

Издатель: ООО «МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО»

ISSN 2658-7947



Журнал включен в международную
базу данных Scopus

Журнал состоит в списке изданий
ВАК (справочная информация
об отечественных изданиях,
которые входят в международные
реферативные базы данных и
системы цитирования, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук)

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах,
несут рекламодатели.

Воспроизведение материалов,
содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

119021, г. Москва,
ул. Россолимо, д. 11, стр. 1
Телефон редакции:
+7 (903) 293-56-71

Зав. редакцией
И.Х. Измайлова

E-mail: rnj@medbook.ru
www.r-n-j.com

Подписано в печать 06.09.2022
Формат 60 × 88½.
Печать офсетная.
Печ.л. 6,50.
Усл. печ. л. 6,35.
Уч.-изд. л. 6,05.

Подписка через интернет:

Подписка на 2-е полугодие 2022 г.
Подписной индекс в объединенном
каталоге «Пресса России» 33358

Подписка на электронную
версию журнала: sales@elibrary.ru

ISSN 2658-7947 (print)
ISSN 2686-7192 (online)

Российский неврологический журнал.
2022. Том 27. № 4. 1–96.

Российский неврологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит один раз в два месяца

Основан в 1996 г.

4 • 2022

Том 27

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

Н.Н. ЯХНО – д-р мед. наук, проф., академик РАН (Москва, Россия)

В.А. ПАРФЕНОВ (зам. главного редактора) – д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Т.Е. ШМИДТ (ответственный секретарь) – канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия)

В.А. ГОЛУБЕВ – д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
В.Н. ГРИГОРЬЕВА – д-р мед. наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)
И.В. ДАМУЛИН – д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
С.К. ЕВТУШЕНКО – д-р мед. наук, профессор (Харьков, Украина)
С.Н. ИЛЛАРИОШКИН – д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)
В.А. КАРЛОВ – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
В.В. КРЫЛОВ – д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А.Н. КУЗНЕЦОВ – д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
О.С. ЛЕВИН – д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
И.В. ЛИТВИНЕНКО – д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
С.А. ЛИХАЧЕВ – д-р мед. наук, профессор (Минск, Республика Беларусь)
М.М. ОДИНАК – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)
М.А. ПИРАДОВ – д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А.А. СКОРОМЕЦ – д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
И.А. СТРОКОВ – канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

В.М. Алифирова (д-р мед. наук, профессор, Томск, Россия)
Э.И. Богданов (д-р мед. наук, профессор, Казань, Россия)
О.Н. Воскресенская (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
А.В. Густов (д-р мед. наук, профессор, Нижний Новгород, Россия)
Г.Ю. Евзиков (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
А.Ю. Емелин (д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия)
В.В. Захаров (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
О.Е. Зиновьева (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
А. Коршунов (д-р мед. наук, профессор, Висбаден, Германия)
С.В. Котов (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
М.В. Кротенкова (д-р мед. наук, Москва, Россия)
С.М. Кузнецова (д-р мед. наук, профессор, Киев, Украина)
А.А. Кулеш (д-р мед. наук, профессор, Пермь, Россия)
Д.Дж. Ланска (д-р мед. наук, Тома, Висконсин, США)
Д.М. Меркулова (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
Л.Б. Новикова (д-р мед. наук, профессор, Уфа, Россия)
А.С. Петрухин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
П.И. Пилипенко (д-р мед. наук, профессор, Новосибирск, Россия)
Г.Г. Торопина (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
А.И. Федин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
И. Фитце (д-р мед. наук, профессор, Берлин, Германия)
В.И. Шмырев (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

MEDICAL
INFORMATIONAL
AGENCY

ISSN 2658-7947



The journal included in the
international database Scopus

The journal is on the HAC
(Higher Attestation Commission)
list (supplemental information
about native editions, included
in international abstract databases
and citation systems that are meant
for publication of the basic scientific
results of inaugural dissertations,
candidate's and doctoral)

The advertisers are responsible for
the accuracy of the information
contained in advertisements.

Reproduction of materials
is allowed only with
the written permission
of the publisher.

Address of the Editorial Office:

119021, Moscow,
Rossolimo str., 11, p. 1
Phone: +7 (903) 293-56-71

Head of the editorial

I.H. Izmailova

**E-mail: rnj@medbook.ru
www.r-n-j.com**

ISSN 2658-7947 (print)
ISSN 2686-7192 (online)

Russian Neurological Journal
(Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)
2022. Vol. 27. № 4. 1–96.

Russian Neurological Journal

Bimonthly peer-reviewed scientific
and practical journal

4 • 2022

Volume 27

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief

N.N. YAKHNO – MD, PhS, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

V.A. PARFENOV (deputy chief editor) – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

T.E. SHMIDT (executive secretary) – MD, PhD (Moscow, Russia)

V.L. GOLUBEV – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

V.N. GRIGORYEVA – MD, PhD, DSc, prof. (Nizhny Novgorod, Russia)

I.V. DAMULIN – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

S.K. YEVTUSHENKO – MD, PhD, DSc, prof. (Kharkiv, Ukraine)

S.N. ILLARIOSHKIN – MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

V.A. KARLOV – MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Moscow, Russia)

V.V. KRYLOV – MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

A.N. KUZNETSOV – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

O.S. LEVIN – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

I.V. LITVINENKO – MD, PhD, prof. (Saint Petersburg, Russia)

S.A. LIKHACHEV – MD, PhD, DSc, prof. (Minsk, Belarus)

M.M. ODINAK – MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Saint Petersburg, Russia)

M.A. PIRADOV – MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

A.A. SKOROMETS – MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Saint Petersburg, Russia)

I.A. STROKOV – MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

V.M. Alifirova – MD, PhD, DSc, prof. (Tomsk, Russia)

E.I. Bogdanov – MD, PhD, DSc, prof. (Kazan, Russia)

O.N. Voskresenskaya – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

A.V. Gustov – MD, PhD, DSc, prof. (Nizhnij Novgorod, Russia)

G.Yu. Evzikov – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

A.Yu. Emelin – MD, PhD, DSc, prof. (Saint Petersburg, Russia)

V.V. Zakharov – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

O.E. Zinovieva – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

A. Korshunov – MD, PhD, DSc, prof. (Wiesbaden, Germany)

S.V. Kotov – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

M.V. Krotenkova – MD, PhD, DSc, (Moscow, Russia)

S.M. Kuznetsova – MD, PhD, DSc, prof. (Kiev, Ukraine)

A.A. Kulesh – MD, PhD, Prof. (Perm, Russia)

D.J. Lanska – MD, PhD, DSc (Tomah, Wisconsin, USA)

D.M. Merkulova – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

L.B. Novikova – MD, PhD, DSc, prof. (Ufa, Russia)

A.S. Petrukhin – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

P.I. Pilypenko – MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk, Russia)

G.G. Toropina – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

A.I. Fedin – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

I. Fietze – MD, PhD, DSc, prof. (Berlin, Germany)

V.I. Shmyrev – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А. О связи нейродегенеративных заболеваний с загрязнением воздуха взвешенными частицами

5

Дружинина Е.С., Мухамбеталиева И.Х., Заваденко Н.Н., Дружинин Д.С. Синдром верхней апертуры у взрослых и детей

16

ИССЛЕДОВАНИЯ

И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Белопасова А.В., Кулеш А.А., Мехряков С.А., Сыромьятникова Л.И., Чететкин А.О., Каршиева А.Р., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт на фоне легочных артериовенозных мальформаций

27

Власова И.А., Труфанов А.Г., Буряк А.Б., Кузнецова Е.В., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Оценка прогрессирования болезни Паркинсона с помощью магнитно-резонансной морфометрии

37

Бардаков С.Н., Полушин А.Ю., Царгуш В.А., Карлиер П., Емельянцева А.А., Лапин С.В., Мошникова А.Н., Скиба Я.Б., Бельских А.Н., Кулагин А.Д. Анти-MuSK-миастения как осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе

44

Скиба Я.Б., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С., Гончарова Е.В., Полушин А.Ю., Владовская М.Д., Кулагин А.Д. Частота возникновения и клинические характеристики головной боли при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у доноров костного мозга и пациентов с онкогематологическими заболеваниями

55

Нодель М.Р., Махмудова Г.Ж., Нийноя И.Н.В., Романов Д.В. Влияние аффективных и когнитивных нарушений на качество жизни у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона

62

Сальков В.Н., Шмелёва С.В., Левченкова В.Д., Миронов М.Б., Логачев Н.В. Особенности неврологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра

69

REVIEWS

Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Volkova O.A. On the relationship of neurodegenerative diseases with air pollution by particulate matter

5

Druzhinina E.S., Mukhambetalieva I.H., Zavadenko N.N., Druzhinin D.S. Thoracic outlet syndrome in the pediatric and adolescent populations

16

RESEARCHES

AND CLINICAL REPORTS

Belopasova A.V., Kulesh A.A., Mekhrykov S.A., Syromyatnikova L.I., Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Dobrynina L.A. Ischaemic stroke associated with pulmonary arteriovenous malformation

27

Vlasova I.A., Trufanov A.G., Buriak A.B., Kuznetsova E.V., Odinak M.M., Litvinenko I.V. Assessment of progression of Parkinson's disease using magnetic resonance morphometry

37

Bardakov S.N., Polushin A.Yu., Tsargush V.A., Carlier P., Emeliantsev A.A., Lapin S.V., Moshnikova A.N., Skiba I.B., Belskikh A.N., Kulagin A.D. Anti-MuSK myasthenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia

44

Skiba I.B., Sokolov A.Yu., Vaganova Yu.S., Goncharova E.V., Polushin A.Yu., Vladovskaya M.D., Kulagin A.D. Headache in bone marrow donors and oncohematological patients, who taking granulocyte colony-stimulating factor: incidence and clinical features

55

Nodel' M.R., Mahmudova G.Zh., Niinoja I.N.V., Romanov D.V. Impact of affective and cognitive impairments on quality of life in patients with early stages of Parkinson's disease

62

Salkov V.N., Shmeleva S.V., Levchenkova V.D., Mironov M.B., Logachev N.V. Features of neurological status in children with autism spectrum disorders

69

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Тимошина М.И., Тоболева М.А., Айвазян С.А., Осипова К.В., Сушко Л.М., Власова Е.О., Лукьянова Е.Г. Опыт организации кетогенной диеты у детей дошкольного возраста

75

Мамыкина С.А., Воскресенская О.Н., Шмидт Т.Е., Гринюк В.В. Двусторонний горизонтальный паралич взора как единственное проявление демиелинизации в центральной нервной системе

81

ЛЕКЦИЯ

Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Цервикальная диссекция в экстренной неврологии: алгоритмы диагностики и лечения

86

Pyryeva E.A., Safronova A.I., Timoshina M.I., Toboleva M.A., Aivazyan S.O., Osipova K.V., Sushko L.M., Vlasova E.O., Luk`yanova E.G. Experience in organizing a ketogenic diet in preschool children

Mamykina S.A., Voskresenskaya O.N., Shmidt T.E., Grinyuk V.V. Bilateral horizontal gaze palsy as the only manifestation of demyelination in the central nervous system

LECTURE

Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Cervical dissection in emergency neurology: diagnostic and treatment algorithms

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

О СВЯЗИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ ВОЗДУХА ВЗВЕШЕННЫМИ ЧАСТИЦАМИ**Колпакова А.Ф.¹, Шарипов Р.Н.^{1,2,3,4}, Волкова О.А.³**¹ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий», Новосибирск, Россия²АНООВО «Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия³ООО «БИОСОФТ.РУ», Новосибирск, Россия⁴ФГАОУВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия**Резюме**

Освещены современные представления о связи загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами (англ. *particulate matter (PM)*) с риском нейродегенеративных заболеваний (НДЗ). Используются материалы статей, индексируемых в базах PubMed и РИНЦ. Рассмотрены результаты кратковременного и длительного влияния PM на возникновение и прогрессирование НДЗ в зависимости от размера частиц, химического состава, возраста испытуемых. PM с аэродинамическим диаметром $\leq 2,5$ мкм признаны самыми опасными. Эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования подтвердили, что загрязнение воздуха PM, особенно содержащими металлы, является одним из факторов риска НДЗ. Обсуждаются гипотезы патогенеза наиболее распространенных НДЗ — болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. К сожалению, ни одна гипотеза не дает ясной характеристики роли PM в патогенезе НДЗ, в частности на молекулярно-генетическом уровне. Систематизированные научные данные, особенно в виде формализованных описаний, способствуют более глубокому пониманию патогенеза заболевания, могут быть использованы в практической медицине для оценки риска возникновения, ранней диагностики, прогноза и повышения эффективности лечения больных с НДЗ.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, взвешенные частицы, PM, факторы риска, нейродегенеративные заболевания, обзор

Для цитирования: Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А. О связи нейродегенеративных заболеваний с загрязнением воздуха взвешенными частицами. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):5–15. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-5-15

Для корреспонденции: Колпакова Алла Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования геоэкологических систем (совместно с ИВЭП СОРАН) ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий», Новосибирск; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана проектом ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий» № 0316-2018-0002.

Информация об авторахКолпакова А.Ф., <https://orcid.org/0000-0001-5544-2744>; e-mail: kolpakova44@mail.ruШарипов Р.Н., <https://orcid.org/0000-0003-2182-5493>; e-mail: shrus79@gmail.comВолкова О.А., <https://orcid.org/0000-0003-3357-3297>; e-mail: ov@bionet.nsc.ru**ON THE RELATIONSHIP OF NEURODERGENERATIVE DISEASES WITH AIR POLLUTION BY PARTICULATE MATTER****Kolpakova A.F.¹, Sharipov R.N.^{1,2,3,4}, Volkova O.A.³**¹Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk, Russia²Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia³Limited liability company BIOSOFT.RU, Novosibirsk, Russia⁴Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia**Abstract**

The review highlights the current understanding of the relationship between particulate matter (PM) in air pollution and the risk of neurodegenerative diseases (NDDs). For this purpose, materials from articles indexed in the PubMed and RSCI databases were used. The results of the short-term and long-term effects of PM on the occurrence and progression of NDDs depending on their size, chemical composition and age of the subjects are considered. PMs with an aerodynamic diameter of ≤ 2.5 microns are recognized as the most dangerous. Epidemiological, clinical and experimental studies have confirmed that air pollution with PM, especially those containing metals, is one of the risk factors for NDDs. Hypotheses of the pathogenesis of the most common NDDs, Alzheimer's and Parkinson's diseases, are discussed. Unfortunately, none of the hypotheses provides a clear description of the role of PMs in the pathogenesis of

NDDs, in particular, at the molecular or cellular level. Systematized scientific data, especially in the form of formalized descriptions, contribute to the understanding of the pathogenesis and can be used in practical medicine to assess the risk of occurrence, early diagnosis, prognosis and increase the effectiveness of treatment of patients with NDDs.

Key words: air pollution, particulate matter, PM, risk factors, neurodegenerative diseases, review

For citation: Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Volkova O.A. On the relationship of neurodegenerative diseases with air pollution by particulate matter. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):5–15. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-5-15

For correspondence: Kolpakova Alla Fedorovna — Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of the Laboratory for Modeling Geocological Systems (jointly with IWEP SORAN), Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk; e-mail: kolpakova44@mail.ru

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

Acknowledgements. This work was financially supported by the project No. 0316-2018-0002 of Federal Research Center for Information and Computational Technologies.

Information about authors

Kolpakova A.F., <https://orcid.org/0000-0001-5544-2744>; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Sharipov R.N., <https://orcid.org/0000-0003-2182-5493>; e-mail: shrus79@gmail.com

Volkova O.A., <https://orcid.org/0000-0003-3357-3297>; e-mail: ov@bionet.nsc.ru

Received 22.06.2021

Accepted 03.12.2021

Сокращения: Аβ — бета-амилоид; АФА — активные формы азота; АФК — активные формы кислорода; БА — болезнь Альцгеймера; БП — болезнь Паркинсона; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ДИ — доверительный интервал; мРНК — матричная (информационная) РНК; МРТ — магнитно-резонансная томография; НДЗ — нейродегенеративные заболевания; НИЗ — неинфекционные заболевания; ОС — окислительный стресс; ОР — относительный риск; ЦНС — центральная нервная система; AhR — рецептор ариловых углеводов; AP-1 — белок-активатор 1; АРОЕ — аполипопротеин Е; APP — белок-предшественник Аβ (А4); Вах — регулятор апоптоза; BioUML — Biological Universal Modeling Language, открытая программная платформа для поддержки исследований в области системной биологии и биоинформатики; Bcl-2 — регулятор апоптоза; BV-2 — линия трансформированных мышечных клеток микроглии; СОХ4 — циклооксигеназа-4; СурD — циклофилин D; D₂R — D₂-подобный рецептор; IL-1β — интерлейкин-1-бета; IL-6 — интерлейкин-6; МАРТ — тау-белок, ассоциированный с микротрубочками; NF-κB — ядерный фактор каппа-би; NO₂ — оксид азота (IV); NRF2 — ядерный фактор, подобный выделенному из эритроидных клеток-2; PANK2 — пантотенаткиназа; PARK1/SNCA — альфа-синуклеин; PARK2 — паркинсон 2, убиквитинлигаза E3, паркин; PARK6 — PINK1:PTEN-индуцированная предполагаемая киназа 1; PARK8/LRRK2 — киназа 2 с повторами, богатыми лейцином; PARK9/ATP13A2 — АТФаза, тип 13A2; PARK14/PLA2G6 — фосфолипаза А2, группа 6; PARK15/FBX07 — белок F-box 7; PARK17/VP35 — гомолог вакуолярного белка сортировки 35; PCNA — ядерный антиген пролиферирующих клеток; PM — particulate matter, взвешенные частицы; PM_{0,1} — взвешенные частицы диаметром менее 0,1 микрометра; PM_{2,5} — взвешенные частицы диаметром менее 2,5 микрометра; PM₁₀ — взвешенные частицы диаметром менее

10 микрометров; PRNP — нормальный прионный белок человека; PSEN1 — пресенилин 1; PSEN2 — пресенилин 2; SH-SY5Y — линия нейробластов человека; SIRT3 — NAD-зависимая деацетилаза сиртуин-3; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; TRPM2 — член 2-го семейства каналов с транзиторным рецепторным потенциалом.

Несмотря на постепенное внедрение в оборот «зеленых» технологий, во всем мире отмечается увеличение загрязнения окружающей среды, что приводит к ухудшению здоровья населения, в частности, выражаясь в росте нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), что особенно заметно на фоне неуклонного старения населения планеты. Рост НДЗ является важной проблемой общественного здравоохранения, а также негативно влияет на экономическую, социальную и политическую сферы [1]. Более 90% населения планеты подвергается воздействию загрязненного воздуха, при этом уровень загрязнений превышает допустимый, декларируемый руководством по качеству воздуха Всемирной организации здравоохранения. Страны с низким и средним уровнем дохода характеризуются высоким уровнем загрязнения как внутри помещений, так и на открытом воздухе. Анализ исследований, проведенных в различных частях земного шара, показал, что воздействие загрязняющих воздух веществ, в частности PM, является одним из ведущих факторов риска развития неинфекционных заболеваний (НИЗ) у взрослых, что создает значительную угрозу здоровью нынешнего и будущих поколений [2].

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой деменции и занимает первое место в данной группе заболеваний. Например, расчетное число пациентов с БА в США составило 6,2 млн в 2020 г. БА занимает шестое место среди основных причин смертности в США и пятое среди жителей 65 лет и старше [3]. Около 95% всех случаев

заболевания БА относятся к спорадическим формам, которые развиваются после 65 лет [4]. Второе место по количеству случаев среди НДЗ после БА принадлежит болезни Паркинсона (БП). К сожалению, четкого учета случаев НДЗ во всем мире до настоящего времени нет, что косвенно подтверждается достаточно большим разбросом эпидемиологических данных в различных странах и регионах [5]. Согласно данным мировой статистики заболеваемости БП, на 1000 населения приходится 1–2 случая, причем наиболее часто в старших возрастных группах [6]. В результате анализа данных литературы за период 2005–2015 гг., проведенного В.В. Раздорской и соавт., установлено, что показатель распространенности БП в России по данным сквозных исследований находился на уровне показателей западных стран. Степень распространенности БП по обращаемости была в 2–3 раза меньше таковой, выявленной в сплошных исследованиях, как собственных, так и зарубежных. Средний показатель заболеваемости БП в России составил 14,9 на 100 000 населения, что соответствует таковому в мире (заболеваемость БП за год варьировала от 12 в Великобритании до 49 на 100 000 населения во Франции) [7, 8].

Анализ эпидемиологических и экспериментальных исследований показал, что загрязнение воздуха мелкими взвешенными частицами (англ. particulate matter (PM)) является одним из негативных факторов окружающей среды, потенциально участвующих в патогенезе многих НИЗ, в том числе НДЗ [9–11]. Особенно опасны для здоровья человека PM величиной $\leq 2,5$ мкм (PM_{2,5}), которые могут достигать бронхиол и альвеол, и ультрамелкодисперсные частицы с размером частиц 0,1–0,001 мкм (PM_{0,1}), которые включают в себя и наночастицы (< 100 нм). Обладая малой массой, PM_{0,1} имеют большую эффективную площадь поверхности, депонируются в альвеолах, могут ускользать от мукоцилиарного клиренса и макрофагов, проникают в кровоток и могут попасть в любую ткань организма человека. Ультрамелкие PM могут практически постоянно находиться в атмосфере в броуновском движении [12, 13].

По происхождению и составу различают: а) неорганическую пыль, состоящую из частиц минералов и металлов; б) органическую пыль; в) смешанную пыль, состоящую из смеси неорганических и органических частиц. Химический состав PM зависит от многочисленных факторов: географических, метеорологических, особенностей источников их происхождения, взаимодействия в атмосфере. Установлено, что PM_{2,5} и PM_{0,1} дорожно-транспортного происхождения содержат больше тяжелых металлов, чем промышленные. Кроме того, в воздухе происходит формирование вторичных частиц в результате химических реакций с газообразными загрязняющими веществами, которые в свою очередь являются продуктом происходящей в атмосфере трансформации окислов азота и серы либо выбрасываются автотранспортом и промышленностью. Вторичные частицы, в основном, содержатся в мелкодисперсных PM [14, 15].

В ходе исследований показано, что PM влияют на процессы, происходящие в клетках человека. Так, L. Liu и соавт. исследовали 53 здоровых некурящих добровольцев (средний возраст 28 лет), которые подвергались воздействию высоких концентраций PM разной величины и с содержанием различных металлов (серебра, алюминия, бария, меди, железа, калия, лития, никеля, олова и/или ванадия) в течение ≥ 2 нед. С использованием модели смешанной регрессии для анализа ассоциаций с учетом размера PM и массовой концентрации металлических составляющих показано, что эти составляющие могут влиять на уровни биомаркеров, связанных с системным воспалением, окислительным стрессом (ОС) и нарушениями функций центральной нервной системы (ЦНС) [16].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что загрязнение воздуха PM_{2,5} является фактором риска развития НДЗ и нарушений развития нервной системы [9, 10, 17]. Так, P. Fu и соавт. в результате систематического и метаанализа литературных данных, охватывающих 26 стран на всех континентах, кроме Антарктиды, установили, что долгосрочное воздействие PM_{2,5} было связано с повышенным относительным риском (ОР) развития деменции (ОР 1,16, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,26), БА (3,26, 95% 0,84–12,74), расстройств аутистического спектра (1,68, 95% ДИ 1,20–2,34) и БП (1,34, 95% ДИ 1,04–1,73) [11]. Анализ литературных данных подтвердил, что воздействие PM_{2,5} положительно связано с высоким риском развития всех видов деменции [18].

J.C. Chen и соавт. провели проспективное исследование с участием 1403 женщин пожилого возраста без деменции, включенных в Women's Health Initiative Memory Study. Структурные МРТ-исследования головного мозга показали, что у пожилых женщин, подвергавшихся воздействию высоких концентраций PM_{2,5}, выявлено существенное уменьшение объема белого вещества по сравнению с контролем, а наиболее выраженные изменения присутствовали в лобных и височных долях и мозолистом теле [19].

В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, США) с использованием МРТ мозга у 1753 участников установлено, что долгосрочные воздействия высоких концентраций PM_{2,5} и PM₁₀ ассоциированы с уменьшением объема серого вещества в целом, а не с маркерами цереброваскулярных заболеваний [20].

Анализ результатов регрессионного моделирования с использованием изображений мозга и данных о загрязнении воздуха из британского биобанка выявил положительную связь воздействия высоких концентраций PM_{2,5} с уменьшением объема левой части гиппокампа у взрослых жителей Великобритании [21]. Также установлена отрицательная ассоциация между воздействием PM_{2,5}, PM_{2,5}–10, PM₁₀ и объемом таламуса, нарушением когнитивных способностей. При этом у пожилых людей, особенно с низким уровнем образования, объем таламуса

оказался более уязвимым к неблагоприятным эффектам PM_{2,5}–10 и PM₁₀ [22].

Известно, что PM_{2,5} из загрязненного воздуха могут поступать в организм человека не только через органы дыхания. Обонятельный нерв — это еще один путь проникновения частиц PM_{2,5} в мозг [10, 23]. PM_{2,5} могут попадать и в желудочно-кишечный тракт, вызывая дисбаланс в микробиоте кишечника [24], что способствует воспалению и неврологическим повреждениям. Обусловленное воздействием PM_{2,5} периферическое и системное воспаление достигает ЦНС благодаря нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [25, 23]. W.G. Kreyling и соавт. (2016) отметили, что в ряде случаев назальный эпителий играет ведущую роль в транспорте PM напрямую из атмосферного воздуха в мозг [26].

В результате исследований на грызунах с использованием сконструированных наночастиц, богатых металлами, доказано их накопление в головном мозге, что способствует развитию нарушений в ЦНС. Исследователи зафиксировали статистически значимое увеличение сигнала МРТ в обонятельной луковице и обонятельном эпителии, а также сделали вывод о существенном вкладе аксонального транспорта в транспорт наночастиц в головной мозг как из носовой полости, так и из сосудистого русла [10, 27].

В когортном проспективном исследовании с участием жителей Онтарио канадского происхождения, S.D. Pango и соавт. выявили взаимосвязь между длительным воздействием PM_{2,5} и возникновением не только деменции, но и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы считают, что связь между загрязнением воздуха PM и деменцией опосредована сердечно-сосудистыми заболеваниями [28].

М.А. Kioumourtzoglou и соавт. установили существенную взаимосвязь между длительностью воздействия PM_{2,5} и временем до первой госпитализации с НДЗ у пожилого населения в 50 городах северо-востока США (1999–2010 гг.) (ОР 1,08, 95% ДИ 1,05–1,11 для всех видов деменции; ОР 1,15, 95% ДИ: 1,11–1,19 для БА и 1,08, 95% ДИ 1,04–1,12 для БП) [29]. Кратковременное воздействие загрязнения воздуха PM_{2,5} повышает риск обострения БП и может вызывать прогрессирование НДЗ у пожилых пациентов [30].

Существуют противоречивые данные о связи загрязнения воздуха PM с риском возникновения НДЗ. Так, R. Cliff и соавт. показали, что кратковременное воздействие PM из дизельных выхлопов не оказывает существенного влияния на системные маркеры или биомаркеры НДЗ в ЦНС здоровых взрослых лиц [31]. В другом контролируемом исследовании проведен поиск ассоциации загрязнения воздуха PM₁₀ и PM_{2,5}, уровень воздействия которых был предсказан на основе стандартизованных регрессионных моделей из европейского проекта ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects project). Всего в исследование были включены 1290 субъектов

(436 случаев и 854 контроля). Достоверной связи между 16-летним воздействием загрязнения воздуха PM и развитием БП в Нидерландах выявить не удалось [32]. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, роль загрязнения воздуха PM в патогенезе НДЗ остается не совсем ясной.

Механизм действия PM. Установлено, что ОС при действии PM является центральной ступенью провоспалительной реакции, а активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА) могут быть триггерами высвобождения цитокинов из тканей через транскрипционные факторы NF-κB (ядерный фактор каппа-би), AP-1 (белок-активатор 1), NRF2 (ядерный фактор, подобный выделенному из эритроидных клеток-2) и AhR (рецептор ариловых углеводов) [33, 34].

S. Najroug и соавт. оценили влияние субхронического воздействия PM на ткани головного мозга крыс. Воздействие PM было ассоциировано с нарушением пространственной памяти ($p < 0,001$) и долговременной потенции гиппокампа ($p < 0,001$), за которым следовало нарушение целостности ГЭБ ($p < 0,001$), усиление отека мозга ($p < 0,001$), экспрессия провоспалительных цитокинов ($p < 0,001$) и ОС ($p < 0,001$) в тканях головного мозга [35]. В исследованиях В. Li и соавт. выявлено, что воздействие PM_{2,5} повышает экспрессию циклооксигеназы-2 в первичных культивируемых нейронах гиппокампа, увеличивает амплитуду возбуждающих постсинаптических потенциалов в срезах мозга гиппокампа и усиливает синаптическую передачу через путь АФК–NF-κB. Результаты этой работы могут послужить молекулярным базисом для определения потенциальных биомаркеров и разработки специфических методов предупреждения негативного воздействия PM на ЦНС человека [36].

X. Chen и соавт. в исследовании на мышах NRF2^{-/-} обнаружили, что дефицит этого белка, известного защитника от химически индуцированного ОС и хранителя клеточного окислительно-восстановительного баланса, усугубляет повреждение обонятельной луковицы, вызванное PM_{2,5}. У данных мышей был отмечен более низкий уровень антиоксидантных ферментов, больший уровень ОС, активации микроглии, NF-κB, воспаления по сравнению с таковыми параметрами у мышей контрольной группы. Дополнительно эксперимент с воздействием PM_{2,5} на микроглиальные клетки линии BV-2, обработанные ингибитором NRF2, показал значительное снижение их жизнеспособности, увеличение образования внутриклеточных АФК и уровня фосфорилирования NF-κB. По мнению авторов, NRF2-опосредованная защита от ОС может способствовать разработке новых стратегий профилактики и лечения НДЗ, вызванных загрязнением воздуха [37].

Fagundes и соавт. изучили влияние различных концентраций PM_{2,5} на обонятельные луковицы, кору головного мозга, стриатум, гиппокамп и мозжечок крыс, а также попытались выявить механизмы, лежащие в основе их нейротоксичности, путем

оценки параметров ОС *in vitro*. Полученные результаты позволили сделать заключение, что мозжечок и гиппокамп, вероятно, более подвержены воздействию РМ2,5, о чем свидетельствовали повышенный уровень ОС и истощение каталаз [38].

В обзоре В.Р. Коваленко отмечено, что именно прогрессирующая дегенерация дофамин-продуцирующих пигментных нейронов в компактной части черной субстанции среднего мозга и формирование в гибнущих клетках α -синуклеин-позитивных телец Леви является основным морфологическим субстратом БП. Этот процесс сопровождается хронической дисфункцией дофаминергических путей, снижением уровня дофамина в эффекторных зонах мозга, нарушением баланса тормозных и активирующих взаимодействий между подкорковыми структурами головного мозга [39].

