроле уровни нейтрофилов,

гемоглобина и ферритина находились на нижней границе нормы, остальные показатели без значимой динамики. Основные побочные явления приема препарата включали в себя общую слабость и быструю утомляемость.

Обсуждение. Патогенез развития ИПС заключается в особенностях метаболизма продуктов распада гемоглобина в ЦНС. При попадании в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) эритроциты лизируются, и гемоглобин распадается на гем и белок глобин. Клетки глии Бергмана и микроглии в ответ на присутствие гема в ЦСЖ вырабатывают гемоксигеназу-1 и апоферритин. Гемоксигеназа-1 разрушает гем — в результате образуются биливердин и свободное железо, которое связывается апоферритином. При длительном контакте с железом клетки глии Бергмана мозжечка начинают синтезировать ферритин, который превращается в гемосидерин и откладывается в структурах ЦНС, прилежащих к ликворным путям. При истощении компенсаторных механизмов нейротоксичные ионы железа не связываются апоферритином, что приводит к образованию свободных радикалов, запуску процесса перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран нейронов, демиелинизации и формированию зон глиоза [3].

Несмотря на увеличивающееся с каждым годом количество описанных случаев ИПС и совершенствование методов диагностики, этиология

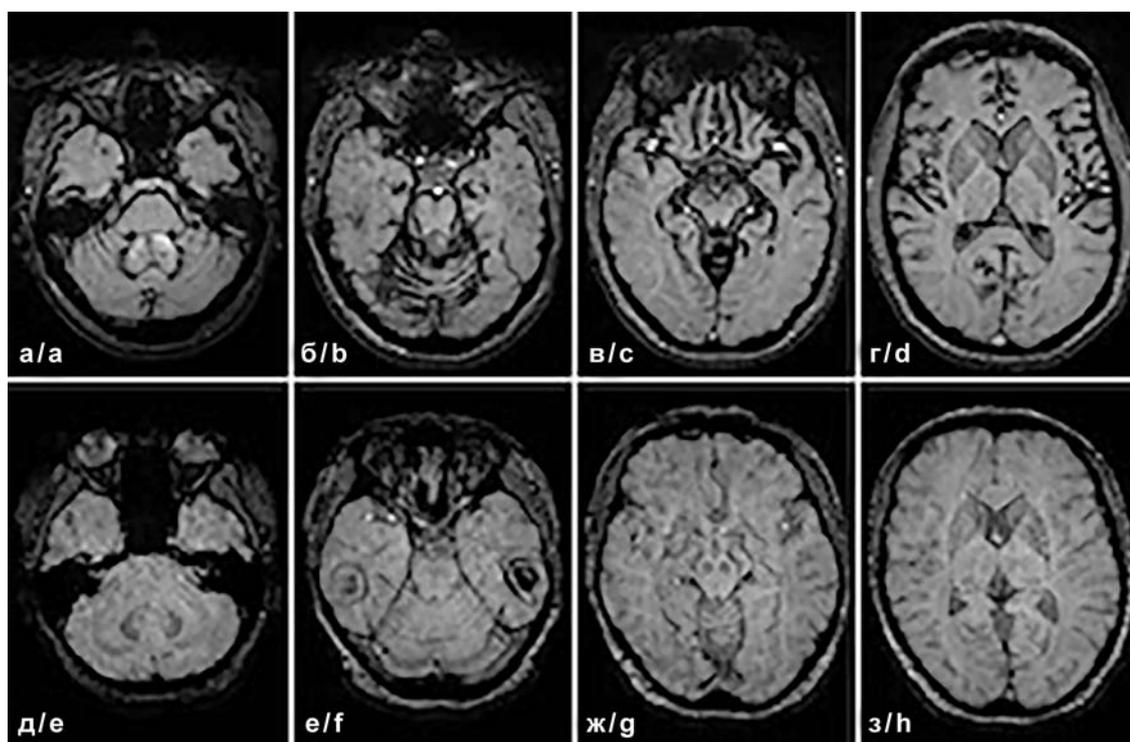


Рис. 2. МРТ головного мозга, режим SWI, аксиальная плоскость (а–г — пациент № 7; д–з — здоровый доброволец). Классическая МРТ-картина поверхностного сидероза. Множественные линейные участки пониженного МР-сигнала (отложения гемосидерина) по поверхности червя и полушарий мозжечка (б), по контуру ствола мозга (а–б), силвиевых щелей (в), а также супратенториально, по поверхности обоих полушарий большого мозга (б–г). В нижнем ряду (д–з) для сравнения представлены МР-изображения здорового добровольца

Fig. 2. Axial brain MRI images, SWI (a–d — Patient № 7; e–h — healthy volunteer). Classic MRI pattern of superficial siderosis is shown: multiple hypointense linear sites (hemosiderin deposition) on the surface of the cerebellar vermis and hemispheres (b), hypointense outlining of the brainstem (a–b), Sylvian fissures (c), and both cerebral hemispheres (b–d). For comparison, normal brain MRI images are shown in the second row (e–h)

заболевания у конкретного больного часто остается неясной. Трех пациентам из нашей выборки, несмотря на проведенные обследования, был установлен диагноз «идиопатический ИПС». Один из них перенес менингит в детском возрасте, что могло стать инициирующим фактором патологического процесса [12].