В эксперименте на крысах M.D. Andrade-Oliva и соавт. установили, что острое воздействие (в течение трех дней) РМ2,5 снижало плотность дофаминовых D_2 -подобных рецепторов (D_2R) в стриатуме, не влияя на эффективность передачи сигналов, тогда как субхроническое воздействие (15–18 дней) не влияло на плотность D_2R , но уменьшало эффективность передачи сигналов. При этом как острое, так и субхроническое воздействие РМ2,5 вызывало реактивный глиоз в стриатуме. На основании указанных результатов авторы заключили, что воздействие РМ2,5 повышает активность астроцитов и изменяет дофаминергическую трансмиссию в стриатуме [40].

В результате анализа литературных данных L. Wang и соавт. пришли к заключению, что хроническое воздействие РМ2,5 вызывает предрасположенность к возникновению БА у повзрослевших детей, а также способствует накоплению с возрастом повреждений головного мозга и последующему развитию деменции. Так, например, воздействие РМ2,5 усиливает накопление β -амилоида ($A\beta$), гиперфосфорилирование τ -белка; митохондриальную дисфункцию и митохондриальную генерацию АФК в ЦНС. Кроме того, воздействие РМ2,5 приводит к развитию БА-ассоциированных патологий головного мозга с вовлечением множества клеточных путей, включая синаптический дефицит, нарушение роста и гибель нейронов, активацию микроглии и генерацию нейротоксических провоспалительных медиаторов, таких как $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-6$; нарушение ГЭБ, что способствует развитию НДЗ. Документированные данные свидетельствуют о критическом участии ОС и активации транзитного рецепторного потенциала канала меластатина 2 (TRPM2) в различных клеточных эффектах, вызванных РМ2,5, в патогенезе БА [41].

В экспериментах с использованием клеток SH-SY5Y в качестве моделей нейрональной функции H. Wei и соавт. выявили, что РМ2,5 и их различные экстракты по-разному вызывают нарушение клеточного цикла, апоптоз клеток и ингибирование пролиферации в нейрональных клетках. Эти эффекты механически связаны друг с другом и ОС, что позволило авторам предположить, что РМ2,5 и токсичные

соединения, адсорбированные на частицах, могут вызывать различные типы повреждений головного мозга. Кроме того, было показано, что РМ2,5 и их органические экстракты усиливают глобальное и геноспецифическое гидроксиметилирование ДНК нейрональных генов, опосредованное ОС, что впоследствии препятствует экспрессии их матричной РНК (мРНК). Нарушения в развитии нейронов характеризовались уменьшением длины аксонов и снижением экспрессии мРНК нейрональных и синаптических маркеров [42].

В исследованиях B.R. Wang и соавт. обнаружено, что воздействие РМ2,5 увеличивало уровень АФК в микроглии, стимулированной олигомерным $A\beta$, усугубляло повреждение нейронов и воспаление в совместных культурах нейронов и микроглии за счет увеличения продукции $IL-1\beta$ в модели БА *in vitro*. При этом установлено, что ингибирование инфламмосомы NLRP3, которая способствует созреванию и секреции провоспалительных цитокинов $IL-1\beta$ и $IL-18$, предотвращало повреждение и воспаление нейронов, вызванное РМ2,5 [43]. Полученные данные подтверждают информацию, что инфламмосома может быть полезной терапевтической мишенью для уменьшения негативного воздействия РМ2,5 на организм человека, в том числе и при БА.

В настоящее время полиморфизмы некоторых генов, связанных с воспалением, известны как предполагаемые дифференциальные факторы риска развития НДЗ с формированием аномальных белковых агрегатов. Известно, что большинство случаев НДЗ являются спорадическими, хотя генетические модуляторы помогают предвидеть или регулировать фенотип конкретных заболеваний, как, например, АРОЕ (аполипопротеин Е) при БА и полиморфизм кодона 129 PRNP при болезни Крейтцфельда–Якоба. При этом среди АРОЕ наблюдается противоположный эффект: АРОЕ- $\epsilon 4$ увеличивает риск позднего начала БА, тогда как повышенный АРОЕ- $\epsilon 2$ защищает от развития заболевания. Часть случаев НДЗ носит семейный характер в силу мутаций ряда генов:

- 1) APP (белок-предшественник $A\beta$ (A4)), PSEN1 (пресенилин 1), PSEN2 (пресенилин 2) ассоциированы с БА;
- 2) PARK1/SNCA (α -синуклеин), PARK2 (белок паркинсон 2, убиквитинлигаза E3, паркин), PARK6 (PINK1:PTEN-индуцированная предполагаемая киназа 1), PARK7 (DJ1), PARK8/LRRK2 (киназа 2 с повторами, богатыми лейцином), PARK9/ATP13A2 (АТФаза, тип 13A2), PARK14/PLA2G6 (фосфолипаза A2, группа 6), PARK15/FBX07 (белок F-box 7), PARK17/VP35 (гомолог вакуолярного белка сортировки 35) и PANK2 (пантотенаткиназа) ассоциированы с БП;
- 3) MAPT (τ -белок, ассоциированный с микротрубочками) ассоциирован с таупатиями;
- 4) PRNP (прионный белок) ассоциирован с болезнью Крейтцфельда–Якоба [44].

E.R. Kulick и соавт. с использованием модели со смешанными эффектами оценили существование

взаимосвязи между маркерами загрязнения окружающего воздуха (NO_2 , $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10}) и темпами снижения когнитивных функций на выборке из 4821 участника в течение шести лет. Авторы показали, что снижение когнитивных функций происходило быстрее у тех испытуемых, которые подвергались воздействию более высоких концентраций загрязнителей, причем эта зависимость была более выражена у носителей аллеля $\text{APOE-}\epsilon 4$ ($p < 0,001$), а также у белых неиспаноязычных участников [45].

В обзоре И.В. Литвиненко и соавт. обращено внимание на тот факт, что изоформа $\epsilon 4$ белка ApoE в отличие от других изоформ не может предупреждать агрегацию $\text{A}\beta$, что повышает риск развития БА. Для лиц в возрасте 60–69 лет гомозиготное носительство $\text{APOE-}\epsilon 4$ повышает риск развития БА в 35 раз, а у гетерозигот $\text{APOE-}\epsilon 3/\text{APOE-}\epsilon 4$ — в 4,2 раза [46].

К настоящему времени накоплено достаточно много доказательств того, что воздействие $\text{PM}_{2,5}$ из загрязненного воздуха ассоциировано с нарушением когнитивных функций в любом возрасте и с повышенным риском развития БА и других видов деменций в пожилом [47]. В результате исследования BREATHE (BRain dEvelopment and Air polluTion ultrafine particles in scHool childrEn), в котором приняли участие 186 школьников Барселоны (Испания) в возрасте от 8 до 12 лет, сделано заключение, что пренатальное воздействие повышенных концентраций $\text{PM}_{2,5}$ ассоциировано с выявленным у этих детей уменьшением объема мозолистого тела, что в свою очередь может вызывать когнитивные расстройства [48].

J. Sunyer и соавт. показали, что, несмотря на небольшое число публикаций о пренатальных эффектах $\text{PM}_{2,5}$, они позволяют сделать заключение о том, что данное воздействие может привести к серьезным последствиям. В частности, на внутриутробном этапе это может привести к повреждению структуры мозга ребенка в силу важности данного этапа для закладки фундамента, в то время как аналогичное воздействие в детстве не было связано с какими-либо структурными изменениями, которые нарушали бы развитие головного мозга [49].

В экспериментах С. Klocke и соавт. беременные мыши подвергались воздействию $\text{PM}_{2,5}$ и $\text{PM}_{0,1}$ в эмбриональные периоды развития мозга у мышей, эквивалентные человеческим I и II триместрам. В постнатальные дни 11–15 были обнаружены следующие изменения ЦНС: вентрикуломегалия, уменьшение площади гиппокампа, а также ряд серьезных изменений мозолистого тела у обоих полов (увеличение площади, гипермиелинизация его области, увеличение активации и снижение общего количества его микроглии). Повышенное отложение железа — критического компонента процесса миелинизации — было выявлено в мозолистом теле у самок, но не у самцов. Эти результаты ясно показали высокую уязвимость формирующегося головного мозга к загрязнению воздуха PM на внутриутробной стадии развития [50].

Воздействие на мышей разными дозами $\text{PM}_{2,5}$ во время беременности вызывало разрывы

митохондриальных крист в нейронах коры головного мозга, изменение характеристик аутофагии, значительное увеличение количества положительных клеток по метке 3'-гидроксильных концов в двуцепочечных разрывах ДНК, характерных для апоптоза, а также повышенные уровни активированных каспаз (эффektorной каспазы-3 и инициаторных каспаз-8 и -9) наряду со снижением ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), регулятора апоптоза Bcl-2 и отношения Bcl-2 к Bax. Считается, что низкое отношение Bcl-2/Bax может обуславливать развитие апоптоза, в то время как при высоких показателях может отмечаться устойчивость клеток к апоптотическим стимулам. Эксперименты на крысах с применением тестов «открытое поле» и подвешивания за хвост показали, что воздействие высоких доз $\text{PM}_{2,5}$ привело к уменьшению спонтанной активности, что свидетельствует о тревоге, депрессии и социальных поведенческих изменениях [51].

В аналогичном исследовании X. Zheng и соавт. (2019) выявили, что гестационное воздействие $\text{PM}_{2,5}$ на мышей сопровождалось увеличением уровней как мРНК, так и белков, участвующих в апоптозе, и было дозозависимо связано с повышенной секрецией воспалительных белков, включая NF- κ B, TNF- α и IL-1 β . В совокупности эти результаты предполагают, что гестационное воздействие $\text{PM}_{2,5}$ приводит к дисфункции пространственной памяти и нарушениям развития нервной системы, опосредованным активацией апоптоза и воспаления [52].

J.A. Kulas и соавт. подтвердили гипотезу о том, что внутриутробное воздействие $\text{PM}_{2,5}$ имеет долгосрочные последствия, которые могут повлиять на развитие мозга и иммунной системы у крыс. В частности, они обнаружили нарушение пространственной памяти у взрослых животных, повышенный уровень циклооксигеназы-2, аргиназы 1 и синаптофизина, а также многочисленных провоспалительных цитокинов как в головном мозге, так и в селезенке, что свидетельствует о воспалительных изменениях [53].

У молодых жителей Мехико, постоянно подвергающихся воздействию высоких концентраций $\text{PM}_{2,5}$, наблюдаются системное, мозговое и интраклеточное воспаление, нарушение ГЭБ, дефицит внимания и кратковременной памяти, гиперинтенсивность префронтального белого вещества на МРТ, повреждение эпителиального и эндотелиального барьеров и плотных клеточных контактов по аутоиммунному пути, а также признаки БА и БП (гиперфосфорилирование τ -белка с формированием преклубков, бляшки β -амилоида 1–42 ($\text{A}\beta 42$), а также его низкий уровень в спинномозговой жидкости, накопление неправильно свернутого α -синуклеина) [54].

Тот же коллектив авторов, используя трансмиссионную электронную микроскопию, выявил накопленные $\text{PM}_{2,5}$, производных горения богатых железом веществ в эпителии слизистой оболочки носа, нейронах, глие, сосудистом сплетении желудочков мозга, спинномозговой жидкости и нейроваскулярных

единицах у молодых жителей промышленных регионов Мехико. Авторы выявили взаимосвязь накопления с развитием патологий аксонов, дендритов, митохондрий, эндоплазматического ретикулума и контактов между этими органеллами, что в конечном итоге приводит к накоплению и агрегации белков с аномальной укладкой, нарушениям передачи сигналов в путях, регулирующих эффекты инсулина, развитие апоптоза, гомеостаза кальция, аутофагию и эпигенетические изменения, что потенциально может привести к формированию БА [55].

Диффузное нейровоспаление, повреждение нейроваскулярных единиц и аутоиммунная реакция на компоненты нервной системы являются крайне тревожными находками у детей, хронически подвергающихся воздействию концентраций РМ, превышающих действующие стандарты, и потенциально являются факторами риска развития НДЗ в дальнейшей жизни. Внутриутробное воздействие РМ не только приводит к нарушениям развития нервной системы и поведения, но также может предрасполагать потомство к НДЗ в более позднем возрасте. В свете данных результатов разработка и внедрение ранних нейротропных мер и междисциплинарных профилактических мероприятий является важной задачей в деле предупреждения развития БА у молодежи и взрослых [54, 55]. Как минимум исключение действия РМ во время беременности можно рассматривать в качестве меры профилактики НДЗ [49].

Анализ литературы показал, что нарушение функций митохондрий является постоянным предшественником развития НДЗ. Это заключение базируется на результатах множества экспериментальных исследований от клеточных модельных систем *in vitro* и геномных анализов на животных моделях до патоморфологического исследования головного мозга человека [56]. Y. Wang и соавт. изучили механизм повреждения митохондрий в клетках SH-SY5Y при воздействии различных концентраций РМ_{2,5}. На данных клетках показано, что РМ_{2,5} вызывает рост уровня АФК и окислительный стресс, увеличение проницаемости мембраны и набухание митохондрий, снижение уровня АТФ, потенциала митохондриальной мембраны и количества копий митохондриальной ДНК. РМ_{2,5} также значительно усилили экспрессию генов деления/слияния митохондрий (*Dtp1* и *Opa1*) и повлияли на экспрессию генов *CypD*, *SIRT3* и *COX4*. Помимо этого, отмечено повышение уровня Ca^{2+} и β -амилоида А β 42, ингибирование активности митохондриальной супероксиддисмутазы *SOD2*, снижение уровня восстановленного глутатиона и повышение содержания малонового диальдегида. На основании данных результатов авторы заключили, что митохондриальная дисфункция и ОС являются потенциальными механизмами, лежащими в основе повреждения нервных клеток головного мозга, вызванного РМ_{2,5}, и способствуют возникновению НДЗ [57].

R. Gao и соавт. в экспериментах на мышах выявили потенциальные механизмы когнитивных нарушений и нейродегенерации, связанные с изменениями

структуры и функции митохондрий, развивающихся как ответ на попадание РМ_{2,5} с воздухом. По данным авторов, РМ_{2,5} вызывают рост АФК, а также снижение выработки АТФ, нарушая работу цикла трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование, вызывая, таким образом, гипофосфорилирование τ -белка в кортикальных слоях мозга мышей среднего возраста. Отмена негативного воздействия РМ_{2,5} позволила частично восстановить нарушенные процессы, и этот факт добавляет оптимизма разработчикам мер противодействия загрязнению окружающей среды и медицинским работникам [58].

Вышеприведенные факты находят свое соответствие с рядом современных теорий и гипотез о патогенезе НДЗ.

Доминирующей теорией развития БА является «амилоидная гипотеза», согласно которой гиперпродукция одной из форм А β — А β 42 — приводит к потере синаптических контактов нейронов в ряде отделов головного мозга (гиппокампе, коре и субкортикальных областях). Сам по себе белок А β обладает, скорее, нейротропными свойствами и в норме не приводит к нарушениям. Однако если количество А β становится больше необходимого, то запускается каскад патологических событий, приводящих к деменции. Уровень А β в головном мозге определяется балансом между его продукцией и клиренсом. После открытия глимфатической системы головного мозга, все чаще обсуждается роль дефекта механизмов клиренса β -амилоида, а не его гиперпродукция [59, 46].

В основе следующей, « τ -гипотезы» развития БА, лежат нарушения метаболизма τ -белка, ассоциированного с микротрубочками, приводящие к его накоплению и агрегации, что нарушает аксональный транспорт и вызывает развитие НДЗ. Нарушение кальциевого сигналинга в нейронах является основой «кальциевой гипотезы» развития БА: накопление кальция в цитоплазме нейронов приводит к их повышенной уязвимости перед эксайтотоксичностью [59].

Еще одна гипотеза — «воспаление-старение», или иммунологическая — связывает нарушения функций иммунной системы при старении организма с развитием БА, например слабовыраженное хроническое воспаление в сочетании с ОС, вызываемым дисфункцией митохондрий. По данным иммунологической теории в патогенезе БА ведущую роль играют нейроиммунные взаимодействия, в результате которых развивается воспаление, приводящее к гибели нейронов и потере синапсов. Развитие НДЗ сопровождается изменением синтеза таких сигнальных молекул, как β -амилоид А β 42, τ -белка, α -синуклеина, не только в головном мозге, мало доступном для детального исследования при жизни пациента, но и в других тканях — лимфоцитах крови и спинномозговой жидкости. Предполагается, что для диагностики БА важную роль могут играть и различные периферические ткани, участвующие в нейроиммуноэндокринной регуляции. Дальнейшее развитие иммунологической теории патогенеза НДЗ обуславливает возможность усовершенствовать существующую диагностику,

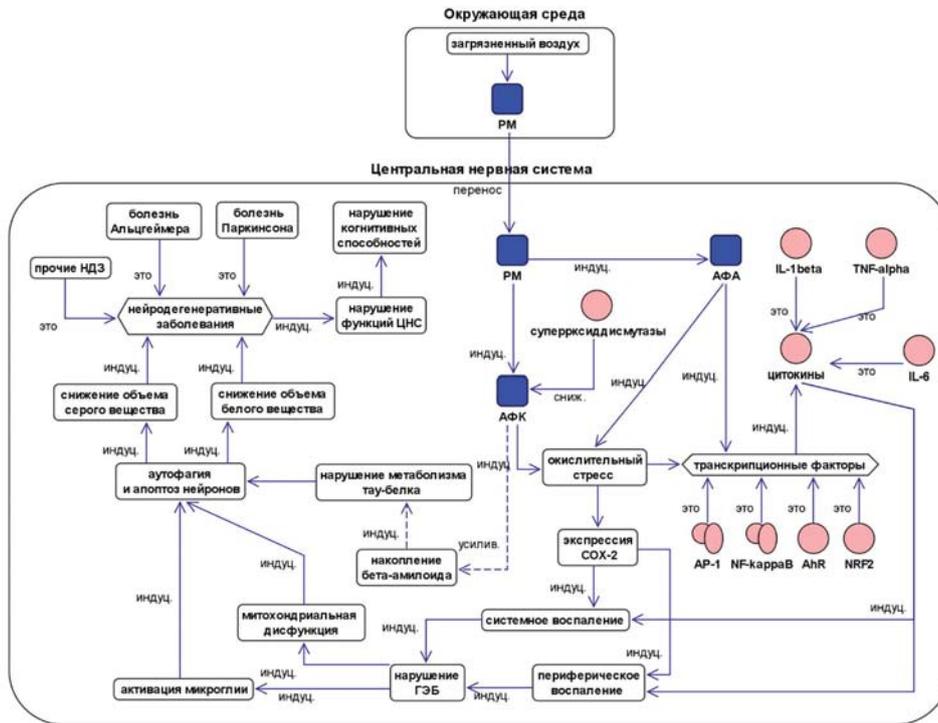


Рис. 1. Влияние взвешенных частиц (PM) на развитие нейродегенеративных заболеваний. Формализованное описание, платформа BioUML

Примечание: индуц. — индуцирует; сниж. — снижает; усилив. — усиливает; АФА — активные формы азота; АФК — активные формы кислорода; AhR — рецептор ароматических углеводородов; AP-1 — активирующий белок-1; NF-кappaB — ядерный фактор каппа-би; NRF2 — ядерный фактор-2, подобный выделенному из эритроидных клеток-2; IL-1β — интерлейкин-1-бета; IL-6 — интерлейкин-6; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; пунктир — не прямое воздействие

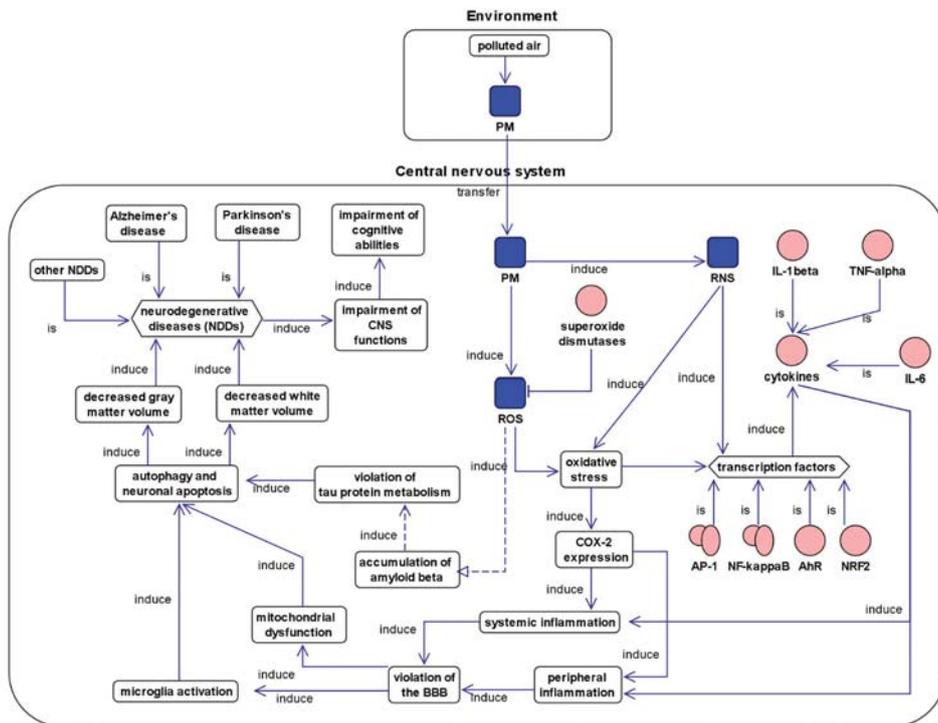


Fig. 1. Influence of particulate matter (PM) on the development of neurodegenerative diseases. Formalized description, BioUML platform

Note: AhR — aryl hydrocarbon receptor; AP-1 — activating protein-1; BBB — blood-brain barrier; CNS — central nervous system; IL-1β — interleukin-1beta; IL-6 — interleukin-6; NDDs — neurodegenerative diseases; NF-kappaB — nuclear factor kappa-bi; NRF2 — nuclear factor erythroid 2-related factor-2; RNS — reactive nitrogen species; ROS — reactive oxygen species; TNF-α — tumor necrosis factor-alpha; dotted line — indirect effect

например, при помощи оценки цитокинового профиля пациента, что позволит разработать критерии для иммунотерапии НДЗ [59].

Согласно теории митохондриального каскада ОС и митохондриальная дисфункция являются основными компонентами хронического нейровоспаления, что на данный момент выступает ведущей теорией в патогенезе БП и связывает патогенез БП с другими НДЗ, такими как деменция с тельцами Леви и БА [4, 56]. Существует мнение, что митохондриальную дисфункцию можно рассматривать в качестве терапевтической мишени при лечении клинических симптомов БА и БП [56].

К сожалению, ни одна из приведенных выше гипотез не дает ясной характеристики роли загрязнения воздуха РМ в патогенезе НДЗ, связь между которыми ясно прослеживается по экспериментальным данным, поэтому требуются дальнейшие их проработки.

В результате анализа приведенных выше литературных данных с использованием российской компьютерной системы BioUML (Biological Universal Modeling Language; <http://www.biouml.org> [60]) — компьютерной платформы для поддержки исследований в области биоинформатики и системной биологии — создано формализованное описание влияния РМ_{2,5} на патогенез НДЗ. Рис. 1 содержит часть этого описания и приводится в качестве примера. Создание формализованного описания биологических процессов и систем является начальным этапом в разработке их компьютерных моделей с целью проведения дальнейших исследований *in silico* и предсказания возможных эффектов.

Выводы

1. Результаты исследований показали, что загрязнение воздуха мелкими взвешенными частицами является новым модифицируемым фактором риска НДЗ.

2. Снижение концентрации РМ в воздухе, независимо от его исходного уровня, особенно в период беременности, приводит к уменьшению риска развития хронических НИЗ, в том числе НДЗ.

3. Роль РМ в патогенезе НДЗ на молекулярном и клеточном уровнях не совсем ясна. Создание формализованных описаний процессов, опосредующих влияние РМ на организм человека, позволит лучше понять роль загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе НДЗ, в частности БА и БП, что может способствовать совершенствованию способов их диагностики, лечения и мер профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана проектом ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий» № 0316-2018-0002.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bazyar J., Pourvakhshoori N., Khankeh H., Farrokhi M., Delshad V., Rajabi E. A comprehensive evaluation of the association between ambient air pollution and adverse health outcomes of major organ systems: a systematic review with a worldwide

- approach. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2019;26(13):12648–12661. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04874-z>
2. World Health Organization: Ambient (outdoor) air quality and health. 2018. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health) (09 Jun 2021)
3. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):391–460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
4. Стефанова Н.А., Колосова Н.Г. Эволюция представлений о патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Московского университета. Сер. 16. Биология.* 2016;(1):6–13. [Stefanova N.A., Kolosova N.G. Evolution of understanding of Alzheimer's disease pathogenesis. *Moscow University Biology Series Bulletin.* 2016;(1):6–13. (In Russian)]. <https://vestnik-bio-msu.elpub.ru/jour/article/view/290/283#> (09 Jun 2021)
5. Куликова О.И., Федорова Т.Н., Кузнецов В.И., Орлова В.С. Экзогенные факторы риска возникновения болезни Паркинсона. *Экология человека.* 2019;1:34–39. [Kulikova O.I., Fedorova T.N., Kuznetsov V.I., Orlova V.S. Exogenous Factors of Parkinson's Disease Development. *Human ecology (Ecologiya cheloveka).* 2019;1:34–39. (In Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/ekzogennye-factory-riska-vozniknoveniya-bolezni-parkinsona> (09 Jun 2021)
6. Tysnes O.B., Storstein A.J. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neural Transm (Vienna).* 2017;124(8):901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
7. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016;12(3):379–384. [Razdorskaya V.V., Voskresenskaya O.N., Yudina, G.K. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence. *Saratov journal of medical scientific research.* 2016;12(3):379–384. (In Russian)]. <http://ssmj.ru/2016/3/379> (09 Jun 2021)
8. Котвицкая А.А., Прокопенко А.С. Изучение показателей распространенности и заболеваемости болезнью Паркинсона в разных регионах мира. *Социальная фармация в охороне здоровья.* 2017;3(4):76–82. [Kotvitska A.A., Prokopenko O.S. The study of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in different world regions. *Social pharmacy in health care.* 2017;3(4):76–82]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32265598_95668313.pdf (09 Jun 2021)
9. Xu X., Ha S.U., Basnet R. A review of epidemiological research on adverse neurological effects of exposure to ambient air pollution. *Front. Public Health.* 2016;4:157. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00157>
10. Heusinkveld H.J., Wahle T., Campbell A., Westerink R.H.S., Tran L., Johnston H. et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *Neurotoxicology.* 2016;56:94–106. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.07.007>
11. Fu P., Guo X., Cheung F.M.H., Yung K.K.L. The association between PM_{2,5} exposure and neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Total Environ.* 2019;655:1240–1248. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.218>
12. Jantzen K., Møller P., Karotki D.G., Olsen Y., Bekö G., Clausen G. et al. Exposure to ultrafine particles, intracellular production of reactive oxygen species in leukocytes and altered levels of endothelial progenitor cells. *Toxicology.* 2016;359–360:11–18. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.06.007>
13. Traboulsi H., Guerrina N., Iu M., Maysinger D., Ariya P., Baglole C.J. Inhaled pollutants: The molecular scene behind respiratory and systemic diseases associated with ultrafine particulate matter. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(2):243. <https://doi.org/10.3390/ijms18020243>
14. Jia Y.Y., Wang Q., Liu T. Toxicity research of PM_{2.5} compositions in vitro. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017;14(3):232. <https://doi.org/10.3390/ijerph14030232>
15. Катола В.М., Комогорцева В.Е. Пыль: источники образования, ее общая характеристика, пылевые заболевания (краткий обзор). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018;(67):111–116. [Katola V.M., Komogorceva V.E. Dust:

- sources of formation, its general characteristics and dust diseases (brief review). *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2018;(67):111–116. (In Russian)]. https://doi.org/10.12737/article_5a9f2eaf492c9f.67393066
16. Liu L., Urch B., Szyszkowicz M., Evans G., Speck M., Van Huang A. et al. Metals and oxidative potential in urban particulate matter influence systemic inflammatory and neural biomarkers: A controlled exposure study. *Environ. Int.* 2018;121(2):1331–1340. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.055>
 17. Calderón-Garcidueñas L., Leray E., Heydarpour P., Torres-Jardón R., Reis J. Air pollution, a rising environmental risk factor for cognition, neuroinflammation and neurodegeneration: The clinical impact on children and beyond. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2016;172(1):69–80. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.008>
 18. Tsai T.L., Lin Y.T., Hwang B.F., Nakayama S.F., Tsai C.H., Sun X.L. et al. Fine particulate matter is a potential determinant of Alzheimer's disease: A systemic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 2019;177:108638. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108638>
 19. Chen J.C., Wang X., Wellenius G.A., Serre M.L., Driscoll I., Casanova R. Ambient air pollution. *Ann. Neurol.* 2015;78(3):466–476. doi:10.1002/ana.24460
 20. Power M.C., Lamichhane A.P., Liao D., Xu X., Jack C.R., Gottesman R.F. et al. The association of long-term exposure to particulate matter air pollution with brain MRI findings: the ARIC study. *Environ. Health Perspect.* 2018;126(2):027009. <https://doi.org/10.1289/EHP2152>
 21. Hedges D.W., Erickson L.D., Kunzelman J., Brown B.L., Gale S.D. Association between exposure to air pollution and hippocampal volume in adults in the UK Biobank. *Neurotoxicology*. 2019;74:108–120. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.06.005>
 22. Hedges D.W., Erickson L.D., Gale S.D., Anderson J.E., Brown B.L. Association between exposure to air pollution and thalamus volume in adults: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230829>
 23. Shou Y., Huang Y., Zhu X., Liu C., Hu Y., Wang H. A review of the possible associations between ambient PM_{2.5} exposures and the development of Alzheimer's disease. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2019;174:344–352. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.02.086>
 24. Wang W., Zhou J., Chen M., Huang X., Xie X., Li W. et al. Exposure to concentrated ambient PM_{2.5} alters the composition of gut microbiota in a murine model. *Part. Fibre Toxicol.* 2018;15:17. <https://doi.org/10.1186/s12989-018-0252-6>
 25. González-Maciél A., Reynoso-Robles R., Torres-Jardón R., Mukherjee P.S., Calderón-Garcidueñas L. Combustion-derived nanoparticles in key brain target cells and organelles in young urbanites: culprit hidden in plain sight in Alzheimer's disease development. *J. Alzheim. Dis.* 2017;59(1):189–208. <https://doi.org/10.3233/JAD-170012>
 26. Kreyling W.G. Discovery of unique and ENM-specific pathophysiological pathways: Comparison of the translocation of inhaled iridium nanoparticles from nasal epithelium versus alveolar epithelium towards the brain of rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2016;299:41–46. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.02.004>
 27. Ромащенко А.В., Шарапова М.Б., Морозова К.Н., Киселева Е.В., Купер К.Э., Петровский Д.В. Роль ольфакторного транспорта в проникновении наночастиц оксида марганца из кровеносного русла в мозг. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2019;23(4):482–488. [Romashchenko A.V., Sharapova M.B., Morozova K.N., Kiseleva E.V., Cooper K.E., Petrovsky D.V. The role of olfactory transport in the penetration of manganese oxide nanoparticles from the bloodstream into the brain. *Vavilov journal of genetics and breeding*. 2019;23(4):482–488. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18699/VJ19.517>
 28. Ilango S.D., Chen H., Hystad P., van Donkelaar A., Kwong J.C., Tu K. et al. The role of cardiovascular disease in the relationship between air pollution and incident dementia: a population-based cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 2020;49(1):36–44. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz154>
 29. Kioumourtoglou M.A., Schwartz J.D., Weisskopf M.G., Melly S.J., Wang Y., Dominici F., Zanobetti A. Long-term PM_{2.5} exposure and neurological hospital admissions in the Northeastern United States. *Environ. Health Perspect.* 2016;124(1):23–29. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408973>
 30. Lee H., Myung W., Kim D.K., Kim S.E., Kim C.T., Kim H. Short-term air pollution exposure aggravates Parkinson's disease in a population-based cohort. *Sci. Rep.* 2017;7:44741. <https://doi.org/10.1038/srep44741>
 31. Cliff R., Curran J., Hirota J.A., Brauer M., Feldman H., Carlsten C. Effect of diesel exhaust inhalation on blood markers of inflammation and neurotoxicity: a controlled, blinded crossover study. *Inhal. Toxicol.* 2016;28(3):145–153. <https://doi.org/10.3109/08958378.2016.1145770>
 32. Toro R., Downward G.S., van der Mark M., Brouwer M., Huss A., Peters S. et al. Parkinson's disease and long-term exposure to outdoor air pollution: A matched case-control study in the Netherlands. *Environ. Int.* 2019;129:28–34. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.069>
 33. Lawal A.O. Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis: The role of Nrf2 and AhR-mediated pathways. *Toxicol. Lett.* 2017;70:88–95. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.01.017>
 34. Stone V., Miller M.R., Clift M.J.D., Elder A., Mills L., Møller P. et al. Nanomaterials versus ambient ultrafine particles: an opportunity to exchange toxicology knowledge. *Environ. Health Perspect.* 2017;125(10):10602. <https://doi.org/10.1289/EHP424>
 35. Hajipour S., Farbood Y., Gharib-Naseri M.K., Goudarzi G., Rashno M., Maleki H. et al. Exposure to ambient dusty particulate matter impairs spatial memory and hippocampal LTP by increasing brain inflammation and oxidative stress in rats. *Life Sci.* 2020;242:117210. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117210>
 36. Li B., Guo L., Ku T., Chen M., Li G., Sang N. PM_{2.5} exposure stimulates COX-2-mediated excitatory synaptic transmission via ROS-NF-κB pathway. *Chemosphere*. 2018;190:124–134. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.09.098>
 37. Chen X., Liu S., Zhang W., Wu C., Liu H., Zhang F. et al. Nrf2 deficiency exacerbates PM_{2.5}-induced olfactory bulb injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;505(4):1154–1160. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.10.057>
 38. Fagundes L.S., Fleck A.S., Zanchi A.C., Saldiva P.H., Rhoden C.R. Direct contact with particulate matter increases oxidative stress in different brain structures. *Inhal. Toxicol.* 2015;27(10):462–467. <https://doi.org/10.3109/08958378.2015.1060278>
 39. Коваленко В.Р., Хабарова Е.А., Рзаев Д.А., Медведев С.П. Клеточные модели, геномные технологии и клиническая практика: синтез знаний для исследования механизмов, диагностики и терапии болезни Паркинсона. *Гены и клетки*. 2017;12(2):11–28. [Kovalenko V.R., Khabarova E.A., Rzaev D.A., Medvedev S.P. Cellular models, genomic technologies and clinical practice: a synthesis of knowledge for the study of the mechanisms, diagnostics and treatment of Parkinson's disease. *Genes and cells*. 2017;12(2):11–28. (In Russian)]. <https://doi.org/10.23868/201707012>
 40. Andrade-Oliva M.D., Aztatzi-Aguilar O.G., García-Sierra F., De Vizcaya-Ruiz A., Arias-Montañón J.A. Effect of in vivo exposure to ambient fine particles (PM 2.5) on the density of dopamine D 2-like receptors and dopamine-induced [35S]-GTPγS binding in rat prefrontal cortex and striatum membranes. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2018;60:58–65. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.04.001>
 41. Wang L., Wei L.Y., Ding R., Feng Y., Li D., Li C. et al. Predisposition to Alzheimer's and age-related brain pathologies by PM_{2.5} exposure: perspective on the roles of oxidative stress and TRPM2 channel. *Front. Physiol.* 2020;11:155. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00155>

42. Wei H., Feng Y., Liang F., Cheng W., Wu X., Zhou R., Wang Y. Role of oxidative stress and DNA hydroxymethylation in the neurotoxicity of fine particulate matter. *Toxicology*. 2017;380:94–103. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.01.017>
43. Wang B.R., Shi J.Q., Ge N.N., Ou Z., Tian Y.Y., Jiang T. et al. PM_{2.5} exposure aggravates oligomeric amyloid beta-induced neuronal injury and promotes NLRP3 inflammasome activation in an in vitro model of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation*. 2018;15(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1178-5>
44. López González I., García-Esparcia P., Llorens F., Ferrer I. Genetic and transcriptomic profiles of inflammation in neurodegenerative diseases: Alzheimer, Parkinson, Creutzfeldt-Jakob and tauopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(2):206. <https://doi.org/10.3390/ijms17020206>
45. Kulick E.R., Elkind MSV., Boehme A.K., Joyce N.R., Schupf N., Kaufman J.D. et al. Long-term exposure to ambient air pollution, APOE-ε4 status, and cognitive decline in a cohort of older adults in northern Manhattan. *Environ. Int.* 2020;136:105440. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105440>
46. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Наумов К.М., Лупанов И.А. и др. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):4–10. [Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Naumov K.M., Lupanov I.A. et al. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: past and present, hopes and disappointments. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(3):4–10. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-4-10>
47. Kilian J., Kitazawa M. The emerging risk of exposure to air pollution on cognitive decline and Alzheimer's disease — Evidence from epidemiological and animal studies. *Biomed. J.* 2018;41(3):141–162. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.06.00>
48. Mortamais M., Pujol J., Martínez-Vilavella G., Fenoll R., Reynes C., Sabatier R. et al. Effects of prenatal exposure to particulate matter air pollution on corpus callosum and behavioral problems in children. *Environ. Res.* 2019;178:108734. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108734>
49. Sunyer J., Dadvand P. Prenatal brain development as a target for urban air pollution. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2019;125(Suppl.3):81–88. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13226>
50. Klocke C., Allen J.L., Sobolewski M., Mayer-Pröschel M., Blum J.L., Lauterstein D. et al. Neuropathological consequences of gestational exposure to concentrated ambient fine and ultra-fine particles in the mouse. *Toxicol. Sci.* 2017;156(2):492–508. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx010>
51. Zhang T., Zheng X., Wang X., Zhao H., Wang T., Zhang H. et al. Maternal exposure to PM_{2.5} during pregnancy induces impaired development of cerebral cortex in mice offspring. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(1):257. <https://doi.org/10.3390/ijms19010257>
52. Zheng X., Wang X., Wang T., Zhang H., Wu H., Zhang C. et al. Gestational exposure to particulate matter 2.5 (PM_{2.5}) leads to spatial memory dysfunction and neurodevelopmental impairment in hippocampus of mice offspring. *Front. Neurosci.* 2019;12:1000. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01000>
53. Kulas J.A., Hettwer J.V., Sohrabi M., Melvin J.E., Manocha G.D., Puig K.L. et al. In utero exposure to fine particulate matter results in an altered neuroimmune phenotype in adult mice. *Environ. Pollut.* 2018;241:279–288. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.047>
54. Calderón-Garcidueñas L., Reynoso-Robles R., Vargas-Martínez J., Maqueo-Chew A.G., Pérez-Guillé B., Mukherjee P.S. et al. Prefrontal white matter pathology in air pollution exposed Mexico City young urbanites and their potential impact on neurovascular unit dysfunction and the development of Alzheimer's disease. *Environ. Res.* 2016;146:404–417. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.031>
55. González-Macié A., Reynoso-Robles R., Torres-Jardón R., Mukherjee P.S., Calderón-Garcidueñas L. Combustion-derived nanoparticles in key brain target cells and organelles in young urbanites: culprit hidden in plain sight in Alzheimer's disease development. *J. Alzheim. Dis.* 2017;59(1):189–208. <https://doi.org/10.3233/JAD-170012>
56. Коберская Н.Н. Роль митохондриальной дисфункции при болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2019;12:34–40. [Koberskaya N.N. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Medical council*. 2019;12:34-40. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-34-40>
57. Wang Y., Zhang M., Li Z., Yue J., Xu M., Zhang Y. et al. Fine particulate matter induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress in human SH-SY5Y cells. *Chemosphere*. 2019;218:577–588. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.11.149>
58. Gao R., Ku T., Ji X., Zhang Y., Li G., Sang N. Abnormal energy metabolism and tau phosphorylation in the brains of middle-aged mice in response to atmospheric PM_{2.5} exposure. *J. Environ. Sci. (China)*. 2017;62:145–153. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.06.037>
59. Зувев В.А. Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;4. [Zuev V.A. Immunology theory of Alzheimer disease pathogenesis: facts and hypothesis. *Modern problems of science and education*. 2019;4. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17513/spno.28961>
60. Kolpakov F., Akberdin I., Kashapov T., Kiselev L., Kolmykov S., Kondrakhin Y. et al. BioUML: an integrated environment for systems biology and collaborative analysis of biomedical data. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(W1):W225–W233. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz440>

СИНДРОМ ВЕРХНЕЙ АПЕРТУРЫ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Дружинина Е.С.¹, Мухамбеталиева И.Х.², Заваденко Н.Н.¹, Дружинин Д.С.³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета, Москва, Россия

²Медицинский центр «Клиника нервно-мышечных болезней», Москва, Россия

³ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Резюме

Синдром верхней апертуры (СВА) — это диагноз, объединяющий несколько состояний, разных по этиологии и патогенезу, что затрудняет его постановку. Существующие методы обследования обладают невысокой чувствительностью и/или специфичностью для СВА. Однако сегодня определены диагностические критерии для СВА, облегчающие постановку диагноза. Невысокая эффективность консервативного лечения заболевания делает хирургическую декомпрессию верхней апертуры основой тактикой для всех вариантов СВА у взрослых и детей. В обзоре обобщены данные об этиологии и патогенезе заболевания, представлены современные подходы к диагностике и лечению этого состояния у взрослых и детей.

Ключевые слова: синдром верхней апертуры, стресс-тесты, УЗИ плечевого сплетения

Для цитирования: Дружинина Е.С., Мухамбеталиева И.Х., Заваденко Н.Н., Дружинин Д.С. Синдром верхней апертуры у взрослых и детей. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):16–26. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-16-26

Для корреспонденции: Дружинина Е.С. — e-mail: naumovaes@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Дружинина Е.С., <https://orcid.org/0000-0002-1004-992X>; e-mail: naumovaes@gmail.com

Мухамбеталиева И.Х., <https://orcid.org/0000-0002-3905-8344>; e-mail: I.mukhambetalieva@hotmail.com

Заваденко Н.Н., <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; e-mail: zavadenko@mail.ru

Дружинин Д.С., <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>; e-mail: druzhininds@gmail.com

THORACIC OUTLET SYNDROME IN THE PEDIATRIC AND ADOLESCENT POPULATIONS

Druzhinina E.S.¹, Mukhambetalieva I.H.², Zavadenko N.N.¹, Druzhinin D.S.³

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Pediatric Faculty “Russian National Research Medical University N.I. Pirogov”; Department of Nervous System Diseases with Course of Medical Genetics and Pediatric Neurology, Moscow, Russia

²Medical Center “Clinic of Neuromuscular Diseases”, Moscow, Russia

³Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; Department of Nervous System Diseases with Course of Medical Genetics and Pediatric Neurology, Yaroslavl, Russia

Abstract

Thoracic outlet syndrome (TOS) is challenging to diagnose of its different etiology and pathophysiology. For now, all the physical examinations and investigations lack sensitivity and/or specificity. Recent efforts have been made to more clearly define a set of diagnostic criteria that will bring consistency to the diagnosis of TOS. Surgical management remains the mainstay of operative treatment for all patients, who have failed conservative therapy, because of its low efficiency.

This article aims to review the etiology and pathophysiology, clinical presentations, diagnosis, and management of thoracic outlet syndrome.

Key words: thoracic outlet syndrome, stress tests, ultrasound of brachial plexus

For citation: Druzhinina E.S., Mukhambetalieva I.H., Zavadenko N.N., Druzhinin D.S. Thoracic outlet syndrome in the pediatric and adolescent populations. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):16–26. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-16-26

For correspondence: Druzhinina E.S. — e-mail: naumovaes@gmail.com

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Druzhinina E.S., <https://orcid.org/0000-0002-1004-992X>; e-mail: naumovaes@gmail.com

Mukhambetalieva I.H., <https://orcid.org/0000-0002-3905-8344>; e-mail: I.mukhambetalieva@hotmail.com

Zavadenko N.N., <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; e-mail: zavadenko@mail.ru

Druzhinin D.S., <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>; e-mail: druzhininds@gmail.com

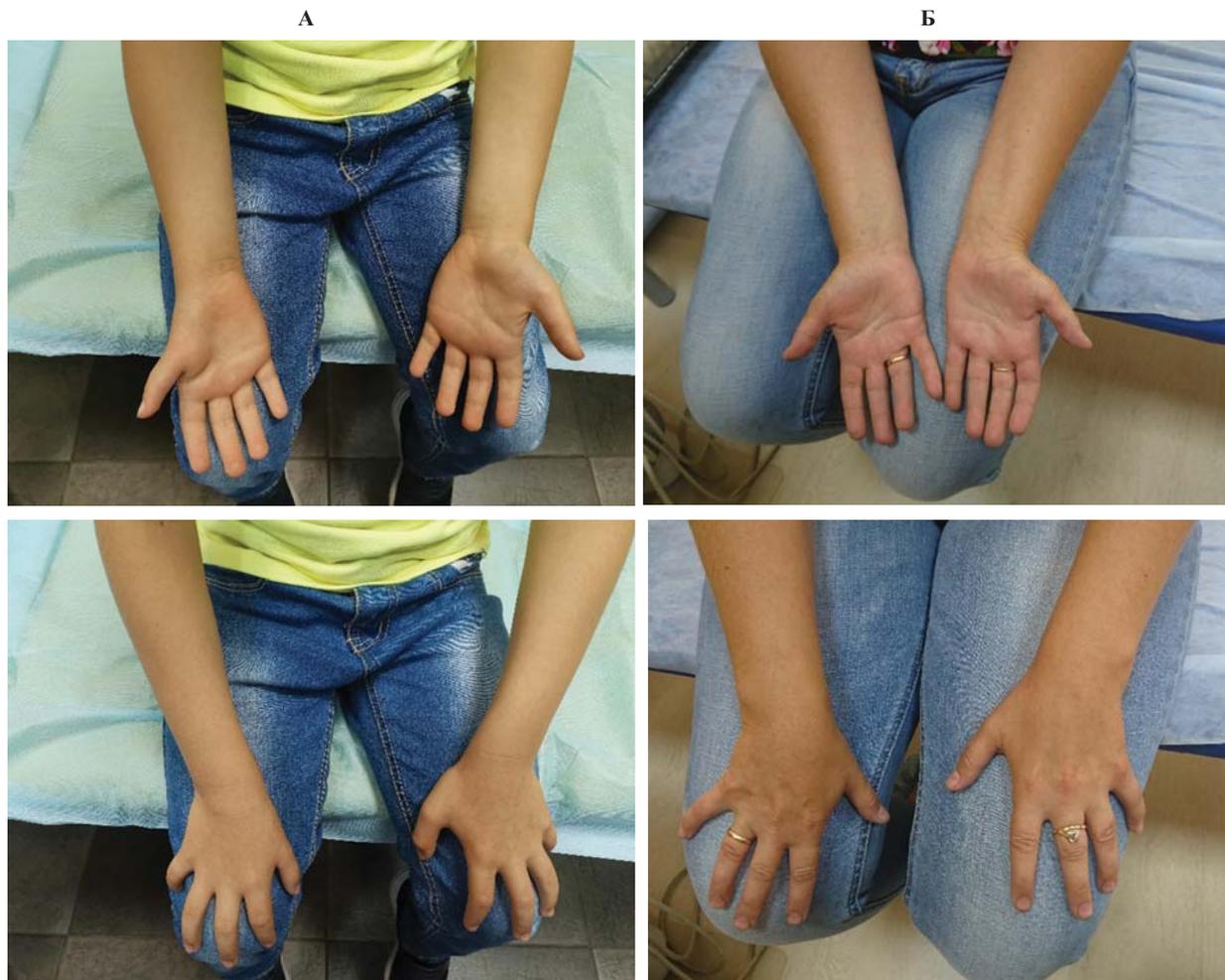
Сокращения: КТ — компьютерная томография; СВА — синдром верхней апертуры; ШР — шейное ребро; ЭНМГ — электронейромиография; TOS — thoracic outlet syndrome.

Синдром верхней апертуры (СВА) впервые описан L. Rogers в 1949 г. [1], а в 1958 г. более точно охарактеризован С.Г. Роб, А. Standeven как «набор симптомов, которые развиваются в результате сдавления плечевого сплетения и подключичных сосудов в области грудной апертуры» [2]. Сам термин «thoracic outlet syndrome» был введен R.M. Peet и соавт. в 1956 г. [3].

На сегодняшний день определение СВА не претерпело существенных изменений и представляет собой группу невровазкулярных симптомов, развивающихся в результате компрессии разными структурами верхней апертуры стволов плечевого сплетения, подключичной вены и/или артерии. При этом

под одним термином объединены разные по этиологии состояния, что является одной из причин отсутствия консенсуса в отношении критериев этого диагноза и затрудняет эпидемиологические исследования. При анализе публикаций в базе PubMed по ключевым словам «thoracic outlet syndrome» большая часть статей посвящена изучению СВА у взрослых и представлена за последние 10 лет 790 разными публикациями, при этом число статей, описывающих разные аспекты СВА у детей и подростков, около 30.

Эпидемиология. Как во взрослой, так и в педиатрической практике сведения о распространенности СВА остаются спорными. По данным разных авторов, частота встречаемости СВА в общей популяции составляет от 3 до 80 человек на 1000 населения, чаще страдают подростки и взрослые среднего возраста, при этом большая часть пациентов — это женщины от 20 до 50 лет [4–7]. Среди всех вариантов патологии преобладает нейрогенный



А — фото пациента М., 8 лет. Гипотрофии коротких мышц кисти. Диагноз: нейрогенный синдром верхней апертуры, дополнительное шейное ребро

M., 8 years old. Hypotrophy muscles of the hand. Diagnosis: neurogenic thoracic outlet syndrome, cervical rib

А — педиатрический СВА; Б — взрослый СВА

Б — фото пациента С., 31 год. Гипотрофии коротких мышц кисти. Диагноз: нейрогенный синдром верхней апертуры, дополнительное шейное ребро

S., 31 years old. Hypotrophy muscles of the hand. Diagnosis: neurogenic thoracic outlet syndrome, cervical rib

А — pediatric TOS; Б — adult TOS

Рис. 1. Гипотрофии коротких мышц кисти у пациентов с СВА (кисть Джиллиатта–Самнера)

Fig. 1. Hypotrophy of the muscles of the hand in patients with thoracic outlet syndrome (Gilliatt–Sumner hand)

СВА, на долю которого приходится 95%, венозный вариант составляет 4%, артериальный 1% [8–11].

В педиатрической практике представленность СВА отличается самым распространенным вариантом является венозный, на втором месте нейрогенный, и самый редкий — это артериальный тип [12–14].

В структуре нейрогенного СВА выделяют истинный, при котором обнаруживаются объективные клинические и инструментальные признаки поражения стволов плечевого сплетения, и спорный нейрогенный вариант. Истинный нейрогенный СВА встречается редко и составляет до 1% всего нейрогенного СВА [6, 10, 15]. В литературе этот вариант получил название кисти Джиллиатта–Самнера (Gilliat–Sumner hand) [16, 17], при котором развиваются характерные атрофии коротких мышц кисти, описанные этими авторами в 1970 г. [18] (рис. 1).

Этиология синдрома верхней апертуры. В верхней апертуре выделяют три области компрессии сосудисто-нервного пучка: межлестничный промежуток — между передней и средней лестничными мышцами; реберно-ключичное пространство и область под сухожилием малой грудной мышцы — субпекторальное пространство. В зависимости от того, какие анатомические структуры сдавливаются, нервные стволы или сосуды, клинические проявления будут различаться. Как упоминалось выше выделяют 4 типа СВА: артериальный, развивающийся в результате сдавления подключичной артерии, который встречается редко, венозный, нейрогенный и смешанный. Часть исследователей выделяют и пятый тип — травматический невровазкулярный СВА, развивающийся в результате перелома ключицы [7].

Факторы, которые предрасполагают к развитию СВА можно разделить на две большие группы: приобретенные и врожденные изменения костных и мягкотканых структур верхней апертуры. При этом до 70% случаев связано с патологией мягких тканей, например гипертрофия лестничных мышц, дополнительная лестничная мышца — *m. scalenus minimus*, образованная в результате нарушения фрагментации общей лестничной мышцы в период эмбрионального развития [19]; гипертрофия подключичной мышцы, опухоль верхушки легкого, увеличение лимфатических узлов [20, 21], фиброзные тяжи — поперечно-реберные, реберно-реберные связки, впервые описанные и классифицированные на 14 типов [22]. Остальные 30% связаны с патологией костной системы, например неправильно сросшиеся переломы ключицы, ребер, шейные ребра [5, 23].

Шейное ребро (ШР) — это дополнительное ребро, которое начинается от позвонка С7 и крепится к первому ребру посредством сустава или непосредственно с ним сливается [19]. Образование ШР считается ошибкой в экспрессии гена НОХ, который отвечает за сегментарное развитие позвоночного столба [19, 24, 25].

Частота встречаемости ШР как аномалии развития у здоровых лиц в популяции по данным

рентгенограмм составляет от 0,05% до 6,2% [26, 27]. В педиатрической популяции также большинство ШР были обнаружены случайно в 88,2% случаев [28].

Однако в группе пациентов с СВА, подвергшихся оперативному лечению, ШР обнаружены в 20% случаев [29].

Вместо ШР у некоторых людей может развиваться увеличенный поперечный отросток С7 или рудиментарное неполное ребро С7, которое крепится к первому ребру с помощью фиброзного тяжа, не видного при рентгенографическом исследовании, но являющегося причиной компрессии сосудисто-нервного пучка.

Частота костных аномалий разная среди всех вариантов СВА, но наиболее четкая взаимосвязь прослеживается с артериальным СВА, при котором она составляет 54% [29, 30].

Непосредственной же причиной артериального СВА является компрессия подключичной артерии с формированием ее стеноза с постстенотической дилатацией или без нее, аневризмы подключичной артерии, хронической окклюзии подключичной артерии, а также сдавление подмышечной артерии.

Венозный СВА возникает в результате повторяющейся компрессии подключичной вены в реберно-ключичном пространстве, в результате чего развивается очаговый стеноз и/или тромбоз подключичной вены. Это вариант получил название синдрома Педжета–Шреттера. Синдром впервые описан James Paget в 1875 г., а в 1884 г. von Schroetter предположил, что это состояние является следствием повреждения вены в результате повторяющихся движений рукой [31–33].

Клиника, диагностика и лечение синдрома верхней апертуры

Артериальный синдром верхней апертуры. Клиническая картина будет зависеть от того, как быстро развивалась ишемия верхней конечности. Артериальный тромбоз или эмболия подключичной артерии будут сопровождаться острой болью в руке и бледностью кожи руки и пальцев. Необходимо помнить, что ишемия пальцев не всегда связана с патологией подключичной артерии и при обследовании необходимо исключать более дистальные источники эмболии, первичный вазоспазм, например при болезни Рейно [34] (табл. 1).

При хронической ишемии пациент будет предъявлять жалобы на преходящие парестезии, онемение, побледнение кожи, слабость в руке или симптом перемежающейся хромоты в руке [7, 35]. В тяжелых случаях боль может беспокоить в покое, а на коже могут образовываться ишемические язвы [30]. В противовес этому редко встречается бессимптомный артериальный СВА, при котором развивается опухолеподобное образование над ключицей или дилатация подключичной артерии случайно выявляется при ультразвуковом исследовании [36].

Обследование пациентов с подозрением на артериальный СВА должно включать измерение АД, пульса на плечевой, лучевой и локтевой артериях

Таблица 1

Дифференциальный ряд при ишемии пальцев

Кардиогенная тромбоземболия
Тромбоземболия из проксимальных артерий головы, шеи и рук
Повреждение эндотелия аорты
Аневризма, окклюзия, повреждение эндотелия подмышечной, подключичной артерии
Тромбоземболия из дистального артериального источника
Локальная травма плечевой, лучевой или локтевой артерии
Травма ладонных артерий
Склеродермия, ревматоидный артрит, узелковый полиартериит, болезнь Такаясу, болезнь Бюргера, васкулит
Гемангиома, артериовенозная мальформация, синовиты
Первичный тромбоз пальцевых артерий
Первичный вазоспазм
Болезнь Рейно, воздействие холода, употребление табака, кокаина

Table 1

Differential series for digital ischemia

Cardiogenic thromboembolism
Thromboembolism out of proximal arteries of the head, neck and arms
Lesion of the aorta endothelium
Aneurysm, occlusion, lesion of the axillary artery, subclavian artery
Distal arterial source of thromboembolism
Local lesion of brachial artery, radial artery or ulnar artery
Hypothenar hammer syndrome
Dermatosclerosis, rheumatoid arthritis, polyarteritis nodosa, Takayasu's disease, Buerger's disease, vasculitis
Hemangioma, arteriovenous malformation, synovitis
Veno-occlusive disease of the digital arteries
Initial angiospasm
Raynaud's disease, affected by the cold, tobacco, cocaine dependence

на обеих руках, пальпаторное исследование надключичной и подключичной области на наличие пульсирующего новообразования и его аускультация. Хорошо известные стресс-тесты (тест Адсона, тест Райта, разные маневры, направленные на уменьшение реберно-ключичного пространства) обладают низкой специфичностью и чувствительностью в отношении диагностики СВА, показывая ложноположительные результаты до 57% в группе здоровых людей [37, 38], а также при других состояниях, например при синдроме карпального канала [39], поэтому их применение для диагностики СВА ограничено. Ценность стресс-тестов при дулексном сканировании сегодня также ставится под сомнение, так как провокационные пробы у здоровых людей в 60% случаев были положительными [30].

Для постановки диагноза артериального СВА, поиска источников эмболии используют эхокардиографию (поиск кардиального источника эмболии), рентгенографию грудной клетки для обнаружения костных аномалий, КТ- или МР-ангиографию. Катетерная ангиография является наиболее точным методом диагностики и в последующем планировании хирургического лечения [34].

Спектр изменений подключичной артерии при артериальном СВА представлен чаще стенозом подключичной артерии с постстенотической дилатацией или без нее, аневризмами подключичной артерии,

хронической окклюзией подключичной артерии и компрессией подмышечной артерии [35]. Характер выявленных изменений подключичной артерии и острота развития симптомов влияют на тактику ведения больных с артериальным СВА. При развитии острой ишемии руки в результате тромбоземболии часто требуется экстренная открытая тромбэктомия. Для пациентов с легкой острой ишемией, сопровождающейся дистальным тромбозом, применяют катетер-направленный тромболитис. Как правило, у таких больных уже была бессимптомная дистальная тромбоземболия в анамнезе, поэтому тромболитис и тромбоземболектомия могут не восстановить перфузию в руке, и артериальное шунтирование будет методом выбора в таких случаях [30].

Хирургическая тактика лечения аневризм подключичной артерии зависит от ее локализации и протяженности. В любом случае она сопровождается скаленэктомией передней лестничной мышцы и резекцией первого ребра. Наличие аневризматического расширения подключичной артерии больше чем в 2 раза от ее нормального размера и/или интрамурального тромба является показанием к ее протезированию [30, 34, 36].

Существует еще один редкий вариант артериального СВА — сдавление подмышечной артерии и ее ветвей на уровне головки плечевой кости. Этот тип компрессии встречается исключительно у волейболистов и бейсболистов [40–42]. Вариант этого поражения, называемый синдромом сосудистого четырехстороннего пространства, обусловлен повторной травмой задней огибающей плечевой артерии [42]. Клинически этот синдром проявляется ишемией кисти или пальцев. Принципы диагностики и лечения этого варианта артериального СВА аналогичны поражению подключичной артерии [34]. Прогноз у таких пациентов благоприятный — все больные после оперативного лечения артериального варианта СВА возвращаются к профессиональному спорту [43]. Однако в 15% случаев имеются остаточные пост-ишемические симптомы [34].

Венозный синдром верхней апертуры. Пациенты с этим типом СВА предъявляют жалобы на боль, чувство тяжести и отек верхней конечности от плеча и до кисти. Боль часто усугубляется при отведении плеча [6]. Пораженная рука увеличена в объеме при сравнении с противоположной стороной. Степень выраженности клинических проявлений будет зависеть от времени развития патологического состояния — острое, подострое или хроническое. Развитие тромбоза подключичной вены сопровождается острым развитием симптомов в виде боли, отека и цианоза пораженной конечности. В анамнезе можно выявить наличие частых повторяющихся движений с поднятыми вверх руками, как правило профессионального характера, что сопровождается переходящим чувством тяжести в руке, покалыванием и онемением [34, 44]. При осмотре обращает на себя внимание наличие знака Уршеля — набухание подкожных вен (венозные коллатерали) на груди, вокруг плеча и верхней части спины [32, 34] (рис. 2).

Диагностика венозного СВА включает в себя на начальном этапе дуплексное сканирование, обладающее высокой чувствительностью и специфичностью [45, 46], однако существуют ограничения метода в виде наложения акустической тени от костных структур и невозможности проведения пробы с компрессией части подключичной вены, расположенной за ключицей, что не позволяет окончательно опровергнуть венозный СВА. Так, в одном ретроспективном исследовании показаны до 21% ложноотрицательных результатов диагностики тромбоза подключичной вены, приведших к задержке постановки диагноза и лечения [47]. Поэтому для исключения венозного СВА этот метод не должен использоваться. При отрицательном результате по данным дуплексного сканирования показано проведение таким пациентам КТ-венографии или МР-венографии [48]. Однако сегодня наиболее точным диагностическим тестом для венозного СВА остается катетерная венография, которая обеспечивает наиболее полную информацию о токе крови через подмышечную, подключичную вены и венозные коллатерали [47].

Лабораторное исследование должно включать панель тромбофилии (уровни белка С и S, уровни антитромбина, анализ мутаций гена протромбина, тестирование мутаций фактора V Лейдена и другие) и уровни D-димера [32].