Особый интерес в литературе придается случаям ИПС, возникшим вследствие дефектов ТМО спинного мозга с формированием скоплений ЦСЖ в спинальном эпидуральном пространстве, так как эта потенциально курабельная причина ИПС мало известна врачам. Механизмы развития ИПС в результате данных изменений в настоящее время до конца не изучены, однако существует гипотеза, предполагающая участие в патогенезе дуральных вен: вследствие истечения ликвора в эпидуральное пространство происходит растяжение вен эпидурального венозного сплетения, их стенки истончаются, подвергаются дегенеративным изменениям, в результате чего повышается их ломкость, и возникают малообъемные преходящие кровотоечения [13]. У пациента № 6 при выполнении МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга обнаружено экстрадуральное скопление жидкости, вследствие чего предположено наличие дефекта оболочек спинного мозга на этом уровне.

Нередко причиной развития ИПС становятся опухоли и сосудистые мальформации головного и спинного мозга. В нашей выборке причинами сидероза стали сосудистая мальформация мостомозжечкового угла и миксопапиллярная эпендимома терминальной нити спинного мозга. Также описано множество случаев ИПС, возникшего после нейрохирургических вмешательств (резекция кист, опухолей) [14]. Пациенту № 4 в возрасте 5 лет была проведена резекция посттравматической кисты правого полушария мозжечка; спустя 25 лет развились симптомы внутричерепной гипертензии, координаторные нарушения и прогрессирующее снижение слуха. При выполнении МРТ головного мозга была выявлена окклюзионная гидроцефалия и признаки ИПС. Окклюзия ликворных путей потребовала проведения вентрикулостомии III желудочка и в дальнейшем установки вентрикуло-перитонеального шунта. Из более редких причин описаны случаи развития ИПС в исходе проведения лучевой терапии по поводу опухолей ЦНС, при дуральной эктазии, ассоциированной с синдромом Марфана, нейрофиброматозом и анкилозирующим спондилитом, вследствие травмирования ТМО спинного мозга межпозвоночными грыжами с кальцификацией дисков, заостренными остеофитами [3, 13].

Возраст дебюта ИПС — преимущественно четвертое-шестое десятилетия жизни [3]. В нашей выборке медиана возраста начала заболевания составила 46 лет. По имеющимся данным, ИПС чаще страдают мужчины, чем женщины [8].

Наиболее частыми и инвалидизирующими симптомами у большинства наших пациентов являлись мозжечковая атаксия и НСТ, что согласуется

с данными литературы [15]. Преимущественное поражение верхних отделов червя и передних отделов полушарий мозжечка может быть объяснено особенностями тока ликвора [16]. Как правило, вследствие преобладающего поражения червя мозжечка статико-локомоторная атаксия выражена в большей степени, чем атаксия в конечностях, что также было отмечено в нашей выборке.

Вестибуло-кохлеарный нерв имеет самую протяженную цистернальную порцию, покрытую центральным миелином, вследствие чего метаболиты железа в большей степени откладываются на его поверхности, приводя к развитию НСТ и вестибулопатии. Кроме того, возможно вовлечение в патологический процесс структур внутреннего уха [17, 18]. НСТ чаще всего имеет асимметричный двусторонний характер, изначально нарушается восприятие более высоких частот [3]. При анализе результатов аудиометрии наших пациентов были обнаружены аналогичные проявления. Пирамидный синдром, входящий в классическую триаду, связан с поражением вентральных отделов ствола мозга; он отмечался только у 3/7 наших пациентов. У пациента № 2 с идиопатическим ИПС был выявлен леводопачувствительный паркинсонизм, развившийся параллельно с мозжечковой атаксией. Насколько нам известно, случаев паркинсонизма, ассоциированного с ИПС, ранее описано не было, поэтому в данном наблюдении нельзя с полной уверенностью дифференцировать симптоматический паркинсонизм, обусловленный ИПС, и независимое сочетание болезни Паркинсона и ИПС.

На МРТ-изображениях у всех наших пациентов на поверхности инфратенториальных структур головного мозга выявлялись линейные зоны пониженного МР-сигнала в режимах T2 и T2*/SWI (отложения гемосидерина), что являлось критерием постановки диагноза ИПС и включения в исследование. У 3 пациентов было выявлено снижение МР-сигнала от поверхности спинного мозга. При проведении МРТ может быть выявлена непосредственная причина развития ИПС (например, опухоль, сосудистая мальформация, последствия травматических повреждений). Возможно выявление протяженных скоплений жидкости, описываемых разными авторами как менингоцеле, псевдоменингоцеле, эпидуральные кисты или дивертикулы ТМО. В таких случаях, вероятнее всего, имеется дефект ТМО спинного мозга, который также может быть причиной ИПС. Это подчеркивает необходимость выполнения МРТ всех отделов позвоночника и спинного мозга при выявлении ИПС. Другим МРТ-признаком ИПС является конгломерация (clumping) и отеснение к периферии корешков конского хвоста вследствие арахноидита, ассоциированного с хроническими субарахноидальными кровоизлияниями. Для определения наличия и уровня дефекта мозговых оболочек значительную диагностическую ценность имеет КТ-миелография с введением контрастного вещества в интратекальное пространство спинного мозга [7].

Результаты МР-ангиографии нашей выборки оказались неинформативны, что соответствует данным литературы: кровоизлияния при ИПС чаще всего проходящие и малообъемные, поэтому источники кровотока на МР-ангиограммах выявляются редко [7].

Исследование АСВП может быть полезно в определении уровня и степени поражения структур слухового анализатора, а также выявления предикторов хорошего эффекта установки кохлеарных имплантов [16]. Среди наших пациентов, которым было проведено исследование АСВП, у всех было выявлено поражение центрального и периферического звеньев слухового анализатора. Вестибулопатия — нередкий, но малодиагностируемый синдром при ИПС, который вносит дополнительный вклад в прогрессирование шаткости и неустойчивости, увеличивая риск падений. В литературе нарушение вестибулярных функций при ИПС изучено недостаточно, исследования представлены описаниями единичных случаев и небольших серий случаев. Например, S.Y. Lee и соавт. описывают серию из шести случаев ИПС: при проведении вестибулометрии у всех пациентов была выявлена двусторонняя вестибулопатия [18].

При исследовании ЦСЖ возможно выявление ксантохромии, легкой или умеренной гиперпротеинарии, эритроцитов, однако, учитывая преходящий характер кровотоков при ИПС, для выявления характерных изменений может потребоваться проведение повторных люмбальных пункций, что клинически нецелесообразно [8].

На сегодняшний день основным методом лечения ИПС является хирургический: в случае наличия опухоли — резекция, при выявлении дефектов ТМО — их закрытие (ушивание, пластика аутоканьями, синтетическими заплатками, коллагеновыми губками и др.) [3, 19]. Лишь у малой части пациентов после хирургического лечения наблюдается стабилизация состояния, в большинстве случаев выраженность симптоматики продолжает медленно нарастать. Вероятно, это объясняется наличием «точки невозврата» при накоплении определенного количества железа в структурах ЦНС, сохранением оксидативного стресса и прогрессированием нейродегенерации несмотря на ликвидацию причины заболевания [20]. В нашей серии случаев двоим пациентам было проведено хирургическое лечение, в случае пациентки № 1 после резекции опухоли отмечалось некоторое клиническое улучшение, длительность заболевания при этом составила 2 года, в случае № 7 после удаления сосудистой мальформации состояние пациента не изменилось, длительность заболевания на момент оперативного лечения — 7 лет. Это подчеркивает необходимость как можно более ранней диагностики ИПС и выявления причин, приводящих к его развитию.

Проводятся исследования эффективности и безопасности применения при ИПС хелатора ионов железа — деферипрона (основное применение — коррекция перегрузки железом в результате частых гемотрансфузий). Деферипрон является единственным препаратом из группы железосвязывающих