Лечение пациентов с венозным СВА на начальных этапах состоит из назначения антикоагулянтной терапии гепарином внутривенно для стабилизации и предотвращения роста тромба. Далее необходимо провести тромбэктомия, для которой существует

сегодня множество фармако-механических систем катетеронаправленного тромболитика, и восстановить кровоток в подключичной вене [49]. В последующем пациент остается на системной антикоагулянтной терапии. При сохраняющемся стенозе возможно применение баллонной ангиопластики, однако она часто оказывается неэффективной из-за развившихся фиброзных изменений стенки вены и постоянной внешней компрессии сосуда как основной причины венозного СВА [47]. Стентирование в этой области противопоказано в виду реклоузирования подключичной вены при отсутствии хирургической декомпрессии [50]. Важно понимать, что синдром Педжета–Шреттера не является первичным тромбозом, как тромбоз глубоких вен ног. Только лишь консервативная терапия в виде назначения антикоагулянтов ассоциирована с высокой частотой рецидивов тромбоза, и неясно, как долго должен пациент принимать антикоагулянты, ведь редким, но грозным осложнением синдрома Педжета–Шреттера является тромбоэмболия легочной артерии.

Устранение же основной причины — механической компрессии подключичной вены консервативным путем — возможно только у пожилых людей, ведущих сидячий образ жизни, тогда как для молодых и активных пациентов ограничение активности рук неприемлемо. Поэтому после тромболитика сегодня стандартом лечения венозных СВА является хирургическое лечение в виде резекции первого ребра [47, 51, 52]. Успех такой стратегии ведения пациентов — тромболитик с последующей хирургической декомпрессией подключичной вены — составляет 100% при катамнезе от 6 мес. 25 лет [53].

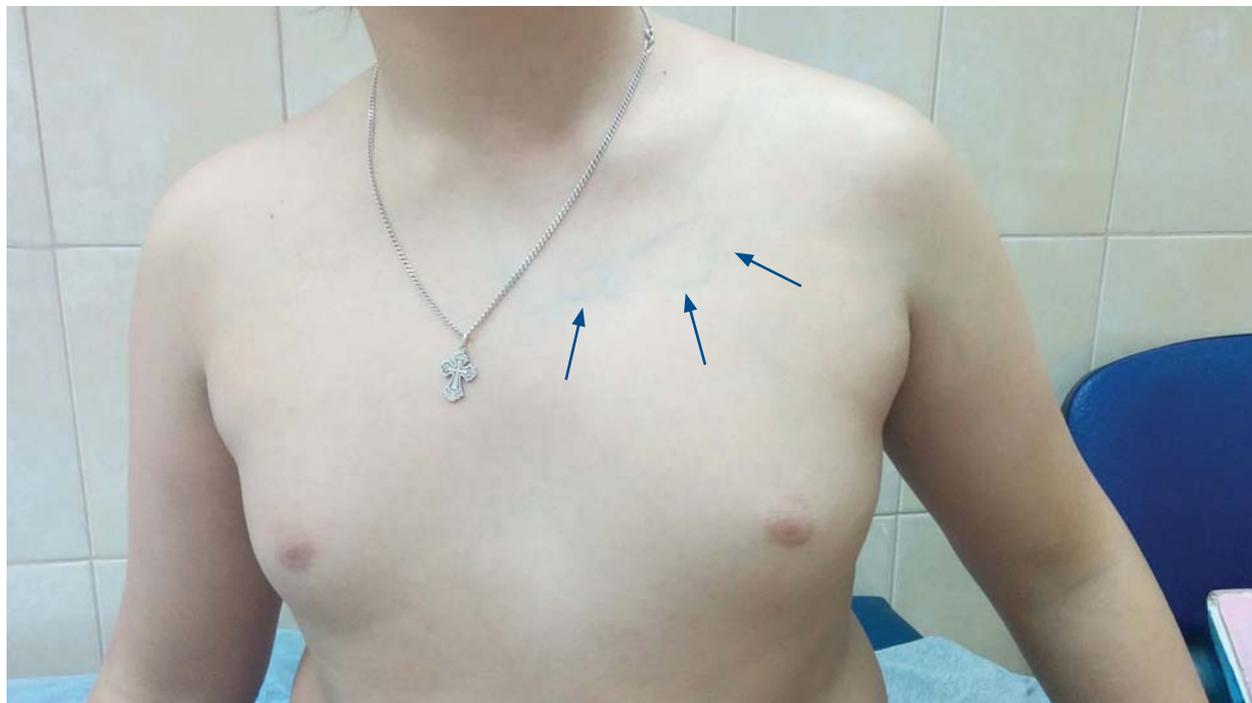


Рис. 2. Знак Уршеля — увеличение подкожных вен на груди, вокруг плеча
M., 10 лет, диагноз: венозный синдром верхней апертуры. Синяя стрелка — увеличенные венозные коллатерали
Fig. 2. Urschel's sign — veins around shoulder are visible at the surface as enlarged
M., 10 years old, diagnosis: venous thoracic outlet Syndrome. Blue arrow — enlarged venous collaterals

У пациентов с васкулярным СВА в 56–68% случаев имеется сочетание с нейрогенными симптомами [6, 35] — так называемый смешанный СВА. Эти пациенты моложе, чем больные с чисто нейрогенным СВА — средний возраст составляет 25 лет против 40, и физическая терапия не приносит им даже временного облегчения [54].

Нейрогенный синдром верхней апертуры. Традиционное разделение на истинный и спорный нейрогенный СВА основывается на инструментальном подтверждении поражения стволов плечевого сплетения. Как и для васкулярных вариантов основным механизмом повреждения нервных стволов является повторяющаяся травматизация структурами верхней апертуры, что усугубляется наличием аномалий развития или посттравматических изменений костной и мышечной систем.

Для редкого истинного СВА характерно медленно прогрессирующее развитие атрофий мышц кисти, предплечья, иногда сопровождающееся онемением локтевой поверхности предплечья, как правило, с одной стороны, в отличие от спорного [7, 21].

При спорном варианте нейрогенного СВА пациент предъявляет жалобы на боли, начинающиеся в области шеи и распространяющиеся на руку и кисть, онемение (в 98% случаев) по ульнарному краю кисти [8, 21], так как страдает нижний ствол плечевого сплетения [55], парестезии, чувство слабости в руке, которые при объективном осмотре не укладываются в зону иннервации корешка или какого-либо нерва. При этом симптомы динамичны и колеблются в зависимости от физической активности человека. При проведении клинических стресс-тестов, несмотря на их низкую чувствительность и специфичность [37–39], одним из ключевых моментов является воспроизводимость при них жалоб пациента [34]. Для стресс-тестов Райта (руку пациента отводят до 180 градусов — положение гиперабдукции; тест считается положительным, если пульс на лучевой артерии ослабляется или исчезает), Халстеда (руку пациента отводят назад и просят опустить подбородок; если пульс на лучевой артерии ослабляется или исчезает, тест считается положительным) и Циракса (у пациента в положении сидя руки согнуты в локтях, исследователь за предплечья больного поднимает его плечевой пояс в течение одной минуты; тест считается положительным при возникновении симптомов) в качестве диагностических определен уровень доказательности С. Однако эти тесты применимы только для диагностики СВА и для дифференциального диагноза его типа не должны использоваться ввиду низкой их специфичности [56]. Для людей, чья профессиональная деятельность связана с физической активностью, в том числе и верхнего плечевого пояса (спортсмены, музыканты), необходимо больше времени до появления симптомов при проведении провокационных проб [57].

Клиническая оценка пациентов варьирует в разных медицинских центрах и сильно зависит от опыта врача, поэтому для оптимизации диагностики нейрогенного СВА группой экспертов разработаны

клинические диагностические критерии, куда все-таки внесены некоторые стресс-тесты (табл. 2) [58].

Электронейромиография (ЭНМГ) у пациентов с истинным вариантом нейрогенного СВА обнаруживает сенсомоторную аксональную дегенерацию спинномозговых нервов С8 и Т1 в виде снижения или отсутствия вызванных моторных и сенсорных ответов при стимуляционной ЭНМГ и наличия денервационных и реиннервационных изменений в соответствующих мышцах при игольчатой ЭМГ, причем спинномозговой нерв Т1 страдает больше [59]. При спорном нейрогенном СВА ЭНМГ не выявляет никаких изменений, указывающих на поражение плечевого сплетения [8, 21], что и послужило основанием для деления на истинный и спорный вариант нейрогенного СВА, однако у части пациентов без клинических признаков поражения плечевого сплетения при проведении ЭНМГ обнаруживаются признаки субклинической аксональной дегенерации спинномозговых нервов С8 и Т1 [59]. Этот факт указывает на необходимость проведения ЭНМГ при нейрогенном СВА.

Применение УЗИ для диагностики СВА ограничено и ценно прежде всего обнаружением опухолевых образований в структурах верхней апертуры и разных анатомических вариантов развития мышц, нервов и связок, которые могут быть причиной компрессии сосудисто-нервного пучка [60–62]. Положительные стресс-тесты при УЗИ в диагностике нейрогенного СВА не показывают достоверной взаимосвязи с клиническими признаками поражения плечевого сплетения [63]. Однако среди пациентов с нейрогенным СВА выявляемая при УЗИ деформация контура нижнего ствола по типу «месяца» является высокочувствительным (95%) признаком компрессии нижнего ствола [59, 63], анатомическим аналогом которого является разных типов связка Руса. Кроме этого, может наблюдаться значительное увеличение площади поперечного сечения нижнего ствола, в среднем от 20 до 50 мм² [59], и потеря фасцикулярной структуры нерва, которые являются характерными признаками компрессии для любого нерва [64]. Более низкой специфичностью (55%) обладает сонографический знак Тинеля — при надавливании датчиком в надключичной области возникает сильная боль в руке или плече, сопровождающаяся парестезиями [59]. Диагностическое введение местного анестетика под контролем УЗИ в лестничные мышцы с купированием жалоб пациента служит дополнительным критерием для постановки диагноза [65].

МРТ-исследование также позволяет верифицировать дополнительные образования и анатомические варианты развития в верхней апертуре, но является более дорогостоящим исследованием. Выявляемая МРТ компрессия нижнего ствола при спорном варианте СВА делает необходимым пересмотр классификации нейрогенного СВА на истинный и спорный [59, 66].

Основной проблемой в диагностике нейрогенного СВА у детей и подростков является, с одной

Диагностические критерии нейрогенного синдрома верхней апертуры [58]

Симптомы в верхних конечностях, выходящие за пределы распространения одного шейного корешка или периферического нерва, присутствующие в течение не менее 12 нед., не могут быть объяснены другим заболеванием и удовлетворяющие минимум 1 критерию в 4 из следующих 5 пунктов
Основные симптомы
1А: боль в шее, верхней части спины, плече, предплечье и/или кисти
1В: онемение, парестезии и/или слабость в руке, кисти или пальцах
Характеристики симптома
2А: боль/парестезии/слабость, усиливающиеся при поднятии руки
2В: боль/парестезии/слабость, усугубляющиеся при длительном или повторяющемся движении руки/кисти, включая длительную работу с клавиатурой или другие повторяющиеся движения, связанные с напряжением
2С: боль/парестезии распространяются вниз по руке из надключичной или подключичной области
Анамнез
3А: симптомы появились после профессиональных нагрузок, активного отдыха или случайных травм головы, шеи или верхних конечностей, включая повторяющееся напряжение верхних конечностей или чрезмерную нагрузку
3В: перелом ключицы или первого ребра в анамнезе или подтвержденное шейное ребро на стороне симптомов
3С: операция на шейном отделе позвоночника или ипсилатеральном периферическом нерве без стойкого улучшения симптомов
3D: консервативное или хирургическое лечение СВА на стороне симптомов
Осмотр
4А: локальная болезненность при пальпации лестничного треугольника и/или субкораконидной области
4В: парестезии руки/кисти/пальца при пальпации лестничного треугольника и/или субкораконидной области
4С: объективная слабость в собственных мышцах кисти, V пальца или атрофия тенара/гипотенара
Стресс-тесты
5А: тест положительного напряжения верхней конечности
5В: положительный 3-минутный тест с подъемом руки

Table 2

Diagnostic criteria of neurogenic thoracic outlet syndrome [58]

Upper limb symptoms extending beyond the distribution of a single cervical root or peripheral nerve, present for 12 weeks or more, cannot be explained by any other disease, and meet at least 1 criterion in 4 of the following 5 items
Cardinal signs
1A: neck, upper back, shoulder, forearm and/or hand pain
1B: numbness, paresthesia and/or weakness in an arm, hand or fingers
Characteristic features of the signs
2A: pain/paresthesia/weakness increasing with the lift of a hand
2B: pain/paresthesia/weakness aggravated by prolonged or repetitive movement of an arm/hand, including typing on a keyboard or other repetitive movements associated with tension
2C: pain/paresthesia radiates down the arm from the supraclavicular or infraclavicular areas
Anamnesis
3A: symptoms appeared after heavy workload, outdoor activities, or accidental injuries to the head, neck, or upper limbs, including repetitive tension or overload
3B: with past history of clavicle or first rib fracture or confirmed cervical rib
3C: surgery on the cervical spine or ipsilateral peripheral nerve with no lasting improvement
3D: conservative treatment or operative therapy of thoracic outlet syndrome depending on localization
Examination
4A: localized pain on palpation of the Trigonum scalenovertbrale and/or subcoracoid area
4B: paresthesia of the arm/hand/finger on palpation of the Trigonum scalenovertbrale and/or subcoracoid area
4C: objective weakness in the intrinsic muscles of the hand, the thumb or thenar/hypothenar atrophy
Stress tests
5A: upper limb tension test
5B: elevated arm stress test

стороны, нежелание врачей назначать инвазивные методики исследования, такие как ЭНМГ, а также дорогостоящее МРТ, а с другой — назначение множества обследований в поисках альтернативных причин жалоб пациента, а также отсутствие критериев диагноза СВА в педиатрической практике [67].

Дифференциальная диагностика нейрогенного СВА проводится с разными заболеваниями,

при которых могут вовлекаться или не вовлекаться ветви плечевого сплетения [68, 69], при этом дифференциальный диагностический ряд будет отличаться у детей и взрослых (табл. 3). Так, стенокардия, синдром запястного канала, фибромиалгия чаще встречаются у взрослых [14, 70, 71].

Терапевтическая тактика ведения пациентов с нейрогенным СВА на начальных этапах

Таблица 3

Дифференциальный диагноз при нейрогенном СВА

Повреждение вращательной манжеты плеча
Фибромиалгия
Дискогенная шейная радикулопатия
Опухоль верхушки легкого (рак Панкоста)
Метастазы
Стенокардия
Брахиоплексопатии (лучевые, аутоиммунные)
Туннельные невропатии (синдром запястного канала, кубитальный туннельный синдром)
Опухоли периферических нервов
Сирингомиелия

Table 3

Differential diagnosis in neurogenic thoracic outlet syndrome

Rotator cuff syndrome
Fibromyalgia syndrome
Cervical radiculopathy
Pancoast syndrome
Metastasis
Angina pectoris
Brachioplexopathies (radiation, autoimmune)
Tunnel neuropathies (carpal tunnel syndrome, cubital tunnel syndrome)
Tumors of peripheral nerves
Myelosingosis

консервативная и включает в себя коррекцию выявленных нарушений осанки, физические упражнения, направленные на растяжение напряженных мышц, а также обучение пациентов правильному положению при работе стоя, сидя и во сне [7, 34]. При этом физиотерапевтические подходы отличаются от таковых при болях в шее и плече другой этиологии [69]. Эффективность физической терапии меньше чем в 50% случаев, однако она может оказаться в отдельных случаях у пациентов с необходимостью хирургического лечения при первоначальной оценке максимально полезной [58]. Возможно для облегчения симптомов применение миорелаксантов и противовоспалительных нестероидных препаратов [72]. Также показана эффективность таких методов консервативной терапии, как акупунктура, фармакопунктура, однако исследование включало серию случаев и систематический обзор исследований, который не отвечал требованиям, предъявляемым для систематических обзоров [73].

Применение ботулинического токсина типа А остается спорным, главным образом ввиду отсутствия длительного эффекта [74], однако показана его эффективность для облегчения симптомов у пациентов, отказавшихся от хирургического лечения [75], и у пациентов, перенесших хирургическую декомпрессию верхней апертуры, в качестве дополнения к основной послеоперационной реабилитации, обеспечивая долгосрочный эффект лечения [76].

При неэффективности консервативной терапии показана хирургическая декомпрессия верхней апертуры, сочетающая скаленэктомию и резекцию первого ребра [14, 34, 77–79].

Эффективность хирургической декомпрессии у взрослых и детей (скаленэктомию в сочетании с резекцией первого ребра) составила от 92,8% до 94% [70–79], однако в других исследованиях эффективность хирургического лечения оказалась ниже 50% [67, 80]. Следует отметить, что в исследованиях с высокой эффективностью декомпрессии ни в одном случае не применялся невролиз надключичных ветвей плечевого сплетения. Также в большинстве работ показано, что быстрее всего регрессировали симптомы после оперативного вмешательства у более молодых пациентов и у больных, чья длительность заболевания была короткой [67, 77–80]. В послеоперационном периоде всем пациентам назначается физическая реабилитация, направленная на коррекцию осанки и устранение мышечно-тонического синдрома [14, 34, 79]. Таким образом, на сегодняшний день хирургическая декомпрессия верхней апертуры является высокоэффективным методом лечения нейрогенного СВА как в педиатрической, так и во взрослой практике. Поздний рецидив симптомов (до 10 лет) возможен и не требует повторного хирургического вмешательства — во всех случаях симптомы устранялись физическими упражнениями [79].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rogers L. Upper-limb pain due to lesions of the thoracic outlet; the scalenus syndrome, cervical rib, and costoclavicular compression. *Br Med J.* 1949;2(4634):956–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4634.956> PMID: 15400956; PMCID: PMC2051550
2. Rob C.G., Standeven A. Arterial occlusion complicating thoracic outlet compression syndrome. *Br Med J.* 1958;2(5098):709–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5098.709>. PMID: 13572875; PMCID: PMC2026647.
3. Peet R.M., Henriksen J.D., Anderson T.P., Martin G.M. Thoracic-outlet syndrome: evaluation of a therapeutic exercise program. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1956;31(9):281–7. PMID: 13323047
4. Jones M.R., Prabhakar A., Viswanath O., Urits I., Green J.B., Kendrick J.B. et al. Thoracic Outlet Syndrome: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Pain Ther.* 2019;8(1):5–18. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-0124-2>. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31037504; PMCID: PMC6514035.
5. Masocatto N.O., Da-Matta T., Prozzo T.G., Couto W.J., Porfirio G. Thoracic outlet syndrome: a narrative review. *Rev Col Bras Cir.* 2019;46(5):e20192243. Portuguese, English. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192243>. PMID: 31859722.
6. Li N., Dierks G., Vervaeke H.E., Jumonville A., Kaye A.D., Myrcik D. et al. Thoracic Outlet Syndrome: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10(5):962. <https://doi.org/10.3390/jcm10050962> PMID: 33804565; PMCID: PMC7957681
7. Ferrante M.A., Ferrante N.D. The thoracic outlet syndromes: Part 2. The arterial, venous, neurovascular, and disputed thoracic outlet syndromes. *Muscle Nerve.* 2017;56(4):663–673. <https://doi.org/10.1002/mus.25535> Epub 2017 Mar 21. PMID: 28006856
8. Sanders R.J., Hammond S.L., Rao N.M. Diagnosis of thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg.* 2007;46(3):601–4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.04.050> PMID: 17826254
9. Fugate M.W., Rotellini-Coltvet L., Freischlag J.A. Current management of thoracic outlet syndrome. *Curr Treat Options*

- Cardiovasc Med.* 2009;11(2):176–83. <https://doi.org/10.1007/s11936-009-0018-4> PMID: 19289030
10. Ozoa G., Alves D., Fish D.E. Thoracic outlet syndrome. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2011;22(3):473–83. <https://doi.org/10.1016/j.pm>
 11. Klaassen Z., Sorenson E., Tubbs R.S., Arya R., Meloy P., Shah R. et al. Thoracic outlet syndrome: a neurological and vascular disorder. *Clin Anat.* 2014;27(5):724–32. <https://doi.org/10.1002/ca.22271> Epub 2013 May 29. PMID: 23716186
 12. Arthur L.G., Teich S., Hogan M., Caniano D.A., Smead W. Pediatric thoracic outlet syndrome: a disorder with serious vascular complications. *J Pediatr Surg.* 2008;43(6):1089–94. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.02.038> PMID: 18558188
 13. Maru S., Dosluglu H., Dryjski M., Cherr G., Curl G.R., Harris L.M. Thoracic outlet syndrome in children and young adults. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(5):560–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.015> Epub 2009 Aug 22. PMID: 19703780
 14. Codd C.M., Abzug J.M. Upper Extremity Compressive Neuropathies in the Pediatric and Adolescent Populations. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020;13(6):696–707. <https://doi.org/10.1007/s12178-020-09666-4> PMID: 32720100; PMCID: PMC7661676
 15. Buller L.T., Jose J., Baraga M., Lesniak B. Thoracic Outlet Syndrome: Current Concepts, Imaging Features, and Therapeutic Strategies. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2015;44(8):376–82. PMID: 26251937
 16. Lourbopoulos A., Ioannidis P., Maiovis P., Tascos N. The Gilliatt–Sumner hand. *Acta Neurol Belg.* 2012;112(4):421–2. <https://doi.org/10.1007/s13760-012-0091-4> Epub 2012 Jun 7. PMID: 22674030
 17. Matsubara T., Kurokawa K., Sakurai K., Yasutomi H., Yamawaki T. The Gilliatt–Sumner hand: a diagnostic clue of neurogenic thoracic outlet syndrome. *QJM.* 2018;111(11):831–832. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy122> PMID: 29931301
 18. Gilliatt R.W., Le Quesne P.M., Logue V., Sumner A.J. Wasting of the hand associated with a cervical rib or band. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1970;33(5):615–24. <https://doi.org/10.1136/jnnp.33.5.615> PMID: 5478944; PMCID: PMC493540
 19. Connolly M.R., Auchincloss H.G. Anatomy and Embryology of the Thoracic Outlet. *Thorac Surg Clin.* 2021;31(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.09.007> PMID: 33220766; PMCID: PMC8057296
 20. Lapegue F., Faruch-Bilfeld M., Demondion X. et al. Ultrasonography of the brachial plexus, normal appearance and practical applications. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(3):259–75. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.020> PMID: 24603038
 21. Laulan J. Thoracic outlet syndromes. The so-called “neurogenic types”. *Hand Surg Rehabil.* 2016;35(3):155–64. <https://doi.org/10.1016/j.hansur.2016.01.007> PMID: 27740456
 22. Roos D.B. Congenital anomalies associated with thoracic outlet syndrome. Anatomy, symptoms, diagnosis, and treatment. *Am J Surg.* 1976;132(6):771–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(76\)90456-6](https://doi.org/10.1016/0002-9610(76)90456-6) PMID: 998867
 23. Sanders R.J., Anest S.J. Thoracic outlet and pectoralis minor syndromes. *Semin Vasc Surg.* 2014;27(2):86–117. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2015.02.001> Epub 2015 Feb 18. PMID: 25868762
 24. Burke A.C., Nelson C.E., Morgan B.A., Tabin C. Hox genes and the evolution of vertebrate axial morphology. *Development.* 1995;121(2):333–46. PMID: 7768176
 25. Galis F. Why do almost all mammals have seven cervical vertebrae? Developmental constraints, Hox genes, and cancer. *J Exp Zool.* 1999;285(1):19–26. PMID: 10327647
 26. Brewin J., Hill M., Ellis H. The prevalence of cervical ribs in a London population. *Clin Anat.* 2009;22(3):331–6. <https://doi.org/10.1002/ca.20774> PMID: 19280652
 27. Spadliński Ł., Cecot T., Majos A., Stefańczyk L., Pietruszewska W., Wysiański G. et al. The Epidemiological, Morphological, and Clinical Aspects of the Cervical Ribs in Humans. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8034613. <https://doi.org/10.1155/2016/8034613> Epub 2016 Nov 15. PMID: 27975060; PMCID: PMC5126392
 28. Chan K.H., Gitomer S.A., Perkins J.N., Liang C., Strain J.D. Clinical presentation of cervical ribs in the pediatric population. *J Pediatr.* 2013;162(3):635–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.048> Epub 2012 Dec 5. PMID: 23219244
 29. Weber A.E., Criado E. Relevance of bone anomalies in patients with thoracic outlet syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(4):924–32. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.08.014> Epub 2013 Dec 6. PMID: 24316293
 30. Nguyen L.L., Soo Hoo A.J. Evaluation and Management of Arterial Thoracic Outlet Syndrome. *Thorac Surg Clin.* 2021;31(1):45–54. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.09.006> PMID: 33220770
 31. Sayın A., Güngör H., Bilgin M., Ertürk U. Paget-von Schrötter syndrome: upper extremity deep vein thrombosis after heavy exercise. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2012;40(4):354–7. <https://doi.org/10.5543/TKDA.2012.02212> PMID: 22951853
 32. Saleem T., Baril D.T. Paget Schroetter Syndrome. 2021 Apr 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29494023
 33. Zell L., Sommerfeld A., Buchter A. Das Paget-von Schroetter-Syndrom. Zum 100. Todesjahr von Sir James Paget und zur 50jährigen Namensgebung des Syndroms [The Paget-von Schroetter syndrome. On the centenary of the death of Sir James Paget and on the 50th anniversary of the naming of the syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1999;124(31–32):948–51. German. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1233174> PMID: 10480017
 34. Ohman J.W., Thompson R.W. Thoracic Outlet Syndrome in the Overhead Athlete: Diagnosis and Treatment Recommendations. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020;13(4):457–471. <https://doi.org/10.1007/s12178-020-09643-x> PMID: 32514995; PMCID: PMC7340704
 35. Criado E., Berguer R., Greenfield L. The spectrum of arterial compression at the thoracic outlet. *J Vasc Surg.* 2010 Aug;52(2):406–11. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.03.009> Epub 2010 Jun 11. PMID: 20541346.
 36. Vemuri C., McLaughlin L.N., Abuirqeba A.A., Thompson R.W. Clinical presentation and management of arterial thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg.* 2017;65(5):1429–1439. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.11.039> Epub 2017 Feb 8. PMID: 28189360
 37. Rayan G.M., Jensen C. Thoracic outlet syndrome: provocative examination maneuvers in a typical population. *J Shoulder Elbow Surg.* 1995;4(2):113–7. [https://doi.org/10.1016/s1058-2746\(05\)80064-3](https://doi.org/10.1016/s1058-2746(05)80064-3) PMID: 7600161
 38. Plewa M.C., Delinger M. The false-positive rate of thoracic outlet syndrome shoulder maneuvers in healthy subjects. *Acad Emerg Med.* 1998;5(4):337–42. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02716.x> PMID: 9562199
 39. Nord K.M., Kapoor P., Fisher J., Thomas G., Sundaram A., Scott K., Kothari M.J. False positive rate of thoracic outlet syndrome diagnostic maneuvers. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2008;48(2):67–74. PMID: 18435210
 40. van de Pol D., Kuijer P.P., Langenhorst T., Maas M. High prevalence of self-reported symptoms of digital ischemia in elite male volleyball players in the Netherlands: a cross-sectional national survey. *Am J Sports Med.* 2012;40(10):2296–302. <https://doi.org/10.1177/0363546512456973> Epub 2012 Aug 27. PMID: 22926747
 41. Zajac J.M., Angeline M.E., Bohon T.M., Loftus M., Potter H.G., Weiland A.J. et al. Axillary artery thrombosis in a major league baseball pitcher: a case report and rehabilitation guide. *Sports Health.* 2013;5(5):402–6. <https://doi.org/10.1177/1941738113495647> PMID: 24427409; PMCID: PMC3752194
 42. Rollo J., Rigberg D., Gelabert H. Vascular Quadrilateral Space Syndrome in 3 Overhead Throwing Athletes: An Underdiagnosed Cause of Digital Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2017;42:63.