средств, проходящим через гематоэнцефалический барьер. Из побочных эффектов наиболее опасным является агранулоцитоз. Также могут возникать общая слабость, артралгии, желудочно-кишечные нарушения, повышение уровня печеночных ферментов, снижение уровня цинка [21]. В литературе описано ограниченное число случаев применения деферипрона при ИПС с противоречивыми результатами. В исследовании R.A. Kessler и соавт. деферипрон в дозе 30 мг/кг/день получали 38 пациентов: через 2 года от начала терапии по результатам МРТ у 50% пациентов отмечалось уменьшение отложения гемосидерина, при этом 88% пациентов отмечали некоторое клиническое улучшение [20]. P.H. Kuo и соавт. описывают наблюдение с уменьшением выраженности атаксии после 6 мес. применения деферипрона в дозе 15 мг/кг/день [22]. В серии случаев ($n = 10$) Y. Sammaráiee и соавт. при лечении деферипроном в дозе 30 мг/кг/день длительностью от 6 мес. до 5,5 года у 60% пациентов отмечалась стабилизация состояния, но на фоне лечения у 3 пациентов развился нейтропенический сепсис [21]. M. Levy описывает случай с лечением деферипроном в дозе 3 г/сут в течение 10 лет — по данным МРТ выявлена значительная редукция количества гемосидерина в мозжечке и стволе мозга, но на фоне нейровизуализационных изменений клинического улучшения не отмечалось [23]. Учитывая патофизиологию развития ИПС, отложение гемосидерина в субпиаальном пространстве скорее является результатом функционирования защитных механизмов, чем непосредственной причиной поражения структур ЦНС. Остается неясным, возможна ли оценка эффективности железосвязывающей терапии на основании оценки данных МРТ в динамике [3]. У пациентки № 6, несмотря на развившуюся нейтропению в начале лечения, после снижения суточной дозы деферипрона показатели крови стабилизировались. На фоне терапии значимой отрицательной динамики не наблюдалось. Прекращение хелатирующей терапии было обусловлено невозможностью дальнейшего приобретения препарата. В течение следующих 6 мес. после отмены деферипрона отмечалось прогрессирующее ухудшение в двигательной сфере (пациентка перестала ходить), снижение слуха. В дальнейшем к симптоматике присоединилась дисфагия, из-за нарастания выраженности спастического пареза пациентке требуется посторонняя помощь для принятия положения сидя. Помимо хирургического лечения и хелатирующей терапии, для повышения качества жизни пациентов требуется проведение адекватной симптоматической терапии и подбора программы нейрореабилитации. Для коррекции нарушений слуха могут применяться кохлеарные импланты, однако необходимо глубокое отоневрологическое исследование для установления уровня повреждения и прогнозирования эффективности данного лечения в каждом конкретном случае [16].

Заключение. ИПС является хроническим прогрессирующим заболеванием, с течением времени приводящим к выраженной инвалидизации.