- e1–63.e6. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.10.051> Epub 2017 Mar 8. PMID: 28284923
43. Duwayri Y.M., Emery V.B., Driskill M.R., Earley J.A., Wright R.W., Paletta G.A. Jr., Thompson R.W. Positional compression of the axillary artery causing upper extremity thrombosis and embolism in the elite overhead throwing athlete. *J Vasc Surg.* 2011;53(5):1329–40. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.11.031>. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21276687.
 44. Melby S.J., Vedantham S., Narra V.R., Paletta G.A. Jr., Khoo-Summers L., Driskill M., Thompson R.W. Comprehensive surgical management of the competitive athlete with effort thrombosis of the subclavian vein (Paget-Schroetter syndrome). *J Vasc Surg.* 2008;47(4):809–820; discussion 821. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.10.057>. Epub 2008 Feb 14. PMID: 18280096.
 45. Sartori M., Migliaccio L., Favaretto E., Brusi C., Conti E., Rodorigo G., Cosmi B. Whole-Arm Ultrasound to Rule Out Suspected Upper-Extremity Deep Venous Thrombosis in Outpatients. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1226–7. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1683> PMID: 25961734
 46. Kraaijpoel N., van Es N., Porreca E., Büller H.R., Di Nisio M. The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: A review of the literature. *Thromb Res.* 2017;156:54–59. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.035> Epub 2017 Jun 1. PMID: 28586697
 47. Brownie E.R., Abuirqeba A.A., Ohman J.W., Rubin B.G., Thompson R.W. False-negative upper extremity ultrasound in the initial evaluation of patients with suspected subclavian vein thrombosis due to thoracic outlet syndrome (Paget–Schroetter syndrome). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(1):118–126. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.08.011> Epub 2019 Nov 13. PMID: 31732483
 48. Raptis C.A., Sridhar S., Thompson R.W., Fowler K.J., Bhalla S. Imaging of the Patient with Thoracic Outlet Syndrome. *Radiographics.* 2016;36(4):984–1000. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150221> Epub 2016 Jun 3. PMID: 27257767
 49. Gwozdz A.M., Silickas J., Smith A., Saha P., Black S.A. Endovascular Therapy for Central Venous Thrombosis. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2018;14(3):214–218. <https://doi.org/10.14797/mdej-14-3-214> PMID: 30410652; PMCID: PMC6217556
 50. Urschel H.C. Jr., Patel A.N. Paget–Schroetter syndrome therapy: failure of intravenous stents. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(6):1693–6; discussion 1696. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)00116-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)00116-4) PMID: 12822601
 51. Samoila G., Twine C.P., Williams I.M. The infraclavicular approach for Paget–Schroetter syndrome. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(2):83–91. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2017.0154> PMID: 29388461; PMCID: PMC5838687
 52. Karaolani G., Antonopoulos C.N., Koutsias S.G., Giosdekos A., Metaxas E.K., Tzimas P. et al. A systematic review and meta-analysis for the management of Paget–Schroetter syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(3):801–810.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.01.011> Epub 2021 Feb 2. PMID: 33540134
 53. Molina JE, Hunter DW, Dietz CA. Protocols for Paget–Schroetter syndrome and late treatment of chronic subclavian vein obstruction. *Ann Thorac Surg.* 2009 Feb;87(2):416–22. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.11.056>. PMID: 19161749.
 54. Likes K., Rochlin D.H., Call D., Freischlag J.A. Coexistence of arterial compression in patients with neurogenic thoracic outlet syndrome. *JAMA Surg.* 2014;149(12):1240–3. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.280> PMID: 25322469
 55. Griffith J.F. Ultrasound of the Brachial Plexus. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2018;22:323–333. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1645862> PMID: 29791960
 56. Hixson K.M., Horris H.B., McLeod T.C.V., Bacon C.E.W. The diagnostic accuracy of clinical diagnostic tests for thoracic outlet syndrome. *J Sport Rehabil.* 2017;26:459–465. <https://doi.org/10.1123/jsr.2016-0051> PMID: 27632823
 57. Twajj H., Rolls A., Sinisi M., Weiler R. Thoracic outlet syndromes in sport: a practical review in the face of limited evidence — unusual pain presentation in an athlete. *Br J Sports Med.* 2013;47(17):1080–4. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-093002> Epub 2013 Sep 17. PMID: 24045906
 58. Balderman J., Holzem K., Field B.J., Bottros M.M., Abuirqeba A.A., Vemuri C., Thompson R.W. Associations between clinical diagnostic criteria and pretreatment patient-reported outcomes measures in a prospective observational cohort of patients with neurogenic thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg.* 2017;66(2):533–544.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.03.419> PMID: 28735950
 59. Arányi Z., Csillik A., Böhm J., Schelle T. Ultrasonographic Identification of Fibromuscular Bands Associated with Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome: The “Wedge-Sickle” Sign. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42(10):2357–66. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.005> Epub 2016 Jul 18. PMID: 27444863
 60. Lapegue F., Faruch-Bilfeld M., Demondion X., Apredoaci C., Bayol M.A., Artico H. et al. Ultrasonography of the brachial plexus, normal appearance and practical applications. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(3):259–75. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.020> Epub 2014 Mar 3. PMID: 24603038
 61. Delorme J.P., Purgina B., Jibri Z. Subperiosteal chondromyxoid fibroma: a rare case involving the humeral diaphysis. *Skeletal Radiol.* 2021;50(3):597–602. <https://doi.org/10.1007/s00256-020-03581-y> Epub 2020 Aug 15. PMID: 32803376
 62. Gembruch O., Ahmadipour Y., Chihi M., Dinger T.F., Rauschenbach L., Pierscianek D. et al. Lipomas as an Extremely Rare Cause for Brachial Plexus Compression: A Case Series and Systematic Review. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2021;16(1):e10–e16. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726087> PMID: 33868454; PMCID: PMC8043811
 63. Дружинин Д.С., Никитин С.С., Борискина Л.М., Дружинина Е.С., Новиков М.Л., Елисеева А.А. Роль ультразвукового исследования плечевого сплетения при синдроме верхней апертуры. *Нервно-мышечные болезни.* 2020;10(1):43–52. [Druzhinin D.S., Nikitin S.S., Boriskina L.M., Druzhinina E.S., Novikov M.L., Eliseeva A.A. The role of the ultrasound examination of the brachial plexus in thoracic outlet syndrome. *Neuromuscular Diseases.* 2020;10(1):43–52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-1-43-52>
 64. Hobson-Webb L.D., Padua L., Martinoli C. Ultrasonography in the diagnosis of peripheral nerve disease. *Expert Opin Med Diagn.* 2012;6(5):457–71. <https://doi.org/10.1517/17530059.2012.692904> Epub 2012 Jun 14. PMID: 23480810
 65. Bottros M.M., AuBuchon J.D., McLaughlin L.N., Altchek D.W., Illig K.A., Thompson R.W. Exercise-Enhanced, Ultrasound-Guided Anterior Scalene Muscle/Pectoralis Minor Muscle Blocks Can Facilitate the Diagnosis of Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome in the High-Performance Overhead Athlete. *Am J Sports Med.* 2017;45(1):189–194. <https://doi.org/10.1177/0363546516665801> Epub 2016 Sep 30. PMID: 27664077
 66. Baumer P., Kele H., Kretschmer T., Koenig R., Pedro M., Bendszus M., Pham M. Thoracic outlet syndrome in 3T MR neurography-fibrous bands causing discernible lesions of the lower brachial plexus. *Eur Radiol.* 2014;24(3):756–61. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3060-2> Epub 2013 Nov 22. PMID: 24272223
 67. Hong J., Pisapia J.M., Ali Z.S., Heuer A.J., Alexander E., Heuer G.G., Zager E.L. Long-term outcomes after surgical treatment of pediatric neurogenic thoracic outlet syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;21(1):54–64. <https://doi.org/10.3171/2017.7.PEDS12757>. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29125442
 68. Citisli V. Assessment of Diagnosis and Treatment of Thoracic Outlet Syndrome, an Important Reason of Pain in Upper Extremity, Based on Literature. *Journal of Pain and Relief.* 2015. <https://doi.org/10.4172/2167-0846.1000173>
 69. Illig K.A., Thompson R.W., Freischlag J.A., Donahue D., Jordan S.E., Lum Y.-W., Gelabert H.A. Thoracic Outlet Syn-

- drome. Springer International Publishing, 2021. eBook ISBN 978-1-4471-4366-6 <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4366-6>
70. Daffin M., Gibler R.C., Kashikar-Zuck S. Measures of Juvenile Fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72Suppl.10 (Suppl.10):171–182. <https://doi.org/10.1002/acr.24197> PMID: 33091238; PMCID: PMC7647372
71. Maffei M.E. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7877. <https://doi.org/10.3390/ijms21217877> PMID: 33114203; PMCID: PMC7660651
72. Watson L.A., Pizzari T., Balster S. Thoracic outlet syndrome part 2: conservative management of thoracic outlet. *Man Ther*. 2010;15(4):305–14. <https://doi.org/10.1016/j.math.2010.03.002> Epub 2010 Apr 9. PMID: 20382063
73. Hwang J.H., Ku S., Jeong J.H. Traditional medicine treatment for thoracic outlet syndrome: A protocol for systematic review of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e21074. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021074> PMID: 32629739; PMCID: PMC7337591
74. Finlayson H.C., O'Connor R.J., Brasher P.M.A., Travlos A. Botulinum toxin injection for management of thoracic outlet syndrome: a double-blind, randomized, controlled trial. *Pain*. 2011;152(9):2023–2028. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.04.027> Epub 2011 May 31. PMID: 21628084
75. Rahman A., Hamid A., Inozemtsev K., Nam A. Thoracic Outlet Syndrome Treated With Injecting Botulinum Toxin Into Middle Scalene Muscle and Pectoral Muscle Interfascial Planes: A Case Report. *A A Pract*. 2019;12(7):235–237. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000894> PMID: 30234514
76. Donahue D.M., Godoy I.R.B., Gupta R., Donahue J.A., Torriani M. Sonographically guided botulinum toxin injections in patients with neurogenic thoracic outlet syndrome: correlation with surgical outcomes. *Skeletal Radiol*. 2020;49(5):715–722. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-03331-9> Epub 2019 Dec 5. PMID: 31807876
77. Likes K.C., Orlando M.S., Salditch Q., Mirza S., Cohen A., Reifsnnyder T. et al. Lessons Learned in the Surgical Treatment of Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome Over 10 Years. *Vasc Endovascular Surg*. 2015;49(1–2):8–11. <https://doi.org/10.1177/1538574415583850> Epub 2015 Apr 27. PMID: 25916629
78. Matos J.M., Gonzalez L., Kfoury E., Echeverria A., Bechara C.F., Lin P.H. Outcomes following operative management of thoracic outlet syndrome in the pediatric patients. *Vascular*. 2018;26(4):410–417. <https://doi.org/10.1177/1708538117747628> Epub 2018 Jan 4. PMID: 29301465
79. Al Shakarchi J., Jaipersad A., Morgan R., Pherwani A. Early and Late Outcomes of Surgery for Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome in Adolescents. *Ann Vasc Surg*. 2020;63:332–335. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.07.026> Epub 2019 Oct 15. PMID: 31626925
80. Ransom E.F., Minton H.L., Young B.L., He J.K., Ponce B.A., McGwin G. et al. Intermediate and Long-term Outcomes Following Surgical Decompression of Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome in an Adolescent Patient Population. *Hand (NY)*. 2020;Feb10:1558944719901319. <https://doi.org/10.1177/1558944719901319> Epub ahead of print. PMID: 32036706

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ НА ФОНЕ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Белопасова А.В.¹, Кулеш А.А.^{2,3}, Мехряков С.А.³, Сыромятникова Л.И.^{2,3}, Чететкин А.О.¹, Каршиева А.Р.¹, Добрынина Л.А.¹

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

³Городская клиническая больница № 4, Пермь, Россия

Резюме

Легочная артериовенозная мальформация (ЛАВМ) рассматривается в качестве редкой причины ишемического инсульта у пациентов молодого возраста. Представлена серия из 5 клинических случаев ЛАВМ-ассоциированного ишемического инсульта. Обсуждается патогенез заболевания, клиническая картина, подходы к диагностике и вторичной профилактике. Подробно описаны клинические случаи ишемического инсульта у пациентки 32 лет со спорадической ЛАВМ, которой выполнена эмболизация мальформации, и пациента 24 лет с наследственной геморрагической телеангиэктазией, которому при поступлении проведен внутривенный тромболитиз и механическая тромбэкстракция, а в последующем выполнена видеоторакокопическая резекция ЛАВМ.

Ключевые слова: легочная артериовенозная мальформация, инсульт, серия клинических случаев, диагностика, лечение

Для цитирования Белопасова А.В., Кулеш А.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Чететкин А.О., Каршиева А.Р., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт на фоне легочных артериовенозных мальформаций. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):27–36. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-27-36

Для корреспонденции: Кулеш Алексей Александрович — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Белопасова А.В., <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Кулеш А.А., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Мехряков С.А., <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>

Сыромятникова Л.И., <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Чететкин А.О., <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

Каршиева А.Р., <https://orcid.org/0000-0002-0274-9694>

Добрынина Л.А., <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

ISCHAEMIC STROKE ASSOCIATED WITH PULMONARY ARTERIOVENOUS MALFORMATION

Belopasova A.V.¹, Kulesh A.A.^{2,3}, Mekhrykov S.A.³, Syromyatnikova L.I.^{2,3}, Chechetkin A.O.¹, Karshieva A.R.¹, Dobrynina L.A.¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

²Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

³4th City Clinical Hospital of Perm, Perm, Russia

Abstract

Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) is considered a rare cause of ischaemic stroke in young patients. In this article, we present a case series of 5 patients with PAVM-associated ischaemic stroke. We discuss pathophysiology, clinical presentation, diagnostic approaches, and secondary prevention. In addition, two of the aforementioned cases are provided in detail: the one of 32-year-old female with ischaemic stroke associated with sporadic PAVM, the latter being treated with embolization, and the one of 24-year-old male with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) who developed PAVM-associated ischaemic stroke, who was treated with intravenous thrombolytic therapy and mechanical thrombectomy on admission, followed by video-assisted thoracoscopic PAVM resection.

Keywords: pulmonary arteriovenous malformation (PAVM), stroke, case series, diagnostic approach, treatment

For citation: Belopasova A.V., Kulesh A.A., Mekhrykov S.A., Syromyatnikova L.I., Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Dobrynina L.A. Ischaemic stroke associated with pulmonary arteriovenous malformation. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2022;27(4):27–36. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-27-36

For correspondence: Kulesh A.A. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Belopasova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Kulesh A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Mekhrykov S.A., <https://0000-0001-5679-4100>

Syromyatnikova L.I., <https://0000-0002-8305-1115>

Chechetkin A.O., <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

Karshieva A.R., <https://orcid.org/0000-0002-0274-9694>

Dobrynina L.A., <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Received 12.10.2021

Accepted 03.05.2022

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт; ЛАВМ — легочная артериовенозная мальформация; НГТ — наследственная геморрагическая телеангиэктазия; ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Введение. Парадоксальная эмболия на фоне открытого овального окна или дефекта межпредсердной перегородки рассматривается в качестве второй по частоте причины ишемического инсульта (ИИ) у пациентов молодого возраста. Поэтому при исключении других механизмов мозговой катастрофы у данной категории больных используется двухэтапный диагностический подход, включающий в качестве скрининговой методики транскраниальную доплерографию с пузырьковой пробой (bubble-тест), при положительном результате которой проводится чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ) [1–3]. Однако примерно у каждого восьмого пациента с право-левым шунтом, выявленным при помощи пузырькового теста, проведение ЧП-ЭхоКГ не позволяет обнаружить аномалию межпредсердной перегородки [4]. Объяснением этому может служить наличие у пациента пульмонального шунта, например, вследствие легочных артериовенозных мальформаций (ЛАВМ), которые, как правило, развиваются в рамках наследственной геморрагической телеангиэктазии (НГТ) [5]. В настоящей статье представлено описание серии из пяти клинических случаев ИИ на фоне ЛАВМ.

Материал и методы. Проанализированы данные пациентов, прошедших обследование и лечение в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва) и ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» (г. Пермь).

Результаты. ЛАВМ-ассоциированный ИИ диагностирован у 5 пациентов. Детальная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Результаты нейровизуализации и ангиопульмонографии представлены на рис. 1.

Более подробно представляем клинические случаи №2 и №5.

Клинический случай № 2. Пациентка, 32 года, обратилась в научно-консультативное отделение ФГБНУ НЦН в феврале 2020 г. 23 января утром отметила кратковременное (до 1 мин) онемение и покалывание в левой руке. Через несколько часов постепенно

развились стойкое онемение в той же руке, нечеткость речи, ротационное головокружение, тошнота и многократная рвота. В связи с отсутствием улучшения через 6 часов от начала симптоматики доставлена в региональный сосудистый центр. В неврологическом статусе при поступлении: дизартрия, крупноразмашистый нистагм при взгляде влево, гипестезия в левой руке, адиадохокinez слева, интенционный тремор при выполнении пальценосовой пробы с обеих сторон.

Из анамнеза жизни известно, что в подростковом возрасте диагностированы сколиоз грудного отдела позвоночника 2-й степени, поперечное плоскостопие и миопия высокой степени (OU — 9,0). В связи с нарушением прикуса и неровностью зубного ряда на протяжении нескольких лет носила брекеты. В возрасте 20 лет диагностирована варикозная болезнь вен нижних конечностей. В 25 лет — струмэктомия в связи с узловым зобом. Наследственный анамнез не отягощен.

При КТ головного мозга в день госпитализации очаговых изменений выявлено не было. МРТ головного мозга на 5-е сутки заболевания продемонстрировала острые инфаркты в полушариях мозжечка (бассейн задних нижних мозжечковых артерий и верхней мозжечковой артерии слева) (рис. 2, А–С). Проводился поиск причины инсульта: интра- (МРТ-ангиография) и экстракраниальных (дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий) стенозов не обнаружено; патологии клапанов, дефектов межпредсердной перегородки, пристеночного тромбоза не выявлено (трансторакальная эхокардиография); по данным дуплексного сканирования вен нижних конечностей имелись признаки варикозного расширения вен нижних конечностей, тромбов нет.

При поступлении в стационар выполнена рентгенография органов грудной клетки, при которой заподозрено сосудистое образование верхней доли левого легкого. Проведена КТ-пульмонография: в S4–S5 верхней доле левого легкого выявлен «клубок» патологически извитых расширенных легочных артерий, контрастирующихся пропорционально стволу, а также долевым легочным артериям общими размерами 53 × 30 × 28 мм — АВМ верхней доли левого легкого (рис. 2, D). На момент госпитализации находка не была рассмотрена в качестве предположительной причины инсульта. Пациентка консультирована

Характеристика пациентов с ЛАВМ-ассоциированным ишемическим инсультом

Клинические случаи					
Возраст, лет	23	32	45	22	24
Пол	Ж	Ж	Ж	М	М
Число перенесенных инсультов	3	1	1	1	1
Клиническая картина	Парез, гемипарез	Онемение правой руки, дизартрия, головокружение, тошнота, рвота	Преходящая слабость в правой ноге, афазия	Афазия	Гемиплегия, дизартрия, neglect-синдром
Провоцирующие факторы	Нет	Нет	Нет	Постельный режим по поводу операции на желудке	Прием алкоголя
Очаг	Корковые очаги в мозжечке, правая ЗМА, левая СМА	Бассейн обеих ЗНМА и ВСА слева	Бассейн левой ПМА	Два корковых очага, правая и левая СМА	Левая СМА, на фоне окклюзии М1-сегмента, геморрагическая трансформация
Реперфузионная терапия	Нет	Нет	Нет	Нет	Внутривенный тромболитиз, тромбоэкстракция
Результат шкалы Рэнкина через месяц	1	0	0	0	2
Патология мозговых артерий	Нет	Нет	Нет	Капиллярная телеангиэктазия	Нет
ТКДГ с пузырьковой пробой, НITS	> 25 (занавес)	> 25 (занавес)	> 25 (занавес)	10	25
Появление контраста на ЧП-ЭхоКГ	Через 3 сердечных цикла	Через 6 сердечных циклов	Через 6 сердечных циклов	Через 5 сердечных циклов	Через 5 сердечных циклов
Тромбоз глубоких вен	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Диагностика ЛАВМ	В 23 года после 3 ИИ	При ИИ	В 44 года; КТ легких по поводу бронхита	В 16 лет, при флюорографии	При ИИ
Число и локализация ЛАВМ	более 7; справа — S3, S4, S6, S8, S9, S10; слева — S5, S8	1; S4–S5 слева	1; S3 справа	4; S4, S9 справа; S4, S5 слева	1, S10 слева
Размер самой большой ЛАВМ, мм	10 × 8 × 12	53 × 30 × 28	9 × 8 × 10	25 × 17	25 × 20 × 31
НГТ	Да	Нет	Нет	Да	Да
Проявления НГТ/ЛАВМ	Частые носовые кровотечения с детства; желудочные кровотечения	Не было	Першение в горле, затяжной кашель	Точечные телеангиоэктазии языка; легкий цианоз губ, языка и дистальных фаланг кистей и стоп; «барабанные палочки»	Точечные телеангиоэктазии языка и нижней губы; «часовые стекла»
Наследственность	Отрицает	–	–	Телеангиоэктазии языка по линии матери	Неизвестно
Синдром дисплазии соединительной ткани	Миопия, сколиоз, плоскостопие	Миопия, сколиоз, плоскостопие, готическое нёбо, нарушение роста зубов	Нет	Миопия, плоскостопие, сколиоз, нарушение роста зубов, готическое нёбо	Сколиоз, нарушение роста зубов, готическое нёбо
Хронические заболевания	Миопия средней степени	Резекция щитовидной железы, гипотиреоз, варикозная болезнь вен нижних конечностей	Нет	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	Нет
Мигрень	Нет	Нет	С аурой	Нет	Нет
Число эритроцитов в общем анализе крови, × 10 ¹² /л (норма 4,0–5,0)	5,5	4,4	4,0	6,5	5,5
Лечение	Эмболизация	Эмболизация	Эмболизация	Видеоторакоскопическая резекция	Видеоторакоскопическая резекция
Вторичная профилактика после хирургического лечения	Апиксабан 5 мг 2 раза в день	Ацетилсалициловая кислота 1 год	Ацетилсалициловая кислота 1 год	Ничего	Апиксабан 5 мг 2 раза в день 6 мес.

Примечание: ЗМА — задняя мозговая артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ПМА — передняя мозговая артерия; ЗНМА — задняя нижняя мозжечковая артерия; ВМА — верхняя мозжечковая артерия; ТКДГ — транскраниальная доплерография; НITS — High Intensity Transient Signals; НГТ — наследственная геморрагическая телеангиэктазия; ЛАВМ — легочная артериовенозная мальформация; ИИ — ишемический инсульт.

Characteristics of the patients with pulmonary arteriovenous malformation — associated ischaemic stroke

	Patient number				
	1	2	3	4	5
Age (years)	23	32	45	22	24
Gender	Female	Female	Female	Male	Male
Strokes in history	3	1	1	1	1
Clinical presentation	Muscle weakness, hemianopsia	Right arm numbness, dysarthria, dizziness, nausea, vomiting	Transient muscle weakness in the right leg, aphasia	Aphasia	Hemiplegia, dysarthria, neglect
Triggers	None	None	None	Bed rest following a gastric surgery	Alcohol intake
Lesion	Cerebellar cortex, right PCA territory, left MCA territory	Territories of both PICAs and the left SCA	Left ACA territory	Two cortical infarcts in right and left MCAs territories, parietal lobes	Left MCA territory (M1 occlusion), haemorrhagic transformation
Reperfusion therapy	None	None	None	None	Intravenous thrombolytic therapy, mechanical thrombectomy
Rankin scale in a month	1	0	0	0	2
Cerebral arteries	Normal	Normal	Normal	Capillary telangiectasia	Normal
TCD with a bubble test, HITS	> 25 (curtain)	> 25 (curtain)	> 25 (curtain)	10	25
Contrast appearance on TOE	After 3 cardiac cycles	After 6 cardiac cycles	After 6 cardiac cycles	After 5 cardiac cycles	After 5 cardiac cycles
Deep vein thrombosis	No	No	No	No	No
PAVM diagnosis	At the age of 23, after 3 ischaemic strokes	During ischaemic stroke management	At the age of 44; on chest CT for bronchitis	At the age of 16, on fluorography	During ischaemic stroke management
PAVM number and location	> 7 Right lung: S3, S4, S6, S8, S9, S10 Left lung: S5, S8	1 S4–S5 of the left lung	1 S3 of the right lung	4 Right lung: S4, S9 Left lung: S4, S5	1 S10 of the left lung
Size of the largest PAVM (mm)	10 × 8 × 12	53 × 30 × 28	9 × 8 × 10	25 × 17	25 × 20 × 31
HHT	Yes	No	No	Yes	Yes
Clinical features of HHT/PAVM	Frequent epistaxis since childhood, gastric bleedings	None	Scratchy throat, lingering cough	Punctate telangiectasias of the tongue; mild cyanosis of the lips, tongue and terminal phalanges of fingers and toes; nail clubbing	Punctate telangiectasias of the tongue and lower lip; nail clubbing
Family history	Denies	Denies	Denies	Matrilineal telangiectasias of the tongue	Unknown
Connective tissue dysplasia	Myopia, scoliosis, pes planus	Myopia, scoliosis, pes planus, high-arched palate, altered teeth growth	No	Myopia, pes planus, scoliosis, altered teeth growth, high-arched palate	Scoliosis, altered teeth growth, high-arched palate
Chronic diseases	Moderate myopia	Partial thyroidectomy, hypothyroidism, varicose veins in legs	None	Peptic ulcer disease (duodenum)	None
Migraine	No	No	With aura	No	No
RBC count (× 10 ¹² per litre) Normal range: 4.0–5.0 × 10 ¹² per litre	5.5	4.4	4.0	6.5	5.5
Treatment	Embolisation	Embolisation	Embolisation	Video-assisted thoracoscopic resection	Video-assisted thoracoscopic resection
Post-operative secondary prevention	Apixaban 5 mg twice a day	Acetylsalicylic acid for 1 year	Acetylsalicylic acid for 1 year	None	Apixaban 5 mg twice a day (6-month course)

Note: ACA — anterior cerebral artery; MCA — middle cerebral artery; SCA — superior cerebellar artery; PICA — posterior inferior cerebellar artery; TCD — transcranial Doppler ultrasound; HITS — high-intensity transient signals; TOE — transoesophageal echocardiography; PAVM — pulmonary arteriovenous malformation; HHT — hereditary haemorrhagic telangiectasia; RBC — red blood cell.

торакальным хирургом, рекомендовано плановое оперативное лечение. На 14-е сутки пребывания в стационаре симптоматика практически полностью регрессировала, сохранялись легкие координаторные нарушения.

Поиск причины инсульта продолжен амбулаторно при обследовании в Научном центре неврологии. Ввиду наличия ЛАВМ проведена транскраниальная доплерография с введением контрастного препарата (bubble-test) для диагностики шунта справа налево: через 6 сердечных циклов получен «занавес» из микроэмболических сигналов в покое (шунт 4-й степени). Множественное количество пузырьков регистрировалась по обеим средним мозговым артериям на протяжении более 2 мин.

26 апреля пациенте проведена эндоваскулярная эмболизация артериовенозной мальформации левого легкого Vascular Plug II Amplatzer 10*7 мм спиралью Tornado 3*2 мм и Tornado 4*2 мм (рис. 2, F). С целью вторичной профилактики инсульта назначена ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день длительно 6 мес.

Клинический случай №5. Пациент, 24 года, хроническими заболеваниями не страдал, курил. 20 апреля вечером выпил три бутылки пива, а утром поехал на машине на дачу (15 мин пути). Вышел

из машины, дошел до двери дома, упал и не мог самостоятельно встать из-за слабости в правых конечностях. Доставлен в стационар ГКБ № 4 г. Перми через 3 ч от времени развития симптомов. В неврологическом статусе: умеренная моторная афазия, асимметрия лица, гемипарез и выраженный правосторонний гемипарез, NIHSS 16 баллов.

Выполнена КТ головного мозга, КТ-ангиография и КТ-перфузия (рис. 3, А, В), выявлена обширная зона пенумбры в бассейне левой средней мозговой артерии на фоне окклюзии М1-сегмента левой средней мозговой артерии. Начат внутривенный тромболизис альтеплазой. По случайности во время введения болуса альтеплазы пациенту проводилась трансторакальная эхокардиография: отмечено появление большого количества микропузырьков в левых камерах сердца. Пациент доставлен в рентген-операционную. При выполнении селективной дигитальной ангиографии визуализирована окклюзия париетальной ветви левой средней мозговой артерии в сегменте М2 (рис. 3, С). Выполнено две попытки тромбаспирации при помощи системы Penumbra, достигнут кровоток ТICI-III (рис. 3, D). Примечательно, что в процессе тромбаспирации отмечалось локальное тромбообразование в зоне манипуляции. Отмечен регресс двигательных нарушений, однако

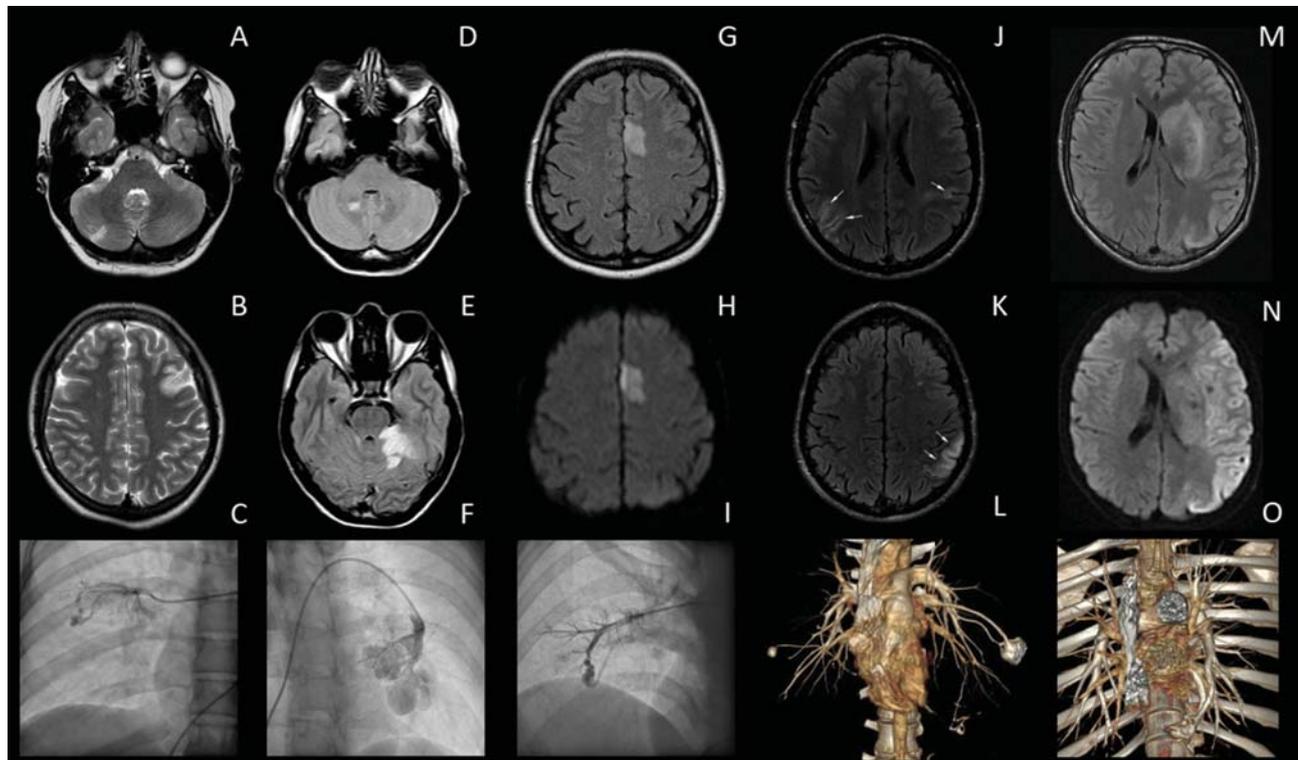


Рис. 1. Результаты нейровизуализации и ангиопульмонографии. А, В — МРТ T2-ВИ пациента №1; С — селективная ангиопульмонография пациента №1; D, E — МРТ FLAIR пациента №2; F — селективная ангиопульмонография пациента №2; G — МРТ FLAIR пациента №3; H — МРТ DWI пациента №3; I — селективная ангиопульмонография пациента №3; J, K — МРТ FLAIR пациента №4; L — КТ-ангиопульмонография пациента №4; M, N — МРТ DWI пациента №5; O — КТ-ангиопульмонография пациента №5

Fig. 1. Neuroimaging and pulmonary angiography. A, B — T2-weighted MRI of Patient 1; C — selective pulmonary angiography of Patient 1; D, E — FLAIR MRI of Patient 2; F — selective pulmonary angiography of Patient 2; G — FLAIR MRI of Patient 3; H — MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) of Patient 3; I — selective pulmonary angiography of Patient 3; J, K — FLAIR MRI of Patient 4; L — CT pulmonary angiography of Patient 4; M, N — MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) of Patient 5; O — CT pulmonary angiography of Patient 5.

сохранялась легкая моторная афазия и когнитивные нарушения.

Продолжено обследование, направленное на поиск причин ишемического инсульта: дуплексное сканирование вен нижних конечностей (тромбов нет), bubble-test (более 25 HITS (рис. 3, E)), чреспищеводная эхокардиография (открытого овального окна и дефекта межпредсердной перегородки не выявлено, тромбов нет; при введении контраста — массивное заполнение левых камер микропузырьками) и инфекционный поиск (ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты — отрицательный). Проведена КТ грудной клетки (проявления вирусной пневмонии с явлениями регресса, вероятность COVID-19 высокая, КТ-1) и КТ-пульмонография (слева в парамедиастинальных отделах S10 определяется образованный субсегментами A10 и дренируемый в ветвь нижнедолевой вены сосудистый клубок неправильной формы, равномерно выполненный контрастным веществом, размерами до 2,5 × 2 × 3,1 см; рис. 3, K). ПЦР к SARS-CoV-2 отрицательная, концентрация D-димера составила 1195 нг/мл. 28 апреля выполнена МРТ головного мозга (рис. 3, F–I), визуализирован инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии с признаками геморрагической трансформации и выраженным накоплением контраста; снижение кровотока на уровне M1 слева протяженностью 3 мм; накопления контраста стенкой средней

не выявлено, признаков интрамуральной гематомы нет.