С пациентами, страдающими ИПС, могут столкнуться не только неврологи, но и нейрохирурги, оториноларингологи. С развитием методов нейровизуализации ИПС распознается все чаще, что требует от клиницистов осведомленности о данном заболевании, понимания причин его развития и наиболее оптимальной тактики ведения пациентов. ИПС на доклинической стадии может стать случайной нейровизуализационной находкой — при направленном обследовании, выявлении и устранении этиологического фактора возможно предотвращение развития выраженной неврологической симптоматики. Для установления причины важно проведение МРТ-исследования как головного мозга, так и всех отделов позвоночника и спинного мозга. Также необходимо дальнейшее изучение методов лечения ИПС с целью редукции токсического влияния свободного железа на структуры ЦНС и уменьшения выраженности клинических проявлений заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wilson D., Chatterjee F., Farmer S.F., Rudge P., McCarron M.O., Cowley P., Werring D.J. Infratentorial superficial siderosis: Classification, diagnostic criteria, and rational investigation pathway. *Ann Neurol.* 2017;81(3):333–343. <https://doi.org/10.1002/ana.24850>
- Макотрова Т.А., Левин О.С., Араблинский А.В. Церебральная амилоидная ангиопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2014;114(6–2):87–93. [Makotrova T.A., Levin O.S., Arablinskii A.V. Cerebral amyloid angiopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (special issues) (Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova).* 2014;114(6–2):87–93. (In Russ.)]
- Kumar N. Superficial Siderosis: A Clinical Review. *Ann Neurol.* 2021;89(6):1068–1079. <https://doi.org/10.1002/ana.26083>
- Meshkat S., Ebrahimi P., Tafakhori A., Taghiloo A., Shafiee S., Salimi A., Aghamollai V. Idiopathic superficial siderosis of the central nervous system. *Cerebellum Ataxias.* 2021;8(1):9. <https://doi.org/10.1186/s40673-021-00133-5>
- Kumar N., Cohen-Gadol A.A., Wright R.A., Miller G.M., Piepgras D.G., Ahlskog J.E. Superficial siderosis. *Neurology.* 2006;66(8):1144–52. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000208510.76323.5b>
- Hempton C., Coche A., Duprez T., Demaerel P., Raftopoulos C., Boschi A. Optic Neuropathy Revealing Severe Superficial Siderosis in the Setting of Long-standing Low-grade Intracranial Neoplasm. *Neuroophthalmology.* 2021;46(3):171–177. <https://doi.org/10.1080/01658107.2021.1958870>
- Kumar N. Neuroimaging in superficial siderosis: an in-depth look. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(1):5–14. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1628>
- Ohira M., Takao M. Nationwide epidemiological survey of superficial hemosiderosis in Japan. *J Neurol Sci.* 2019;404:106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.07.019>
- Суслин А.С., Кремнева Е.И., Кротенкова И.А., Древал М.В., Коновалов Р.Н., Сергеева А.Н., и др. Случай поверхностного сидероза центральной нервной системы. *REJR.* 2018;8(4):242–247. [Suslin A.S., Kremneva E.I., Krotenkova I.A., Dreval M.V., Kononov R.N., Sergeeva A.N., et al. Superficial siderosis of the central nervous system: case report. *REJR.* 2018;8(4):242–247. (In Russ.)]. [doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-242-247](https://doi.org/10.21569/2222-7415-2018-8-4-242-247)
- Ключева Е.Г., Голдобин В.В., Тимонина О.И. Клинический случай идиопатического поверхностного сидероза центральной нервной системы. *Неврологический вестник.* 2015;47(2):77–81. [Klocheva E.G., Goldobin V.V., Timonina O.I. A clinical case of the idiopathic superficial siderosis of the central nervous system. *Neurological Bulletin (Neurologicheskii vestnik).* 2015;47(2):77–81. (In Russ.)].
- Попова Ю.Л., Волкова Л.И. Идиопатический поверхностный сидероз центральной нервной системы. *Уральский медицинский журнал.* 2015;10(133):64–65. [Popova Yu.L., Volkova L.I. Idiopathic superficial siderosis of the central nervous system. *Ural Medical Journal.* 2015;10(133):64–65. (In Russ.)].
- Artukarlan E., Matin F., Donnerstag F., Gärtner L., Lenarz T., Lesinski-Schiedat A. Cochlea implantation in patients with superficial hemosiderosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(9):4363–4370. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07198-2>
- Bonomo G., Cusin A., Rubiu E., Iess G., Bonomo R., Boncoraglio G.B. et al. Diagnostic approach, therapeutic strategies, and surgical indications in intradural thoracic disc herniation associated with CSF leak, intracranial hypotension, and CNS superficial siderosis. *Neurol Sci.* 2022;43(7):4167–4173. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06059-y>
- Kumar N. Superficial siderosis: associations and therapeutic implications. *Arch Neurol.* 2007;64(4):491–6. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.4.491>
- Kondziella D., Lindelof M., Haziri D., Larsen V.A., Kruse A. Diagnostic and therapeutic challenges in superficial CNS siderosis. *Dan Med J.* 2015;62(5):A5079.
- Yoo A., Jou J., Klopfenstein J.D., Kattah J.C. Focused Neuro-Otological Review of Superficial Siderosis of the Central Nervous System. *Front Neurol.* 2018;9:358. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00358>
- Sampaio L., Aires A., Garrett M.C., Pinto M. Superficial siderosis of the central nervous system. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015211957. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211957>
- Lee S.Y., Lee D.H., Bae Y.J., Song J.J., Kim J.S., Koo J.W. Bilateral Vestibulopathy in Superficial Siderosis. *Front Neurol.* 2018;9:422. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00422>
- Friedauer L., Rezny-Kasprzak B., Steinmetz H., du Mesnil de Rochemont R., Foerch C. Spinal dural leaks in patients with infratentorial superficial siderosis of the central nervous system — Refinement of a diagnostic algorithm. *Eur J Neurol.* 2022;29(4):1136–1144. <https://doi.org/10.1111/ene.14611>
- Kessler R.A., Li X., Schwartz K., Huang H., Mealy M.A., Levy M. Two-year observational study of deferiprone in superficial siderosis. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(3):187–192. <https://doi.org/10.1111/cns.12792>
- Sammaraiya Y., Banerjee G., Farmer S., Hylton B., Cowley P., Eleftheriou P., et al. Risks associated with oral deferiprone in the treatment of infratentorial superficial siderosis. *J Neurol.* 2020;267(1):239–243. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09577-6>
- Kuo P.H., Kuo S.H., Lo R.Y. Deferiprone Reduces Hemosiderin Deposition in Superficial Siderosis. *Can J Neurol Sci.* 2017;44(2):219–220. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.329>
- Levy M. Ten years of iron chelation in a patient with superficial siderosis. *Neurol Sci.* 2019;40(9):1947–1949. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03791-w>