При прицельном физикальном обследовании выявлены телеангиэктазии на языке и нижней губе, а также признаки дисплазии соединительной ткани: нарушение роста зубов, «готическое» нёбо, сколиоз, изменение ногтевых пластинок по типу «часовых стекол» (рис. 3, J).

19 мая пациенту выполнена видеоторакоскопическая атипичная резекция легкого. В проекции базальной пирамиды на границе S8–9 визуализирована артериовенозная мальформация размерами 2 × 3 см (рис. 3, L). Произведена клиновидная резекция нижней доли легкого с мальформацией. При разрезе препарата выявлена сосудистая аневризматическая полость размерами 1,5 × 2 × 2 см, в которой есть устья 3 сосудов (артерий и вен) (рис. 3, M). С целью вторичной профилактики инсульта назначен апиксабан в дозе 5 мг два раза в день длительностью на 6 мес.

Обсуждение. ЛАВМ представляет собой аномальное сообщение между легочным и системным кровотоком посредством патологических сосудистых структур, соединяющих легочную артерию с легочной веной, что приводит к шунтированию нормального легочного капиллярного русла с развитием экстракардиального право-левого шунта. В основе 9 из 10 случаев ЛАВМ лежит НГТ, у остальных пациентов заболевание носит спорадический характер

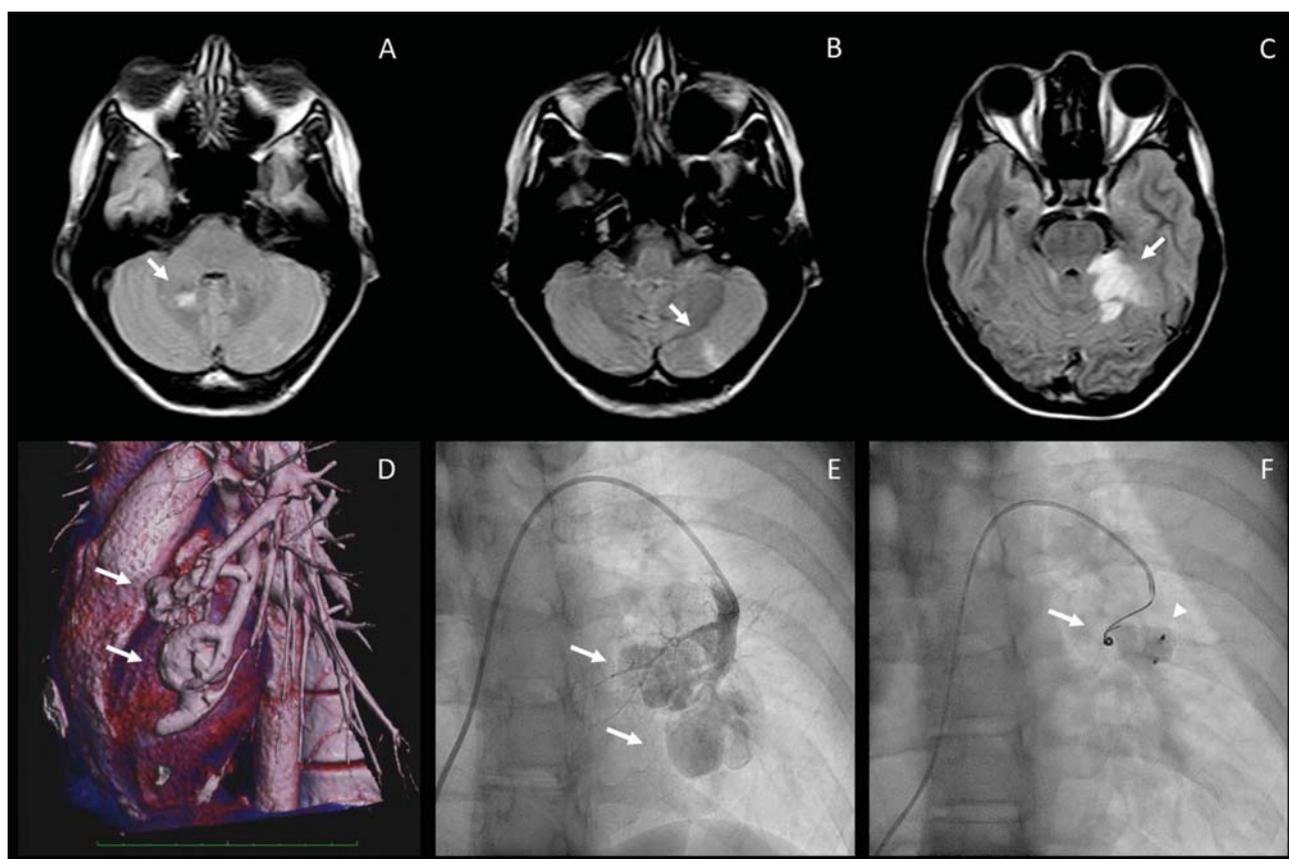


Рис. 2. Результаты обследования и лечения пациента №2: МРТ головного мозга (A–C, FLAIR); КТ-ангиопульмонография (D); селективная ангиопульмонография до (E) и после эмболизации (F)

Fig. 2. Diagnostics and treatment of Patient 2. A–C — FLAIR MRI of the brain; D — CT pulmonary angiography; E — selective pulmonary angiography before embolisation; F — selective pulmonary angiography after embolization

[6, 7]. Распространенность ЛАВМ в популяции составляет 1 на 2600 [8]. По результатам Austrian Paradoxical Cerebral Embolism Trial, легочной шунт определяется изолированно у 5,3% пациентов с ИИ и право-левым шунтом в возрасте ≤ 55 лет и у 1,1% пациентов сочетается с открытым овальным окном [9]. В исследовании К. Торивала и соавт. показано, что в США с 2005 по 2014 г. наблюдалось 822 пациента с ИИ и ЛАВМ (0,02% от общего числа ИИ), среди них НГТ имела место у 12,9% больных [10].

В литературе имеется множество подробных описаний отдельных случаев ИИ на фоне ЛАВМ [11–15]. Так, в недавней работе Р. Сарра и соавт. представлен случай острого ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии наряду с ранее перенесенными инфарктами мозжечка вследствие ЛАВМ [15]. Однако описания серии клинических наблюдений ЛАВМ-ассоциированного ИИ в доступных источниках не обнаружено.

Анализ настоящей серии из пяти клинических случаев позволяет выделить несколько особенностей заболевания. Все пациенты с ЛАВМ-ассоциированным ИИ были молодого возраста, тогда как в популяции исследования К. Торивала и соавт. средний

возраст больных составил 58 лет [10]. У большинства пациентов индексное цереброваскулярное событие стало первым, лишь у одной пациентки отмечались рецидивирующие инсульты. Клиническая картина варьировала в зависимости от локализации инфаркта мозга. Во всех случаях визуализированы эмболические очаги, у двух пациентов вовлекался вертебробазиллярный бассейн, у одного больного — бассейн передней мозговой артерии. У двух пациентов отмечено одновременное поражение нескольких сосудистых бассейнов. В клиническом случае S.G. Zanati Bazan и соавт. также описаны массивные инфаркты обоих полушарий головного мозга у пациента с предполагаемым пульмональным шунтом [16].

У двух пациентов развитию инсульта предшествовали факторы, связанные с иммобилизацией и приемом алкоголя. У пациента №5 не исключено влияние COVID-19, однако доказать это не удалось. Следует отметить, что точный механизм развития ИИ у пациентов с ЛАВМ неизвестен: он может быть представлен как парадоксальной эмболией (чаще), так и тромбообразованием в полости аневризмы (реже) [7]. S. Velthuis и соавт. продемонстрировали

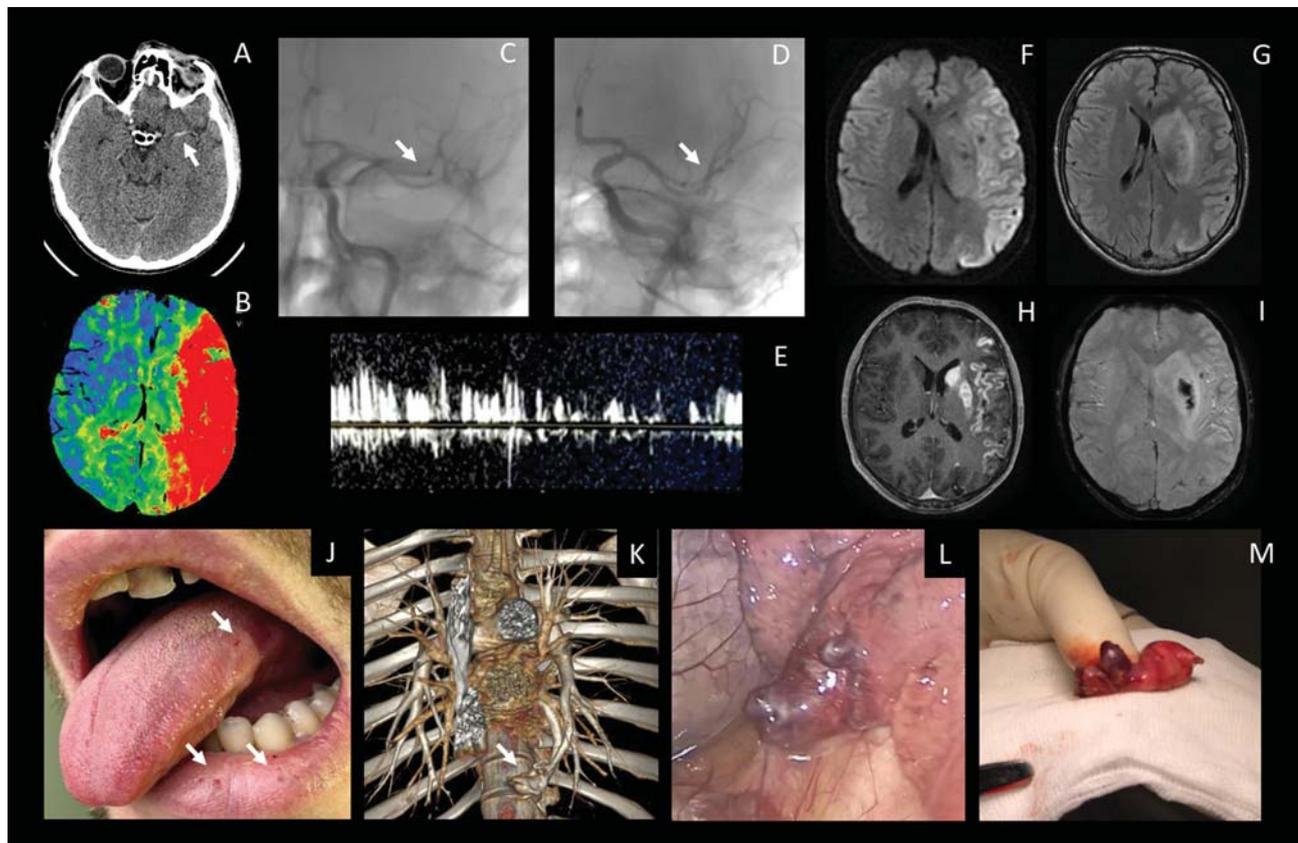


Рис. 3. Результаты обследования и лечения пациента №5: КТ головного при поступлении (А); КТ-перфузия (В); селективная субтракционная цифровая ангиография до (С) и после (D) тромбоекстракции; МРТ головного мозга (F — DWI; G — FLAIR; H — T1 с контрастированием; I — SWAN); телеангиэктазии на языке и нижней губе (J); КТ-ангиопульмонография (K); видеоторакоскопия (L); макропрепарат ЛАВМ после резекции (M)

Fig. 3. Diagnostics and treatment of Patient 5: A — brain CT on admission; B — CT perfusion; C — selective digital subtraction angiography before thromboaspiration; D — selective digital subtraction angiography after thromboaspiration; F — DWI MRI of the brain; G: FLAIR MRI of the brain; H — T1-weighted MRI of the brain with contrast enhancement; I: SWAN MRI of the brain; J — telangiectasias of the tongue and lower lip; K — CT pulmonary angiography; L — video-assisted thoracoscopy; M — gross specimen of pulmonary arteriovenous malformation after resection

взаимосвязь между степенью шунта справа налево при ТТ-ЭхоКГ и распространенностью церебральных осложнений (ИИ, ТИА, абсцесс головного мозга) у 1038 пациентов, прошедших скрининг на НГТ [17]. Установлено, что шунты 2-й и 3-й степени выступают независимыми прогностическими факторами развития церебральных событий. В нашей группе преобладали пациенты с 3-й степенью шунтирующего кровотока, однако ни у одного из них не был верифицирован тромбоз глубоких вен нижних конечностей, поэтому механизм парадоксальной эмболии не был доказан. При этом в литературе имеется описание клинического случая ИИ на фоне ЛАВМ и НГТ у пациентки, совершившей транскеанический перелет [18], а также тромбоза глубоких вен нижних конечностей [19] и ТЭЛА, сопутствующих ИИ [16]. Следует учитывать вариабельность строения ЛАВМ, которая может быть представлена как расширенным и извилистым прямым анастомозом между артерией и веной (пациент №3), так и большим одно- или многодольчатым мешком или плексиформной массой расширенных сосудистых каналов (пациент №2) [20]. Последний вариант ЛАВМ нередко может становиться источником тромбоэмболии вследствие пристеночного тромбообразования внутри камер мальформации. Кроме того, особенности инфарктов головного мозга у пациентов №4 (кортикальный ламинарный некроз и накопление контраста) и №5 (геморрагическая трансформация и накопление контраста) позволяют предположить особый характер эмболического материала, например инфицированные эмболы [21].

Пациенту №5 проведена реперфузионная терапия, включавшая внутривенный тромболизис и эндоваскулярную тромбаспирацию. Ранее описано несколько случаев успешного проведения внутривенного тромболизиса при ЛАВМ-ассоциированном ИИ [22,23]. По результатам исследования К. Toriwala и соавт., 5,9% пациентов с ИИ и ЛАВМ получили внутривенный тромболизис, но ни одному больному не выполнена механическая тромбоэкстракция [10]. По нашим данным, представленный случай является первым описанием тромбоэкстракции у пациента с ЛАВМ-ассоциированным ИИ.

При выполнении ЧП-ЭхоКГ визуализация контраста отмечалась после 3–6 сердечных циклов. Показано, что тогда как наличие кардиального шунта характеризуется появлением микропузырьков в левом предсердии в течение первых трех кардиоциклов, возникновение данного феномена после пятого кардиоцикла позволяет заподозрить легочной шунт [24]. Однако достоверная дифференциация кардиального и пульмонального шунтов возможна только при их прямой визуализации: пациенты с низким давлением в правом предсердии или отсроченным маневром Вальсальвы могут демонстрировать задержку появления микропузырьков, тогда как у пациентов со значимыми ЛАВМ иногда наблюдается раннее появление контраста [25].

У трех пациентов ЛАВМ были впервые верифицированы при ИИ, что доказывает важность поиска

парадоксальной эмболии и ее причины у молодых пациентов с мозговой катастрофой. У трех больных диагностирована НГТ, причем у одного из них выполнено генетическое тестирование (выявлена гетерозиготная мутация в гене эндоглина). НГТ (болезнь Рендю–Ослера–Вебера) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, основными проявлениями которого являются телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, а также геморрагический синдром. Диагностические критерии НГТ (необходимо три и более) включают наличие рецидивирующих и спонтанных носовых кровотечений, телеангиэктазии кожи и слизистых в типичных местах (губы, полость рта, пальцы, нос), висцеральные АВМ (легочные, церебральные, печеночные), спинальные или желудочно-кишечные телеангиэктазии (с кровотечениями или без) и семейный анамнез [5, 26]. Лишь у одного пациента удалось доказать отягощенную наследственность. Наиболее частой жалобой пациентов с ЛАВМ является одышка, которая возникает при физической нагрузке (51%). Объективным признаком наличия гипоксии выступает повышение гемоглобина и эритроцитов (вторичный эритроцитоз) в клиническом анализе крови [27], что наблюдалось у трех из наших пациентов, а также снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 80 мм рт. ст. со средним значением (PaO_2) 47 мм рт. ст. [28].

Клинические проявления ЛАВМ, помимо малосимптомной гипоксии, могут включать диспноэ, кровохарканье и спонтанный гемоторакс [8, 29]. У одного из наших пациентов со спорадической ЛАВМ заболевание дебютировало першением в горле и затяжным кашлем, что стало поводом для проведения КТ легких, где была заподозрена мальформация.

Неврологические проявления ЛАВМ встречаются в 19–59% случаев, зачастую являясь первым проявлением патологии [26, 30]. Многочисленные исследования демонстрируют среди пациентов с ЛАВМ высокий процент лиц, страдающих мигренью (50–63%), симптомы которой уменьшаются после оперативного лечения мальформаций. При этом симптоматика и лечение мигрени не отличаются от таковых в общей популяции [31]. Патогенез цефалгии при ЛАВМ до конца не раскрыт. Согласно одной из гипотез, 5-гидрокситриптами (5НТ или серотонин), содержащийся в тромбоцитах, имеет одно из ведущих значений в развитии мигрени. В норме практически весь серотонин из венозной крови должен удаляться путем разрушения в легких. Однако при отсутствии капиллярного легочного фильтра избыток серотонина остается в периферической крови, что приводит к активации церебральных механизмов инициации приступа [32]. Еще одно мнение предлагает в качестве триггера мигрени снижение сатурации кислорода в крови вследствие право-левого сброса. Исследование Т. Такао и соавт. показало, что распространяющаяся кортикальная депрессия связана с тяжелой гипоксией, тогда как повышение pO_2 сокращает продолжительность последней [33].

Так как риск инсульта не зависит от размера ЛАВМ, хирургическое лечение рекомендуется во всех случаях, особенно при наличии НГТ [7]. Третьим из пяти пациентов выполнена эндоваскулярная эмболизация ЛАВМ, двоим — видеоторакоскопическая резекция. Среди опубликованных данных имеется множество примеров успешной эмболизации ЛАВМ [14, 34–36] и несколько случаев видеоторакоскопической резекции у пациентов с ИИ на фоне ЛАВМ [37, 38].

В качестве медикаментозной профилактики после эндоваскулярного лечения двум пациентам назначен аспирин, двум больным — ацетилсалициловая кислота. Пациенту №4 антитромботические препараты не назначались ввиду высокого риска кровотечений. Оптимальная медикаментозная вторичная профилактика в данной клинической ситуации неизвестна и должна носить индивидуальный характер. Назначение антикоагулянтов целесообразно при высоком риске рецидивов, например при наличии незакрытых АВМ или тромбофилии. Высокая вероятность геморагических осложнений при НГТ обосновывает максимально осторожное отношение к назначению антитромботических препаратов.

Заключение. Представленная серия клинических случаев свидетельствует о том, что ЛАВМ, развивающаяся обычно в рамках НГТ, представляет собой значимую причину ИИ у пациентов молодого возраста. С целью своевременной верификации данной причины важно активно выявлять симптомы, характерные для ЛАВМ и НГТ, а также, при отсутствии у молодого пациента с ИИ классических причин заболевания, проводить поиск парадоксальной эмболии. При выявлении при помощи контрастной Эхо-КГ и/или транскраниальной доплерографии шунта справа налево при интактной межпредсердной перегородке необходимо проведение ангиопульмонографии. При обнаружении ЛАВМ она подлежит хирургическому лечению вне зависимости от анатомических характеристик.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ekker M.S., Boot E.M., Singhal A.B., Tan K.S., DeBette S., Tuladhar A.M., de Leeuw F.E. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):790–801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3
2. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017;117(8;2):3–12. [Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. Ischemic stroke in young adults. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova.* 2017;117(8;2):3–12. (In Russian)]. [https://doi: 10.17116/jnevro2017117823-12](https://doi.org/10.17116/jnevro2017117823-12)
3. Кулеш А.А., Нуриева Ю.А., Сыромятникова Л.И. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):24–30. [Kulesh A.A., Nurieva Yu.A., Syromyatnikova L.I. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):24–30. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>
4. Мехряков С.А., Кулеш А.А., Покаленко Е.А., Сыромятникова Л.И., Куликова С.П., Дробаха В.Е. и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):13–21. [Mekhyakov S.A., Kulesh A.A., Pokalenko E.A., Syromyatnikova L.I., Kulikova S.P., Drobakha V.E. et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):13–21. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-13-21>
5. Faughnan M.E., Mager J.J., Hettis S.W., Palda V.A., Lang-Robertson K., Buscarini E. et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989–1001. [https://doi: 10.7326/M20-1443](https://doi.org/10.7326/M20-1443)
6. Cartin-Ceba R., Swanson K.L., Krowka M.J. Pulmonary arteriovenous malformations. *Chest.* 2013;144(3):1033–1044. [https://doi: 10.1378/chest.12-0924](https://doi.org/10.1378/chest.12-0924)
7. Saboo S.S., Chamrath M., Bhalla S., Park H., Sutphin P., Kay F. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):325–337. [https://doi: 10.21037/cdt.2018.06.01](https://doi.org/10.21037/cdt.2018.06.01)
8. Shovlin C.L. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1217–28. [https://doi: 10.1164/rccm.201407-1254CI](https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1254CI)
9. Horner S., Niederkorn K., Gattringer T., Furtner M., Topakian R., Lang W. et al. Management of right-to-left shunt in cryptogenic cerebrovascular disease: results from the observational Austrian paradoxical cerebral embolism trial (TACET) registry. *J Neurol.* 2013;260(1):260–7. [https://doi: 10.1007/s00415-012-6629-9](https://doi.org/10.1007/s00415-012-6629-9)
10. Topiwala K.K., Patel S.D., Pervez M., Shovlin C.L., Alberts M.J. Ischemic Stroke in Patients with Pulmonary Arteriovenous Fistulas. *Stroke.* 2021;52(7):e311–e315. [https://doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032073](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032073)
11. Wozniak L., Mielczarek M., Sabiniewicz R. Paradoxical brain embolism in a young man: is it only a patent foramen ovale? *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49(1):61–4. [https://doi: 10.1016/j.pjnns.2014.12.003](https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2014.12.003)
12. Anticoli S., Pezzella F.R., Siniscalchi A., Gallelli L., Bravi M.C. Pulmonary arteriovenous malformation as a cause of embolic stroke: case report and review of the literature. *Interv Neurol.* 2015;3(1):27–30. doi: 10.1159/000368969
13. Saidman J., Abdou H., Sampath Kumar S. Stroke resulting from an isolated pulmonary arteriovenous malformation. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017221000. [https://doi: 10.1136/bcr-2017-221000](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221000)
14. Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Четкин А.О., Каршиева А.Р., Абугов С.А. и др. Легочный артериовенозный шунт — редкая причина рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(9):107–113. [Belopasova A.V., Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Abugov S.A. et al. Pulmonary arteriovenous shunt — a rare cause of recurrent stroke due to paradoxical embolism. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* 2020;120(9):107–113. (In Russian)]. [https://doi: 10.17116/jnevro2020120091107](https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091107)
15. Cappa R., Du J., Carrera J.F., Berthaud J.V., Southerland A.M. Ischemic Stroke Secondary to Paradoxical Embolism Through a Pulmonary Arteriovenous Malformation: Case Report and Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(7):e125–e127. [https://doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.015](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.015)
16. Zanati Bazan S.G., Braga G.P., Luvizutto G.J., Trindade A.P., Pontes-Neto O.M., Bazan R. Bihemispheric Paradoxical Cerebral Embolism in a Patient with Pulmonary Thromboembolism and Presumptive Fistula Right-to-Left Shunt. *J Stroke Cerebro-*

- vasc Dis. 2016;25(6):e95 — 7. [https://doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.038](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.038)
17. Velthuis S., Buscarini E., van Gent M.W.F., Gazzaniga P., Manfredi G., Danesino C. et al. Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: a striking association. *Chest*. 2013;144(2):542–548. [https://doi: 10.1378/chest.12-1599](https://doi.org/10.1378/chest.12-1599)
18. Pareés I., Horga A., Santamarina E., Mendióroz M., Fernández-Cádenas I., del Río-Espínola A., Alvarez-Sabín J. Stroke after prolonged air travel associated with a pulmonary arteriovenous malformation. *J Neurol Sci*. 2010;292(1-2):99–100. [https://doi: 10.1016/j.jns.2010.02.019](https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.02.019)
19. Yassi N., Yan B., Dowling R., Mitchell P.J. A rare cause of embolic stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1245–6. [https://doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.037](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.037)
20. Boshier L.H. Jr., Blake D.A., Byrd B.R. An analysis of the pathologic anatomy of pulmonary arteriovenous aneurysms with particular reference to the applicability of local excision. *Surgery*. 1959;45(1):91–104.
21. Cannella R., Sparacia G., Lo Re V., Oddo E., Mamone G., Miraglia R. Advanced magnetic resonance imaging of cortical laminar necrosis in patients with stroke. *Neuroradiol J*. 2019;32(6):431–437. [https://doi: 10.1177/1971400919876621](https://doi.org/10.1177/1971400919876621)
22. Lin G., Jiang P., Lou M. Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients with Isolate Pulmonary Arteriovenous Malformations. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(6):e68–e70. [https://doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.004)
23. Hasegawa I., Abe T., Mino T., Okamoto K., Takeda A., Itoh Y. Paradoxical Brain Embolism Caused by Isolated Pulmonary Arteriovenous Fistula Successfully Treated with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(7):e100–e101. [https://doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.048](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.048)
24. Saric M., Armour A.C., Arnaout M.S., Chaudhry F.A., Grimm R.A., Kronzon I. et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(1):1–42. [https://doi: 10.1016/j.echo.2015.09.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.09.011)
25. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik J.T., McCulloch M.L., Mulvagh S.L., Olson J.J. et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):797–810. [https://doi: 10.1016/j.echo.2014.05.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.05.011)
26. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E., Faughnan M.E., Hyland R.H., Westermann C.J. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66–7. [https://doi: 10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000306\)91:1 < 66::aid-ajmg12 > 3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1 < 66::aid-ajmg12 > 3.0.co;2-p)
27. Shin J.H., Park S.J., Ko G.Y., Yoon H.K., Gwon D.I., Kim J.H., Sung K.B. Embolotherapy for pulmonary arteriovenous malformations in patients without hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Korean J Radiol*. 2010;11(3):312–9. [https://doi: 10.3348/kjr.2010.11.3.312](https://doi.org/10.3348/kjr.2010.11.3.312)
28. Shovlin C.L., Jackson J.E., Bamford K.B., Jenkins I.H., Benjamin A.R., Ramadan H., Kulinskaya E. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 2008;63(3):259–66. [https://doi: 10.1136/thx.2007.087452](https://doi.org/10.1136/thx.2007.087452)
29. Holden V.K., Shah N.G., Verceles A.C. Implications of an Incidental Pulmonary Arteriovenous Malformation. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2016;4(1):2324709616637190. [https://doi: 10.1177/2324709616637190](https://doi.org/10.1177/2324709616637190)
30. Четкин А.О., Каршиева А.Р., Кравченко М.А., Белопасова А.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Легочной артерио-венозный шунт как причина парадоксальной эмболии: возможности ультразвуковой диагностики. *Вестник военно-медицинской академии*. 2019;3(67):162–164. [Chechetkin A.O., Karshieva A.R., Kravchenko M.A., Belopasova A.V., Kalashnikova L.A., Dobryнина L.A. Legochnyi arterio-venoznyi shunt kak prichina paradoksal'noi embolii: vozmozhnosti ul'trazvukovoi diagnostiki. *Vestnik voenno-meditsinskoi akademii*. 2019;3(67):162–164. (In Russ.)] [https://doi: 10.32863/1682-7392-2019-3-67-162-164](https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-162-164)
31. Morphet J.A. Osler–Weber–Rendu syndrome. *CMAJ*. 2006;175(10):1243. [https://doi: 10.1503/cmaj.1060182](https://doi.org/10.1503/cmaj.1060182)
32. Borgdorff P., Tangelder G.J. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache*. 2012;52(8):1298–318. [https://doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02162.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02162.x)
33. Takano T., Tian G.F., Peng W., Lou N., Lovatt D., Hansen A.J. et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci*. 2007;10(6):754–62. [https://doi: 10.1038/nn1902](https://doi.org/10.1038/nn1902)
34. Noble S., Perren F., Roffi M. Cryptogenic stroke with right-to-left shunt and no patent foramen ovale. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(6–7):418–9. [https://doi: 10.1016/j.acvd.2012.07.004](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.07.004)
35. Barbaryan A., Bailul S., Raqeeem M.W., Kak M., Derani L., Mirrakhimov A.E. Wake-Up Call: Pulmonary Arteriovenous Malformation. *Am J Med*. 2017;130(3):290–292. [https://doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.021](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.021)
36. Patti G., D'Antonio L., Sedati P., Mega S., Di Sciascio G. Percutaneous closure of a pulmonary arteriovenous malformation in young patient with cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):e26–7. [https://doi: 10.1016/j.jcin.2012.11.016](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.11.016)
37. Ishikawa Y., Yamanaka K., Nishii T., Fujii K., Rino Y., Maehara T. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary arteriovenous malformations: report of five cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56(4):187–90. [https://doi: 10.1007/s11748-007-0215-6](https://doi.org/10.1007/s11748-007-0215-6)
38. Nakamura H., Miwa K., Haruki T., Adachi Y., Fujioka S., Taniguchi Y. Pulmonary arteriovenous fistula with cerebral infarction successfully treated by video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14(1):35–7.
39. da Cruz M., Palma N.Z., Rocha J., Meireles R. Pulmonary Arteriovenous Malformation can be Associated with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS). *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019;6(11):001262. [https://doi: 10.12890/2019_001262](https://doi.org/10.12890/2019_001262)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ОЦЕНКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С ПОМОЩЬЮ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ МОРФОМЕТРИИ

Власова И.А.^{1,2}, Труфанов А.Г.¹, Буряк А.Б.^{1,3}, Кузнецова Е.В.¹, Одинак М.М.¹, Литвиненко И.В.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) занимает второе место в мире по распространенности среди нейродегенеративных заболеваний, однако структурные изменения головного мозга при разных стадиях и связанные с ними патофизиологические механизмы остаются неясными.

Цель исследования: изучить МР-морфометрические изменения коры головного мозга на ранних и развернутых стадиях БП по сравнению с контрольной группой.

Материал и методы. Обследовано 88 пациентов с БП (II стадия заболевания по шкале Hoehn–Yahr — 42 человека, III стадия — 46 человек). Группу контроля составили 35 человек, не отличавшихся по полу и возрасту, с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения. Всем включенным в исследование пациентам проводились неврологический осмотр, а также магнитно-резонансная томография головного мозга на аппарате Philips Achieva 3.0T с последующей постпроцессинговой обработкой полученных T1-градIENTное эхо изображений с использованием программного обеспечения FreeSurfer 6.0.

Результаты. У пациентов с БП II стадии по сравнению с группой контроля обнаружено достоверное снижение толщины коры в области извилины предклинья ($p = 0,014$) латеральной части верхней височной извилины, нижней лобной извилины, постцентральной борозды, верхней височной борозды, которое прогрессировало при переходе на третью стадию заболевания и может служить в качестве маркера прогрессирования нейродегенеративного процесса.

Заключение. Морфометрическое исследование коры головного мозга при БП позволяет уточнить некоторые звенья патогенеза, в том числе дофамин-независимых симптомов заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, магнитно-резонансная томография, морфометрия, кора головного мозга

Для цитирования: Власова И.А., Труфанов А.Г., Буряк А.Б., Кузнецова Е.В., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Оценка прогрессирования болезни Паркинсона с помощью магнитно-резонансной морфометрии. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):37–43. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-37-43

Для корреспонденции: Труфанов Артем Геннадьевич — e-mail: trufanovart@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Власова И.А., <https://orcid.org/0000-0001-5796-9814>; e-mail: a629100@yandex.ru

Труфанов А.Г., <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>; e-mail: trufanovart@gmail.com

Буряк А.Б., <https://orcid.org/0000-0001-7099-1311>; e-mail: buriak.md@gmail.com

Кузнецова Е.В., e-mail: trufanovart@gmail.com

Одинак М.М., <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

Литвиненко И.В., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

ASSESSMENT OF PROGRESSION OF PARKINSON'S DISEASE USING MAGNETIC RESONANCE MORPHOMETRY

Vlasova I.A.^{1,2}, Trufanov A.G.¹, Buriak A.B.^{1,3}, Kuznetsova E.V.¹, Odina M.M.¹, Litvinenko I.V.¹

¹Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease in the world, however, structural changes in the brain at different stages and the associated pathophysiological mechanisms remain unclear.

Objective: to study MR-morphometric changes in the cerebral cortex in the early and advanced stages of PD in comparison with the control group.

Material and methods. 88 patients with PD were examined (II stage of the disease — 42 people, III stage — 46 people according to the Hoehn–Yahr scale). The control group consisted of 35 people who did not differ in sex and age with initial manifestations of cerebrovascular insufficiency. All groups included in the study underwent a neurological examination, as well as magnetic resonance imaging of the brain on a Philips Achieva 3.0T apparatus, followed by

post-processing processing of the T1 gradient echo images obtained using FreeSurfer 6.0 software.

Results. In patients with stage II PD, compared with the control group, a significant decrease in the thickness of the cortex was found in the gyrus of the precuneus ($p = 0.014$) of the lateral part of the superior temporal gyrus, inferior frontal gyrus, postcentral sulcus, superior temporal sulcus, which progressed during the transition to the third the stage of the disease and can serve as a marker of the progression of the neurodegenerative process.

Conclusion. A morphometric study of the cerebral cortex in PD makes it possible to clarify some links in the pathogenesis of the formation, including dopamine-independent symptoms of the disease.

Key words: Parkinson's disease, magnetic resonance imaging, morphometry, cerebral cortex

For citation: Vlasova I.A., Trufanov A.G., Buriak A.B., Kuznetsova E.V., Odinak M.M., Litvinenko I.V. Assessment of progression of Parkinson's disease using magnetic resonance morphometry. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):37–43. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-37-43

For correspondence. Trufanov Artem G. — e-mail: trufanovart@gmail.com

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Vlasova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-5796-9814>; e-mail: a629100@yandex.ru

Trufanov A.G., <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>; e-mail: trufanovart@gmail.com

Buriak A.B., <https://orcid.org/0000-0001-7099-1311>; e-mail: buriak.md@gmail.com

Kuznetsova E.V., e-mail: trufanovart@gmail.com

Odinak M.M., <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

Litvinenko I.V., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Received 30.12.2021

Accepted 05.06.2022

Сокращения: БП — болезнь Паркинсона; МРТ — магнитно-резонансная томография; ANOVA — межгрупповой дисперсионный однофакторный анализ.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание, занимающее второе место в мире по распространенности среди нейродегенеративных расстройств. Его распространенность составляет 120–180 случаев на 100 000 населения, причем существует тенденция к увеличению заболеваемости с возрастом [1–3]. К моменту манифестации первых двигательных симптомов около 60–70% дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции бывает уже утрачено, следовательно потеряна большая часть клеток-мишеней, на которые можно воздействовать с помощью лекарственных препаратов. В связи с этим, во всем мире идет активный поиск методов, позволяющих диагностировать БП на ранних стадиях (в идеале на доклинической стадии).

По мере прогрессирования заболевания нейродегенеративные изменения развиваются практически во всех структурах головного мозга [4, 5]. Для проведения ранней диагностики БП, выявления терапевтических мишеней и объективизации эффективности проводимой терапии, а также оценки ее прогрессирования требуется поиск новых информативных биомаркеров заболевания.

Одним из наиболее информативных методов нейровизуализации для диагностики ранних стадий и мониторинга прогрессирования БП является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с применением таких радиофармпрепаратов, как, например, ^{18}F -DOPA, что позволяет оценить состояние пресинаптических терминалей и ряд других лигандов [6].

Следует отметить, что применение ПЭТ в рутинной практике является крайне дорогостоящим методом, сопровождающимся высокой лучевой нагрузкой. В связи с этим перспективным представляется использование методик, разработанных на основе МРТ, способных объективно оценить атрофические, метаболические и микроструктурные изменения, развивающиеся в ЦНС. МРТ является неинвазивным и безопасным для пациента методом. Стандартные T1- и T2-импульсные последовательности позволяют выявить структурные изменения, такие как конвексальная атрофия корковых отделов долей мозга, состояние боковых желудочков, периваскулярных пространств, лейкоареоз, лакунарные инфаркты [7]. Однако данные изменения носят неспецифический характер и выявляются у многих пожилых пациентов, особенно на поздних стадиях заболевания, что не позволяет их использовать как маркер нейродегенерации при БП [6,8]. Имеются сведения, что изменения толщины коры по данным МР морфометрии коррелирует с прогрессированием заболевания [4, 9]. Обсуждается роль гипергомоцистеинемии как фактора нейротоксичности, способствующего прогрессированию БП [10]. Поскольку характер и локализация структурных изменений головного мозга на разных стадиях БП и связанные с ними патофизиологические процессы остаются окончательно не ясными, дальнейшие исследования в данном направлении весьма актуальны.

Цель исследования: изучить МР-морфометрические изменения коры головного мозга на ранних и поздних стадиях болезни Паркинсона.

Материал и методы. Обследовано 88 пациентов с БП. Диагноз выставлен согласно критериям Бриганского банка мозга [11]. В зависимости от степени

Таблица 1

Толщина (в миллиметрах) областей головного мозга пациентов исследуемых групп

Локализация	Контроль Me [LQ; UQ]	II стадия Me [LQ; UQ]	p	III стадия Me [LQ; UQ]	p
Левая извилина предклинья	2,52 [2,43; 2,59]	2,41 [2,34; 2,44]	0,01	2,38 [2,29; 2,48]	0,02
Левая верхняя височная извилина	3,05 [2,92; 3,13]	2,89 [2,86; 2,92]	0,01	2,89 [2,72; 2,98]	0,03
Левая область предклинья	2,38 [2,29; 2,45]	2,30 [2,18; 2,32]	0,02	2,26 [2,20; 2,34]	0,02
Левая лобная нижняя борозда	2,25 [2,19; 2,28]	2,17 [2,05; 2,18]	0,04	2,11 [1,97; 2,16]	0,01
Левая постцентральная борозда	2,10 [2,05; 2,22]	1,98 [1,96; 2,06]	0,01	1,97 [1,79; 2,08]	0,02
Левая верхняя височная борозда	2,46 [2,39; 2,49]	2,38 [2,34; 2,39]	0,02	2,328 [2,19; 2,43]	0,02
Правая центральная борозда	1,92 [1,81; 1,98]	1,83 [1,77; 1,88]	0,04	1,82 [1,71; 1,92]	0,05

Table 1

Thickness (in millimeters) of brain regions of patients in the study groups

Localization	Control group Me [LQ; UQ]	Stage II Me [LQ; UQ]	p	Stage III Me [LQ; UQ]	p
Left precuneus gyrus	2.52 [2.43; 2.59]	2.41 [2.34; 2.44]	0.01	2.38 [2.29; 2.48]	0.02
Left superior temporal gyrus	3.05 [2.92; 3.13]	2.89 [2.86; 2.92]	0.01	2.89 [2.72; 2.98]	0.03
Left precuneus region	2.38 [2.29; 2.45]	2.30 [2.18; 2.32]	0.02	2.26 [2.20; 2.34]	0.02
Left frontal inferior sulcus	2.25 [2.19; 2.28]	2.17 [2.05; 2.18]	0.04	2.11 [1.97; 2.16]	0.01
Left postcentral sulcus	2.10 [2.05; 2.22]	1.98 [1.96; 2.06]	0.01	1.97 [1.79; 2.08]	0.02
Left superior temporal sulcus	2.46 [2.39; 2.49]	2.38 [2.34; 2.39]	0.02	2.328 [2.19; 2.43]	0.02
Right central sulcus	1.92 [1.81; 1.98]	1.83 [1.77; 1.88]	0.04	1.82 [1.71; 1.92]	0.05

тяжести БП пациенты были поделены на группы согласно клинической шкале Hoehn–Yahr: со II стадией заболевания было 42 человека, с III стадией — 46 человек [12]. На момент включения в исследование все пациенты получали дофаминергическую терапию.

Группу сравнения составили 35 человек сходного возраста с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения.

Обследование пациентов включало неврологический осмотр с оценкой моторных функций. Степень двигательных расстройств (гипомимия, нарушения походки, поза, туловищная брадикинезия, ригидность, тремор, постуральная неустойчивость и др.) определялась по III разделу («Моторные функции») унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS), посвященному двигательным нарушениям.

Всем включенным в исследование пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

МРТ головного мозга проводилась на аппарате Philips Achieva с напряженностью магнитного поля 3.0Т с использованием 8-канальной головной катушки. Исследование включало стандартные режимы T1-ВИ, T2-ВИ и T1-градиентное эхо. Всем пациентам был проведен протокол T1-градиентное эхо с последующим пересчетом на персональном компьютере с помощью программного обеспечения FreeSurfer 6.0 [13].

Статистическому анализу подверглись 243 структуры из правого и левого полушарий головного мозга. Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 10.0 компании StatSoft. При описании данных при нормальном распределении использовали среднее (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении, отличающемся от нормального, — медиану (Me)

и нижний и верхний квартили [LQ; UQ]. Проверку на нормальность осуществляли с использованием теста Шапиро–Уилка. Для сравнения выборок в зависимости от вида распределения использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни или t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

После статистической обработки полученные результаты подверглись графической обработке для визуального подтверждения (рис. 1, 2, 3).

Результаты. Средний возраст пациентов со II стадией составил $61,53 \pm 9,26$ года, с III стадией $62,2 \pm 12,4$ года. Средняя продолжительность заболевания у пациентов со II стадией $2,41 \pm 1,67$ года, средняя продолжительность заболевания у пациентов со III стадией $3,54 \pm 2,71$ года.

При этом 53 пациента (60%) страдали акинетико-ригидной формой, а 25 пациентов (40%) — смешанной формой БП. В исследованной выборке не было пациентов с обсессивно-компульсивными расстройствами. Аксиальные двигательные нарушения были представлены постуральной неустойчивостью и нарушением ходьбы, которые выявлялись в группе пациентов на третьей стадии заболевания. Не были зарегистрированы застывания при ходьбе и камптокормия. Средний балл по III разделу UPDRS у пациентов со II стадией БП $26,56 \pm 6,38$, у пациентов с III стадией БП $42,4 \pm 10,65$ балла.

Все пациенты получали специфическую противопаркинсоническую терапию в стабильной дозе в течение как минимум месяца до начала исследования. В исследуемой выборке отсутствовали пациенты, получающие терапию холинолитиками.

Дофаминергическая терапия у пациентов со II стадией БП была представлена у 14 человек (33%) агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом в суточной дозе 1,5 мг, у 28 человек (67%)

комбинацией прамипексола в суточной дозе 1,5 мг в сочетании с амантадином 300 мг в сутки.

Все пациенты с III стадией БП получали препараты леводопы, из них 34 человека (74%) получали только препараты леводопы в суточной дозе 375–750 мг, 7 человек (15%) получали препараты леводопы в суточной дозе 375–750 мг в сочетании с прамипексолом в суточной дозе 1,5 мг и 5 человек

(11%) получали комбинацию препаратов леводопы в суточной дозе 375–750 мг в сочетании с прамипексолом в суточной дозе 1,5 мг и амантадином 300 мг в сутки.

В группу контроля вошли 35 человек, сопоставимых по полу и возрасту с группами пациентов с БП, из которых было 18 женщин и 17 мужчин, средний возраст — $63,32 \pm 11,4$ года.

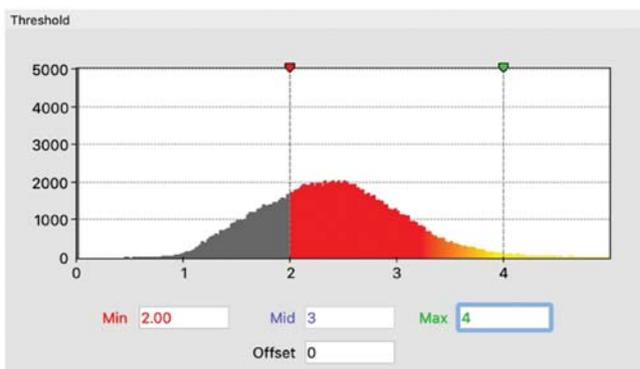


Рис. 1. Визуальное сравнение толщины коры левой верхней височной извилины на II и III стадиях по Hoehn–Yahr
Fig. 1. Visual comparison of the thickness of the cortex of the left superior temporal gyrus at stages II and III according to Hoehn and Yahr

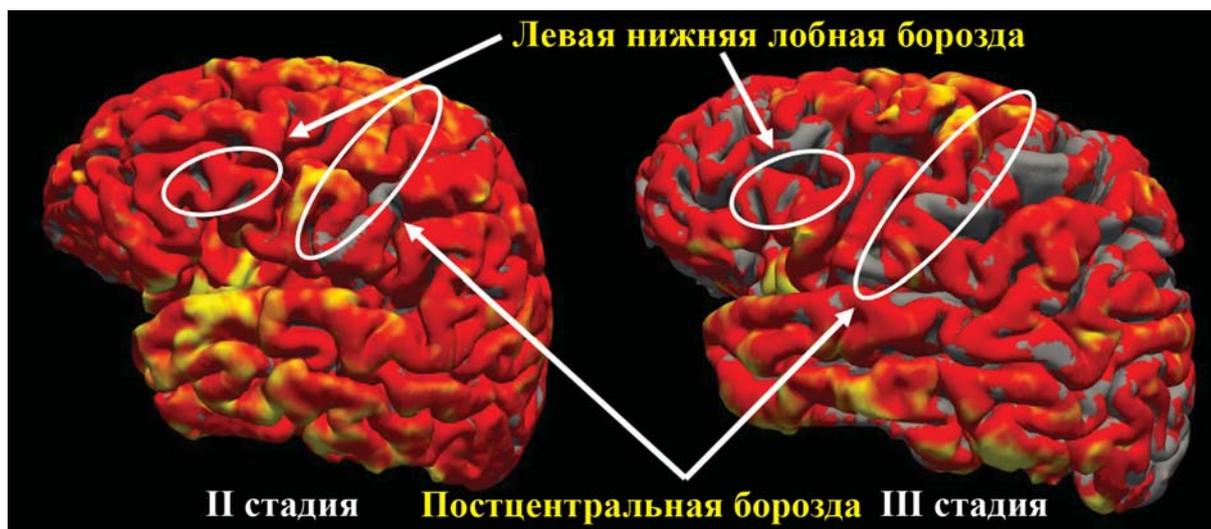


Рис. 2. Визуальное сравнение толщины коры в области левой нижней лобной борозды и постцентральной борозды на II и III стадиях по Hoehn–Yahr
Fig. 2. Visual comparison of cortical thickness in the region of the left inferior frontal sulcus and postcentral sulcus at stages II and III according to Hoehn and Yahr

Толщина (мм) областей головного мозга пациентов исследуемых групп

Структура	M ± SD			F Анова (p)	Статистика Ливиния (p)	Апостериорный тест (p)
	Группа сравнения	Hoehn–Yahr II ст.	Hoehn–Yahr III ст.			
Левый таламус	6856,6 ± 168,6	6818,5 ± 158,1	6154,8 ± 143,7	5,069 ± 0,011	0,906	0,026
Объем спинномозговой жидкости	1001,5 ± 43,7	1167,3 ± 56,3	1410,1 ± 88,4	8,046 ± 0,001	3,433	0,042
Парагиппокампальная область	2,858 ± 0,060	2,811 ± 0,073	2,515 ± 0,09	5,505 ± 0,008	2,183	0,019
Прецентральная извилина	5401,75 ± 126,37	5369,63 ± 193,56	4690,64 ± 112,7	5,573 ± 0,007	1,713	0,018
Нижняя височная извилина	2,93 ± 0,031	2,73 ± 0,051	2,71 ± 0,058	7,294 ± 0,002	2,448	0,008

Table 2

Thickness (mm) of brain regions of patients in the study groups

Structure of the brain	M ± SD			F Anova (p)	Levine Stats (p)	Post hoc test (p)
	Comparison group	Hoehn and Yahr II st.	Hoehn and Yahr III st.			
Left thalamus	6856.6 ± 168.6	6818.5 ± 158.1	6154.8 ± 143.7	5.069 ± 0.011	0.906	0.026
Cerebrospinal fluid volume	1001.5 ± 43.7	1167.3 ± 56.3	1410.1 ± 88.4	8.046 ± 0.001	3.433	0.042
Parahippocampal region	2.858 ± 0.060	2.811 ± 0.073	2.515 ± 0.09	5.505 ± 0.008	2.183	0.019
Precentral gyrus	5401.75 ± 126.37	5369.63 ± 193.56	4690.64 ± 112.7	5.573 ± 0.007	1.713	0.018
Inferior temporal gyrus	2.93 ± 0.031	2.73 ± 0.051	2.71 ± 0.058	7.294 ± 0.002	2.448	0.008

В процессе статистического анализа нами были выявлены зоны прогрессирующей атрофии коры как у пациентов со II, так и с III стадией заболевания по Hoehn–Yahr (табл. 1).

Как видно из табл. 1, снижение толщины коры было выявлено в левой извилине предклинья, латеральной части левой верхней височной извилины, левой области предклинья, левой лобной нижней борозде, левой постцентральной борозде, левой верхней височной борозде, правой центральной борозде.

Был проведен межгрупповой дисперсионный однофакторный анализ (ANOVA) толщины (мм) областей головного мозга пациентов исследуемых групп, который включал проверку однородности дисперсии (статистика Ливиния) и апостериорный тест Бонферони с целью минимизации ложноположительных

результатов. Все полученные значения имеют достоверные различия $p < 0,05$.

В табл. 2 представлены только те структуры, полученные значения в которых различались между всеми исследуемыми группами одновременно.

При проведении дисперсионного анализа получены данные, подтверждающие прогрессирование атрофии коры головного мозга, как у пациентов со II стадией заболевания, так и с III стадией заболевания по Hoehn–Yahr.

Обсуждение. Имеющиеся в литературе сведения о признаках нейродегенерации корковых отделов головного мозга при различных стадиях БП, полученные по данным МР-морфометрии, достаточно противоречивы [14]. У пациентов с ранней стадией БП описания атрофии серого вещества немногочисленны, многие исследователи не обнаруживают

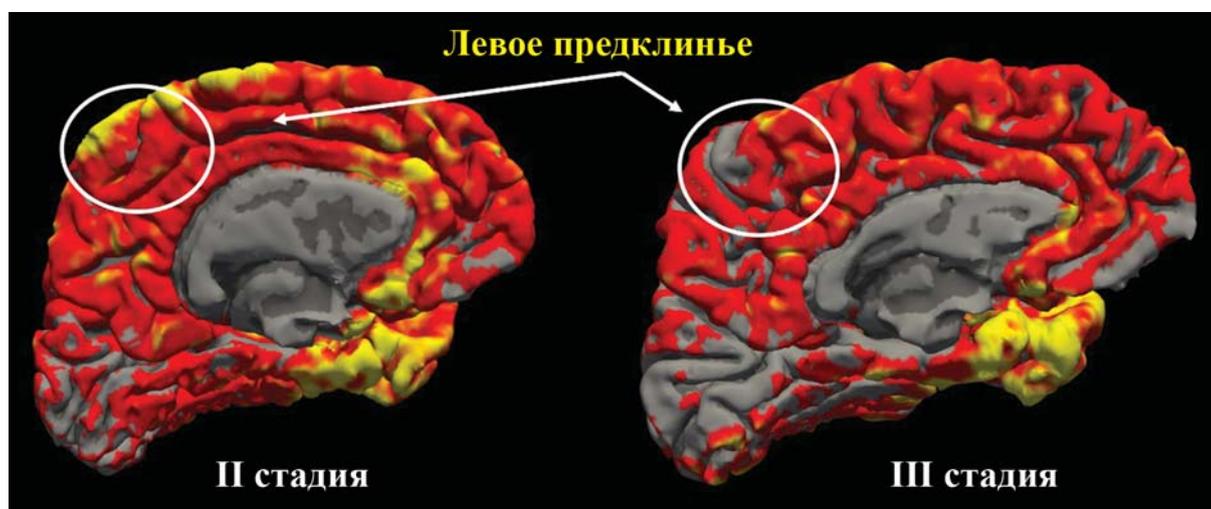


Рис. 3. Визуальное сравнение толщины коры в проекции левого предклинья на II и III стадиях по Hoehn–Yahr

Fig. 3. Visual comparison of the thickness of the cortex in the projection of the left precuneus at stages II and III according to Hoehn and Yahr

различий по сравнению с людьми из группы контроля [6].

На развернутых стадиях БП атрофия серого вещества была описана в гиппокампе, миндалине и хвостатом ядре. Кроме того, верхняя лобная, средняя лобная извилина и прецентральная борозда описываются среди областей, демонстрирующих значительно большее прогрессирование истончения коры по сравнению с группой контроля.

Полученные нами данные показывают, что у пациентов с БП по сравнению с группой сравнения отмечается существенное снижение толщины коры в области извилины предклинья, латеральной части верхней височной извилины, области предклинья, нижней лобной извилины, постцентральной борозды, верхней височной борозды, которое фиксировалось уже при второй стадии заболевания и продолжалось прогрессировать на третьей стадии заболевания.

В области предклинья T. Wu и соавт. определили косвенную корковую атрофию основываясь на снижении активности в данной области у пациентов с БП по данным функциональной МРТ в состоянии покоя (resting state fMRI) с анализом амплитуды низкочастотных флюктуаций [15]. Наше исследование с измерением линейных характеристик коры головного мозга в этой зоне подтверждает гипотезу, высказанную китайскими коллегами. Поскольку предклинье является одним из центров, отвечающих за эпизодическую память и осознание самого себя, атрофия коркового слоя в этой зоне вносит свой отрицательный вклад в мнестические нарушения, развивающиеся у пациентов с БП. В одном из исследований показано, что наиболее выраженными нарушениями памяти становятся у пациентов на третьей стадии развития болезни [16], что подтверждает увеличение атрофии коркового слоя в этой области на III стадии БП.

Предклинье также участвует в координации движений, соответственно его дегенерация может быть одной из причин двигательных нарушений, возникающих на поздних стадиях БП [17].

Постцентральная борозда (*sulcus postcentralis*) является частью первичной сенсомоторной зоны, однако чувствительные нарушения по проводниковому типу нехарактерны для БП. Таким образом, снижение толщины коры в данной области можно рассматривать с точки зрения общей дегенерации, не вносящей существенный вклад в клиническую картину заболевания, однако может отражать взгляд на прогрессирующие нейродегенеративные заболевания с позиций концепции сенсорной деафферентации.

Обращает внимание выявленная дегенерация левой нижней лобной извилины. Поскольку имеются данные о функциональной связи нижней лобной извилины и зон первичной двигательной коры, регулирующих движения орофациальной области (моторное производство речи), снижение толщины серого вещества в данной области у пациентов с БП может играть роль в патогенезе развития и прогрессирования брадифрени и брадилалии. Кроме того, нижняя лобная извилина влияет на предрасположенность

принимать сомнительные и рискованные решения. Вполне вероятно, что атрофия нижней лобной извилины является одним из компонентов снижения импульсивного контроля и имеет значение в формировании различных вариантов обсессивно-компульсивного расстройства у пациентов с БП, проявляясь в виде игромании (гемблинг), компульсивного шопинга, булимии, гиперсексуальности и прочих форм [18, 19]. Выявленная нами атрофия нижней лобной извилины не имела клинического эквивалента в виде обсессивно-компульсивных расстройств у обследованных нами пациентов, вероятно, в связи с тем, что данные изменения чаще встречаются у пациентов, получающих терапию агонистами дофаминовых рецепторов в высоких дозах. В нашей выборке таких пациентов не было. Возможно, данный критерий может рассматриваться как вероятный фактор риска у больных на развернутых стадиях БП.

Височная область — одна из составляющих ассоциативного контура, истончение коры в которой обуславливает недвигательные симптомы БП в виде снижения когнитивных функций [20, 21]. В процессе анализа компонентов височной области была выявлена атрофия верхней височной борозды и извилины. Верхняя височная борозда также служит основным компонентом «социального мозга», а также вовлечена в процесс понимания действий и их имитации. Движения воспринимаются задней областью верхней височной борозды, а затем передаются в переднюю область, где происходит понимание последовательности движений. Полученные нами результаты совпадают с данными A. Jaywant и соавт., отметивших, что БП приводит к дефициту в восприятии биологического движения, который не зависит от дисфункции походки и снижения зрения и, следовательно, может возникнуть из-за трудности распознавания интегративных форм и сигналов движения в задней верхней височной борозде [22]. Истончение верхней височной извилины ассоциировано с нарушением когнитивных функций у пациентов с БП. Данная область важна для языкового понимания, а также играет функциональную роль в эффекте «коктейльной вечеринки», который заключается в способности узнавать голоса среди шума и сосредотачиваться на одном диалоге в оживленной обстановке.

Заключение. Морфометрическое исследование коры головного мозга при болезни Паркинсона позволяет уточнить некоторые звенья патогенеза формирования проявлений заболевания, в том числе дофамин-независимых симптомов. Кроме того, учитывая наличие определенных изменений уже на ранних стадиях заболевания, МР-морфометрия может стать инструментом для выявления пациентов с ранними предикторами формирования осложнений болезни и признаков ее последующего прогрессирования: расстройств поведения, постральной неустойчивости, когнитивных нарушений. Разработка комплексной оценки индивидуальных особенностей структурных изменений головного мозга, в том числе с использованием комплексного

нейровизуализационного подхода, позволит усовершенствовать мониторинг данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES.

- Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 5-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2015:384. [Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's disease. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform, 2015:384. (In Russ.)].
- Tanner C.M., Goldman S.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clinics*. 1996;14(2):317–335. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(05\)70259-0](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(05)70259-0)
- Mak E., Su L., Williams G.B., Firbank M.J., Lawson R.A., Yarnall A.J. et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*. 2015;138(Pt.10):2974–2986. <https://doi.org/10.1093/brain/awv211>
- Zarei M., Ibarretxe-Bilbao N., Compta Y., Hough M., Junque C., Bargallo N., Tolosa E. et al. Cortical Thinning Is Associated with Disease Stages and Dementia in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):875–881. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-304126>
- Agosta F., Canu E., Stojković T., Pievani M., Tomić A., Sarro L. et al. The topography of brain damage at different stages of Parkinson's disease. *Hum brain mapp*. 2013;34(11):2798–2807. DOI: 10.1002/hbm.22101.
- Литвиненко И.В., Одинак М.М., Труфанов А.Г. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма: учебное пособие. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб., 2012:80. [Litvinenko I.V., Odinak M.M., Trufanov A.G. Parkinson's disease and Parkinsonism syndromes: a textbook. Saint Petersburg: ALBI-SPb., 2012:80. (In Russ.)].
- Pan P.L., Song W., Shang H.F. Voxel-wise meta-analysis of gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012;19(2):199–206. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03474.x>
- Li X., Xing Yu., Schwarz S.T., Auer D.P. Limbic grey matter changes in early Parkinson's disease. *Hum brain mapp*. 2017;38(7):3566–3578. <https://doi.org/10.1002/hbm.23610>
- Литвиненко И.В., Одинак М.М., Сологуб О.С., Могильная В.И., Шмелева В.М., Сахаровская А.А. Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона — новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболеваний? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(2):13–17. [Litvinenko I.V., Odinak M.M., Sologub O.S., Mogilnaya V.I., Shmeleva V.M., Sakharovskaya A.A. Hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease — a new variant of complications of therapy or a specific biochemical marker of diseases? *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2008;2(2):13–17. (In Russ.)]. <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/408/305>
- Lees A., Hardy J., Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009;373:2055–2066. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60492-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X)
- Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: Onset, Progression and Mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427–442. <https://doi.org/10.1212/WNL.17.5.427>
- Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. 2012;62(2):774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Blair J.C., Barrett M.J., Patrie J., Flanigan J.L., Sperling S.A., Elias W.J., Druzgal T.J. Brain MRI Reveals Ascending Atrophy in Parkinson's Disease Across Severity. *Front Neurol*. 2019;10:1329. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01329>
- Wu T., Ma Y., Zheng Z., Peng S., Wu X., Eidelberg D., Chan P. Parkinson's disease-related spatial covariance pattern identified with resting-state functional MRI. *J Cereb. Blood Flow Metab*. 2015;35(11):1764–1770. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.118>
- Литвиненко И.В., Одинак М.М., Шатова А.В., Сологуб О.С. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2007;3(19):43–49. [Litvinenko I.V., Odinak M.M., Shatova A.V., Sologub O.S. The structure of cognitive impairment at different stages of Parkinson's disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2007;3(19):43–49. (In Russ.)].
- Wenderoth N., Debaere F., Sunaert S., Swinnen S.P. The role of anterior cingulate cortex and precuneus in the coordination of motor behaviour. *Eur. J. Neurosci*. 2005;22(1):235–246. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04176.x>
- Gescheidt T., Bares M. Impulse Control Disorders in Patients with Parkinson's Disease. *Acta neurol. Belg*. 2011;111(1):3–9. https://www.researchgate.net/publication/326209083_Impulse_control_and_related_disorders_in_Parkinson's_disease
- Vilas D., Pont-Sunyer C., Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism relat disord*. 2012;18. Suppl.1:S80–84. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70026-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70026-8)
- Rinne J.O., Portin R., Ruottinen H., Nurmi E., Bergman J., Naaparanta M., Solin O. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F] fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch neurol*. 2000;57(4):470–475. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.4.470>
- Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Рашидова С.Н., Ефимцев А.Ю., Кузнецова Е.В., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества головного мозга у пациентов на ранней и развернутой стадиях болезни Паркинсона. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(10):623–629. [Buryak A.B., Trufanov A.G., Rashidova S.N., Efimtsev A.Yu., Kuznetsova E.V., Odinak M.M., Litvinenko I.V. The effect of iron accumulation in the basal ganglia on the functionality of the white matter of the brain in patients at the early and advanced stages of Parkinson's disease. *breast cancer. RMJ. Medical review*. 2021;5(10):623–629. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-623-629>
- Jaywant A., Shiffrar M., Roy S., Cronin-Golomb A. Impaired perception of biological motion in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2016;30(6):720–730. <https://doi.org/10.1037/neu0000276>

АНТИ-MUSK-МИАСТЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Бардаков С.Н.¹, Полушин А.Ю.², Царгуш В.А.¹, Карлиер П.³, Емельянцева А.А.¹, Лапин С.В.², Мошникова А.Н.², Скиба Я.Б.², Бельских А.Н.¹, Кулагин А.Д.²

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³CEA, Frédéric Joliot Institute for Life Sciences, SHFJ, Orsay, Франция

Резюме

Анти-MuSK-миастения — это хроническое аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением функции агрин-MuSK-Lrp4-комплекса, сопровождающееся развитием патологической мышечной утомляемости и нередко мышечной атрофии. Заболевание может быть как первичным, так и осложнением иммуносупрессивной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Представлен случай анти-MuSK-миастении, развившейся после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по поводу острого миелоидного лейкоза у пациентки 44 лет. Особенностью представленного случая являлось генерализованное поражение, включающее не только экстраокулярную, но и паравертебральную мускулатуру, а также dropped head-синдром в вечернее время. Представлены лабораторные, электромиографические и визуализационные данные (МРТ мышц, МР-спектроскопия), свидетельствующие о нейрогенном обратимом характере изменений вовлеченной мускулатуры.

Результаты. *Представлены МРТ- и ЭМГ-признаки нейрогенного поражения аксиальной мускулатуры у пациентки со слабостью паравертебральных мышц в течение 2–4 мес., обусловленной анти-MuSK-миастенией. Клинические проявления, как и отечные нейрогенные изменения паравертебральных мышц регрессировали после проведения патогенетической терапии.*

Заключение. *Рассмотренный клинический случай подтверждает наличие нейрогенных изменений на раннем этапе анти-MuSK-миастении и указывает на необходимость незамедлительного начала патогенетической терапии, позволяющей избежать развития атрофии и жировой инфильтрации мышц.*

Ключевые слова: отдаленные последствия аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, анти-MuSK-миастения, осложнения лечения гематологических заболеваний, острый миелобластный лейкоз, МРТ паравертебральных мышц, нейрогенный отек мышц, аутоиммунные осложнения

Для цитирования: Бардаков С.Н., Полушин А.Ю., Царгуш В.А., Карлиер П., Емельянцева А.А., Лапин С.В., Мошникова А.Н., Скиба Я.Б., Бельских А.Н., Кулагин А.Д. Анти-MuSK-миастения как осложнение аллогенной трансплантации. *Российский неврологический журнал.* 2022;27(4):44–54. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54

Для корреспонденции: Полушин Алексей Юрьевич — e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Информация об авторах

Бардаков С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>; e-mail: epistaxis@mail.ru

Полушин А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Царгуш В.А., <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>; e-mail: tsargushvmf@mail.ru

Карлиер П., e-mail: pierre.carlier@cea.fr

Емельянцева А.А., <https://orcid.org/0000-0001-5723-7058>; e-mail: igzh@bk.ru

Лапин С.В., <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>; e-mail: svlapin@mail.ru

Мошникова А.Н., <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>; e-mail: moshnikova-anna@mail.ru

Скиба Я.Б., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; e-mail: yaver-99@mail.ru

Бельских А.Н., e-mail: belskihAN@mail.ru

Кулагин А.Д., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; e-mail: kulagingem@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ANTI-MUSK MYASTHENIA AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Bardakov S.N.¹, Polushin A.Yu.², Tsargush V.A.¹, Carlier P.³, Emeliantsev A.A.¹, Lapin S.V.², Moshnikova A.N.², Skiba Ia.B.², Belskikh A.N.¹, Kulagin A.D.²

¹S.M. Kirov Military medical Academy of the Ministry of defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

²First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

³CEA, Frédéric Joliot Institute for Life Sciences, SHFJ, Orsay, France

Abstract

Anti-MuSK myasthenia is a chronic autoimmune disease caused by violation of the function of the agrin-MuSK-Lrp4 complex, accompanied by the development of pathological muscle fatigue and often muscle atrophy. The disease can be a primary, as well as a complication of immunosuppressive therapy and hematopoietic stem cell transplantation. We present a case of anti-MUSK myasthenia gravis that developed after allogeneic HSCT due to acute myeloid leukemia in a 44-year-old patient (born in 1975). A distinctive feature of the case was a generalized injury, including not only extraocular, but also paravertebral muscles, dropped head syndrome in the evening. In addition, laboratory, electroneuromyographic and neuroimaging (MRI of muscles, MR-spectroscopy) data indicating the neurogenic reversible nature of changes in the involved musculature are presented.

Results. This study presents MRI and EMG signs of neurogenic damage of axial musculature in a patient with weakness and swelling of the paravertebral muscles (edematous changes according to STIR, corresponding to MR signs of early functional denervation) for a period of 2–4 months, due to anti-MUSK myasthenia gravis. Clinical manifestations, as well as edematous neurogenic changes in the paravertebral muscles, regressed after pathogenetic therapy.

Conclusion. The article presents up-to-date data on the clinical and instrumental characteristics of myasthenia gravis. The considered clinical example confirms the presence of neurogenic changes at an early stage of anti-MUSK myasthenia gravis and indicates the need for immediate initiation of pathogenetic therapy to avoid the development of atrophy and fatty infiltration of muscles.

Key words: late complications of transplantation, MuSK-positive myasthenia, anti-MuSK myasthenia, complications of treatment of hematological diseases, acute myeloid leukemia, MRI of paravertebral muscles, neurogenic muscle edema, autoimmune complications

For citation: Bardakov S.N., Polushin A.Yu., Tsargush V.A., Carlier P., Emeliantsev A.A., Lapin S.V., Moshnikova A.N., Skiba Ia.B., Belskikh A.N., Kulagin A.D. Anti-MuSK myasthenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):44–54. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54

For correspondence: Alexey Yu. Polushin — e-mail: alexpolushin@yandex.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Bardakov S.N., <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>; e-mail: epistaxis@mail.ru

Polushin A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Tsargush V.A., <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>; e-mail: tsargushvmf@mail.ru

Carlier P., e-mail: pierre.carlier@cea.fr

Emeliantsev A.A., <https://orcid.org/0000-0001-5723-7058>; e-mail: igzh@bk.ru

Lapin S.V., <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>; e-mail: svlapin@mail.ru

Moshnikova A.N., <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>; e-mail: moshnikova-anna@mail.ru

Skiba Ia.B., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; e-mail: yaver-99@mail.ru

Belskikh A.N., e-mail: belskihAN@mail.ru

Kulagin A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; e-mail: kulagingem@rambler.ru

Received 31.10.2021

Accepted 01.08.2022

Сокращения: алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; АСМ — антитела к скелетным мышцам; ауто-ТГСК — аутогенная трансплантация; АХП — антихолинэстеразные препараты; АцХР — ацетилхолиновый рецептор; ИМТ — индекс массы тела; ММ — микофенолата мофетил; нРИФ — непрямая реакция иммунофлуоресценции; НХЛ — неходжкинская лимфома; ОМЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОЦП — объем циркулирующей плазмы; ПАО — постагитивационное облегчение; ПДЕ — потенциалы двигательных единиц; ПХТ — полихимиотерапия; РК — режим кондиционирования; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; Т2-ВИ — Т2-взвешенное изображение; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХЛ — ходжкинская лимфома; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; хРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; ЭМГ — электромиография.

Введение. В мире ежегодно выполняется около 40 тысяч трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1]. ТГСК является эффективным методом терапии ряда заболеваний, к которым относятся лейкозы, лимфомы, хронические миело- и лимфопролиферативные заболевания, врожденные и приобретенные аплазии кроветворения, врожденные и приобретенные аплазии кроветворения, врожденные иммунодефициты, некоторые солидные опухоли и болезни накопления. В результате миело- и иммуноабляции у реципиентов могут возникать различные ранние и отдаленные осложнения, в том числе иммунного характера: реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит, аутоиммунный некротизирующий миозит), васкулит, склеродермия, миастения и др. [2].

Приобретенная миастения является гетерогенным аутоиммунным нервно-мышечным заболеванием, обусловленным синтезом аутоантител против антигенов нервно-мышечного синапса и внутриклеточных

компонентов мышечных волокон (ацетилхолиновым рецепторам, мышечной специфической тирозинкиназе, белку-4, ассоциированному с рецепторами липопротеинов низкой плотности, агрину, титину, коллагену Q) [3]. В группе гематологических больных приобретенная миастения наиболее часто проявляется у пациентов с апластической анемией [4, 5]. От 20 до 40% пациентов с хронической РТПХ имеют повышение уровня антител к ацетилхолиновому

рецептору (АцХР) [6, 7], однако существуют сведения о встречаемости данных антител до 90% случаев [8]. Тем не менее манифестация приобретенной миастении после аллогенной (неродственной) ТГСК составляет не более 1% [6, 9, 10]. В среднем после алло-ТГСК развитие миастении возможно в течение последующих 2 лет (от 3 до 100 мес.) и чаще всего в сочетании с РТПХ или на фоне отмены иммуносупрессивной терапии, назначаемой для профилактики

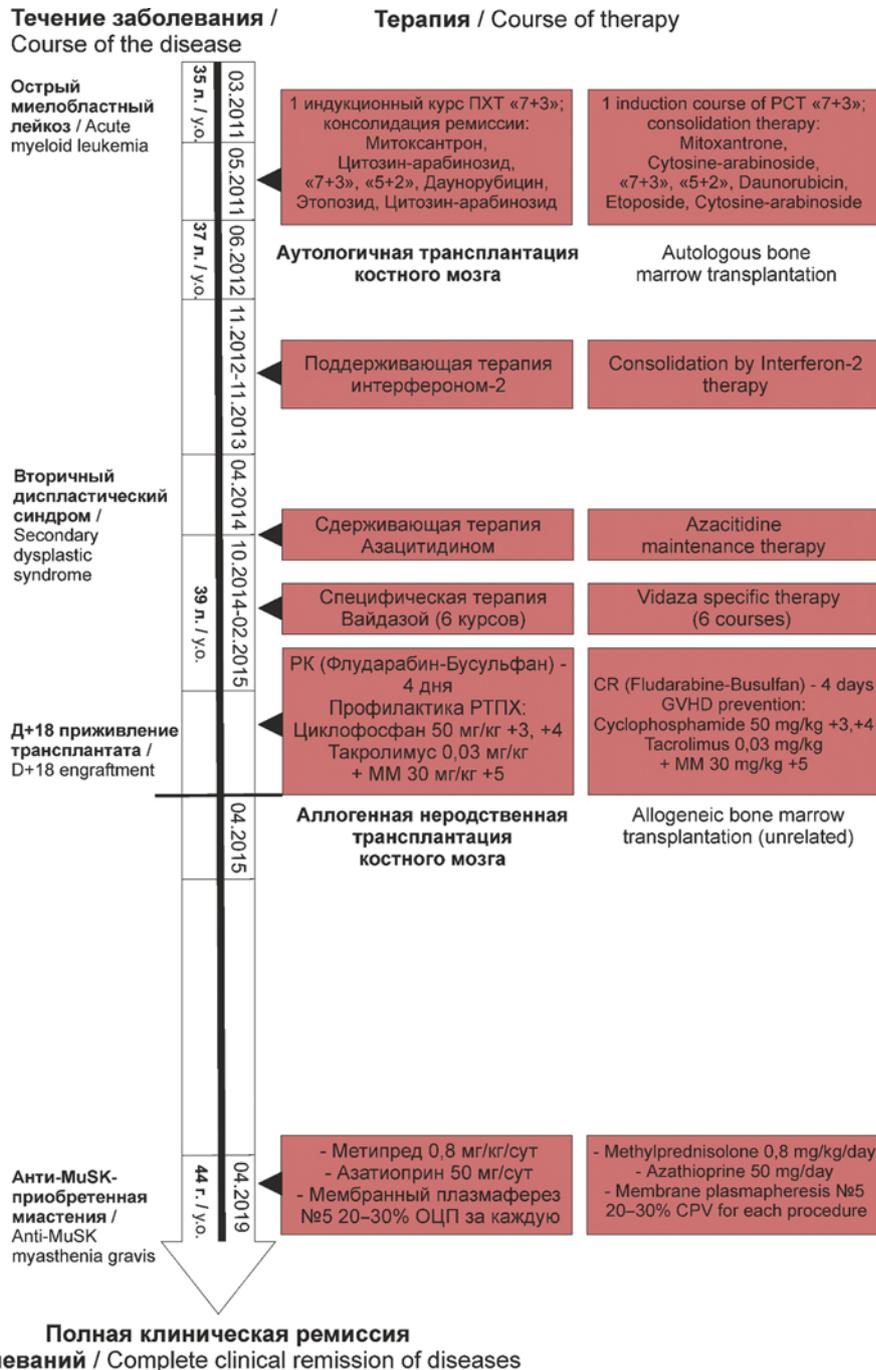


Рис. 1. Течение основного заболевания, осложнений и ход терапии

Примечание: ММ — микофенолата мофетил; ОЦП — объем циркулирующей плазмы; ПХТ — полихимиотерапия; РК — режим кондиционирования; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»

Fig. 1. The course of the underlying disease, complications and course of therapy

Notes: MM — mycophenolate mofetil; OCP — circulating plasma volume; PCT — polychemotherapy; CR — conditioning regimen; GVHD — graft versus host disease

и лечения РТПХ [4, 11, 12]. Описаны случаи появления антител к АцХР у исходно серонегативных пациентов после развития хронической РТПХ, что связывают с дисрегуляцией В-лимфоцитов и гуморального иммунитета (параллельно текущие В-лимфоцитопения и В-клеточная гиперактивность и продукция аутоантител) [4, 13–15].

До 70% серонегативных случаев и около 5–8% всех случаев приобретенной миастении ассоциировано с MuSK-антителами [3, 8, 16, 17]. Приобретенная анти-MuSK-миастения — это хроническое аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением функции агрин-MuSK-Lrp4-комплекса, сопровождающееся нарушением кластеризации АцХР, что приводит к развитию патологической мышечной утомляемости и нередко мышечной атрофии. Отличительными особенностями анти-MuSK-положительных пациентов являются атрофии мышц языка, мимической и аксиальной мускулатуры [18]; выраженные фасцикуляции, часто приводящие к ложной диагностике заболевания мотонейрона [19]; отсутствие ассоциации с патологией тимуса; меньшая эффективность антихолинэстеразной терапии, нередко сопровождающаяся избыточными холинергическими эффектами [20, 21]. Кроме того, считается, что пациенты с анти-MuSK-миастенией более резистентны к иммуносупрессивной терапии, чем серопозитивные по антителам к АцХР [16, 22].

В отношении случаев развития миастении после ТГСК отмечено, что серопозитивные формы развиваются в среднем в течение 2,5 года после трансплантации, а анти-MuSK-формы — через 3–5 лет [23]. В настоящее время описано всего 3 случая развития анти-MuSK-миастении после ТГСК, сопровождающиеся вовлечением окулярной, бульбарной мускулатуры и мышц конечностей [8, 23, 24].

Представляем случай анти-MuSK-миастении, развившейся после ТГСК по поводу острого миелоидного лейкоза.

Все исследования проводились после подписания пациенткой добровольного информированного согласия.

Лабораторные методы исследования включали общий и биохимический анализ крови, определение уровня IgM, IgG и IgA (турбидиметрическим методом, BTS-350, BioSystems, Испания), антитела к антиядерному фактору (методом нРИФ), экстрагируемому нуклеарному антигену, антитела к MuSK и АцХР, антигенам скелетной мускулатуры (анти-АСМ), иммуноблот миозит-ассоциированных антител (Mi2b, Ku, Pm-Scl100, PM-Scl175, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12 EJ, OJ, Ro-52) (метод ИФА; Euroimmun Ag, Германия).

Инструментальные методы исследования: проведена стимуляционная ЭНМГ, оценена нервно-мышечная передача (ритмическая стимуляция 3

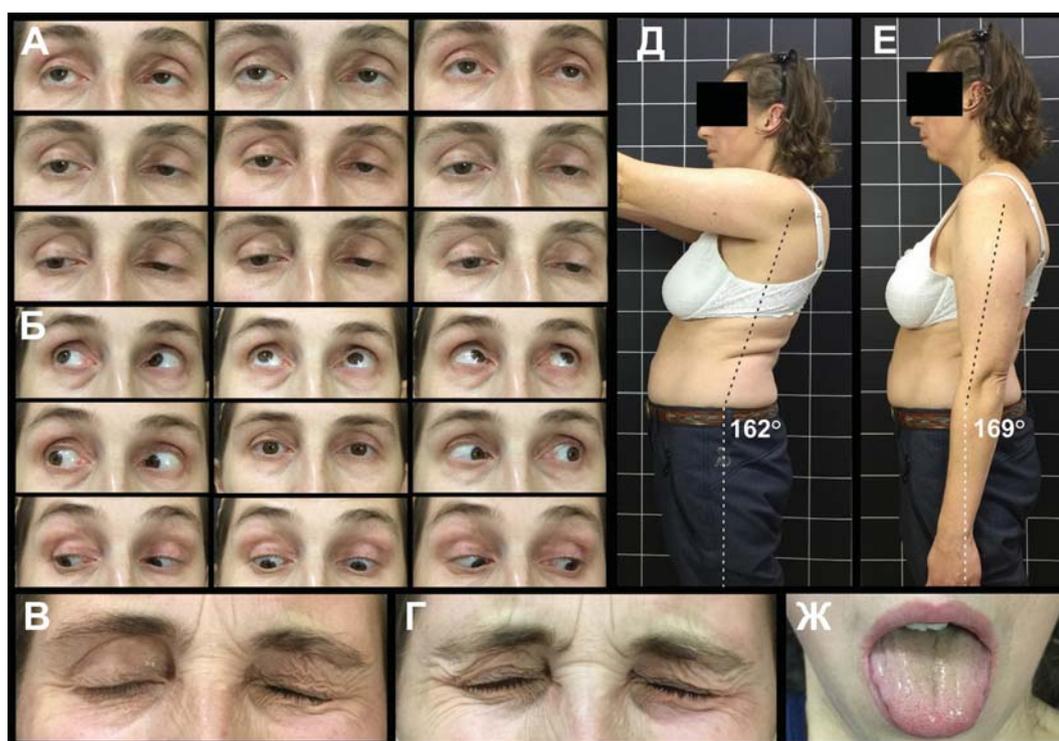


Рис. 2. Пациентка П. с анти-MuSK-приобретенной миастенией с длительностью заболевания 8 мес.: А — объем движений глазных яблок, выраженность блефароптоза до начала терапии; Б — объем движений глазных яблок, выраженность блефароптоза после терапии; В, Г — слабость круговой мышцы глаза до и после цикла терапии; Д, Е — отклонение туловища при подъеме рук вверх ввиду наличия умеренной слабости в разгибателях спины; Ж — отсутствие признаков атрофии мышц языка

Fig. 2. Patient P. with anti-MuSK myasthenia with 8 months disease duration: А — eye movement, the severity of blepharoptosis before treatment; Б — eye movement, the severity of blepharoptosis after treatment; В, Г — weakness of the m. orbicularis oculi before and after the cycle of therapy; Д, Е — deviation of the trunk when lifting the arms up due to the presence of moderate weakness in the extensors of the back; Ж — no signs of the tongue muscle atrophy

и 50 Гц), игольчатая ЭМГ, МРТ всего тела с применением T1-, T2-ВИ, STIR импульсных последовательностей в трех плоскостях, КТ-органов грудной полости.

Описание клинического случая. Пациентка П., 44 года (рост 166 см; масса тела 68 кг; индекс массы тела (ИМТ) — 24,7 кг/м²), с диагнозом острый миелоидный лейкоз (дата постановки диагноза 03.2011, 38 лет), полная клинико-гематологическая ремиссия (05.2011). Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (08.06.2012). Вторичный миелодиспластический синдром, моносомия 7-й хромосомы, рефрактерная анемия с избытком бластов-1, IPSS 3, высокий риск (2014) (рис. 1). Аллогенная неродственная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (29.04.2015). В ноябре 2019 г. обратилась с жалобами на впервые возникшее двоение в глазах, ограничение движений глазных яблок, опущение век и быструю утомляемость разгибателей шеи с развитием dropped head-синдрома в вечернее время.

Спустя 4 года после алло-ТГСК развился первый эпизод диплопии длительностью 2 нед., регрессировавший самостоятельно. Через 3 мес. пациентка отметила появление постепенно прогрессирующей генерализованной мышечной утомляемости и диплопии с развитием выраженного офтальмопареза. Офтальмопарез характеризовался резистентностью к антихолинэстеразным препаратам и сохранялся в течение 4 мес. до начала патогенетической терапии. При объективном осмотре перед лечением отмечались диплопия, офтальмопарез, сходящееся косоглазие, слабость лицевой мускулатуры и разгибателей шеи — не могла поднять голову в положении наклона вперед (1 балл); слабость в разгибателях спины грудного и поясничного отделов (4 балла), мышечная сила верхних и нижних конечностей в норме

(5 баллов) (рис. 2). Оценка по QMGS (Quantitative myasthenia gravis score — шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении) — 17/39 баллов. Стадия 2а по MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America — шкала оценки тяжести клинических проявлений миастении). Положительный тест введения неостигмина метилсульфата 0,05% 1,8 мл в виде уменьшения птоза и мышечной слабости в разгибателях шеи.

Уровень антител к АцХР составил 0,21 нмоль/л (норма до 0,45); антитела к MuSK более 25 ЕД/мл (норма до 0,39 ЕД/мл); антитела к скелетным мышцам (АСМ) — меньше 1:20 (норма до 1:20). В общем анализе крови отмечается относительный лимфоцитоз до 47,4% (норма 19,0–37,0) при нормальном абсолютном количестве лимфоцитов. При дополнительном обследовании был исключен рецидив основного заболевания и нейрорейкемия. При выполнении КТ грудной клетки в переднем средостении выявлена персистенция вилочковой железы (7,6 × 11 мм, без четких контуров).

При выполнении МРТ всего тела на STIR (short-tau inversion recovery) в аксиальной плоскости выявлены умеренные отечные изменения *m. multifidus* на уровне тел Th12, L3–L5 позвонков, *m. erector spinae* на уровне L4, L5 позвонков слева (рис. 3). На серии МР-томограмм, взвешенных по T1- и T2-ВИ, в сагиттальной, коронарной и аксиальной проекциях с жироподавлением определяются протрузии межпозвоночных дисков L3–L5 размером 0,2–0,3 см без признаков компрессии корешков спинномозговых нервов. При исследовании экстраокулярных мышц на STIR в коронарной плоскости отмечаются умеренные симметричные отечные изменения *m. rectus lateralis* и *m. rectus inferior* при отсутствии структурных патологических изменений по данным T1-, T2-ВИ. При исследовании мягких тканей языка

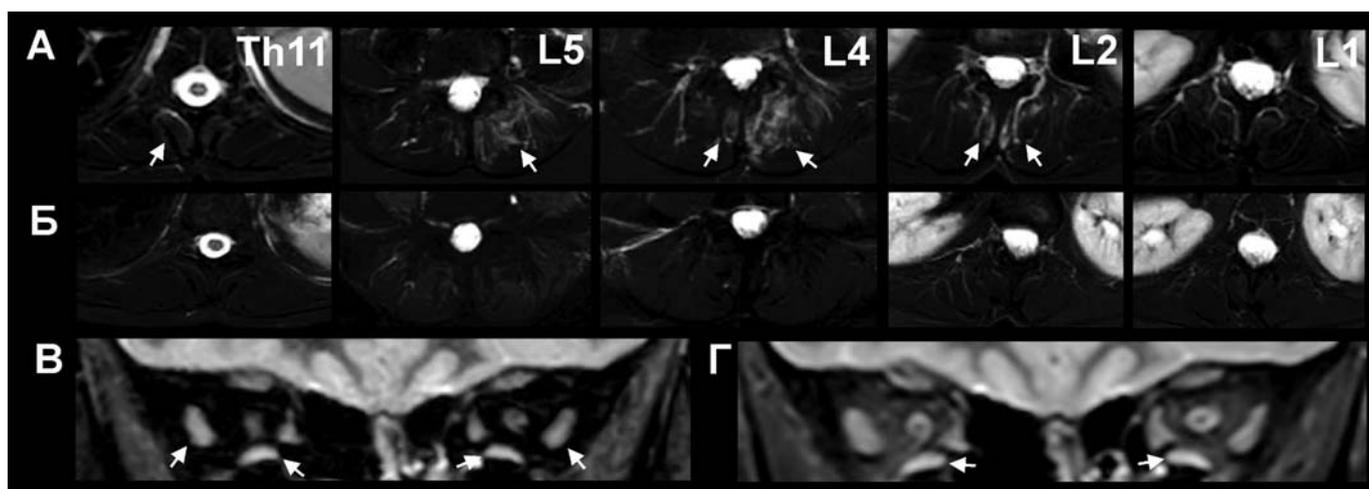


Рис. 3. МРТ пациентки П. с анти-MuSK-миастенией с длительностью заболевания 8 мес.: А — отек *m. multifidus* на уровне Th11–L1 (STIR, аксиальная плоскость) до терапии; Б — отсутствие изменений МР-сигнала от *m. multifidus* на уровне Th11–L1 (STIR, аксиальная плоскость) после терапии; В — отек *m. rectus lateralis* и *m. rectus inferior* до терапии (STIR, коронарная плоскость); Г — отек *m. rectus inferior* после терапии (STIR, коронарная плоскость).

Fig. 3. MRI of patient P. with anti-MuSK myasthenia with 8 months of disease duration: А — edema of *m. multifidus* at the Th11–L1 level (STIR, axial plane) before treatment; Б — no changes in the MR signal from *m. multifidus* at Th11–L1 level (STIR, axial plane) after treatment; В — edema of *m. rectus lateralis* and *m. rectus inferior* before treatment (STIR, coronal plane); Г — edema of *m. rectus inferior* after treatment (STIR, coronal plane).

Таблица 1

Результаты электронейромиографии, оценки по шкале количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) и уровень антител к MuSK у пациентки до и после терапии

Исследуемая мышца	До терапии		После терапии	
	А, мВ	Д, %	А, мВ	Д, %
<i>m. frontalis</i>	1,10	-20,4	1,50	-12,4
<i>m. orbicularis oculi</i>	0,45	-38,4	0,99	-34,2
<i>m. nasalis</i>	1,81	-25,4	2,62	-3,8
<i>m. digastricus vent. anterior</i>	3,61	-18,6	6,78	+0,6
<i>m. trapezius</i>	6,85	-17,1	10,10	-1,9
<i>m. deltoideus</i>	12,80	-16,8	19,10	-2,6
<i>m. abductor digiti minimi</i>	9,40	-2,4	10,30	+0,9
ПАО (<i>m. orbicularis oculi</i>), %	127		123	
Уровень анти-MuSK, ЕД/мл	25,3		7,26	
QMGS	17		1	

Примечание: ПАО — постактивационное облегчение; А — амплитуда, мВ; Д — декремент М-ответа при ритмической стимуляции 3 Гц, %; QMGS — шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении.

Table 1

Electroneuromyography results, Quantitative myasthenia gravis score and anti-MUSK level in patient before and after treatment

Muscle	Before		After	
	A, mV	D, %	A, mV	D, %
<i>m. frontalis</i>	1.10	-20.4	1.50	-12.4
<i>m. orbicularis oculi</i>	0.45	-38.4	0.99	-34.2
<i>m. nasalis</i>	1.81	-25.4	2.62	-3.8
<i>m. digastricus vent. anterior</i>	3.61	-18.6	6.78	+0.6
<i>m. trapezius</i>	6.85	-17.1	10.10	-1.9
<i>m. deltoideus</i>	12.80	-16.8	19.10	-2.6
<i>m. abductor digiti minimi</i>	9.40	-2.4	10.30	+0.9
PAP (<i>m. orbicularis oculi</i>), %	127		123	
Anti-MuSK level, U/ml	25.3		7.26	
QMGS	17		1	

Note: PAP — post-activation potentiation; A — amplitude, mV; D — decrement of CMAP with rhythmic stimulation of 3 Hz, %; QMGS — quantitative myasthenia gravis score.

патологических отежных изменений или выраженной жировой инфильтрации не выявлено.

Показатели функции внешнего дыхания соответствовали норме.

Ритмическая стимуляция с частотой 3 Гц позволила выявить декремент М-ответа в мимической (25–38%), плоточной (18,6%) и проксимальной мускулатуре верхних конечностей (16–17%). При выполнении игольчатой ЭМГ в *m. deltoideus*, *m. vastus lateralis*, *m. tibialis anterior* выявлены нормальные значения амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). При этом отмечено повышение полифазии ПДЕ в проксимальных мышцах до 23–40%. В *m. erector spinae* на уровне L2–L4 выявлены нейрогенные изменения, представленные повышением средней амплитуды ПДЕ — 1514 мкВ (292–3802 мкВ), при нормальной длительности ПДЕ — 11,9 мс (8,43–16,4), полифазных ПДЕ 9%; интерференционный паттерн соответствовал нейрогенному. Спонтанная активность представлена множественными потенциалами фибрилляции, единичными фасцикуляциями и положительными острыми волнами. Количество фасцикуляций преобладало с левой стороны в проекции наиболее выраженных отежных изменений, выявленных по данным МРТ.

Проведенная терапия. Патогенетическое лечение пациентки включало терапию метилпреднизолоном (0,8 мг/кг перорально) по схеме через день в сочетании с пятью сеансами среднеобъемного мембранного плазмафереза на аппарате «PCS-2» (Haemonetics, США) по стандартной методике с эксфузией 25–30% объема циркулирующей плазмы. Замещение эксфузируемой плазмы проводилось кристаллоидными растворами. При снижении дозы метилпреднизолона до 40 мг/сут дополнительно назначена терапия азатиоприном (50 мг/сут перорально).

После завершения цикла терапии (через 3 мес.) достигнута полная клиническая ремиссия. Оценка по QMGS — 1/39 балла. Стадия 0 по MGFA. Уровень анти-MuSK в сыворотке крови снизился до 7,26 ЕД/мл (на 70%). По данным МРТ отмечен полный регресс отежных изменений в паравертебральных мышцах, но сохраняется умеренный отек в *m. rectus inferior*. При ритмической стимуляции сохраняется декремент М-ответа в *m. orbicularis oculi*. Характеристики ПДЕ паравертебральных мышц соответствуют норме, спонтанной активности не выявлено, сохраняется полифазия ПДЕ до 34%.

Обсуждение. Известно более 26 случаев развития приобретенной миастении после ТГСК, при этом наиболее редкой формой являлась

Описанные случаи анти-MuSK-миастении после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Пол реципиента, возраст (лет)	Пол донора	Заболевание	хРТПХ	Вовлеченные мышцы, декремент М-ответа	Время между ТГСК и М, мес.	Уровень анти-MuSK	Терапия	Автор
Жен., 30	Муж.	ХМЛ	+	О, Б, Г Декр. (-)	60	0,71 пг/мл	ПО, П, Ц	Heidarzadeh Z. [23]
Муж., -	ауто-ТГСК	ХЛ	-	О, Б, Ш Декр.(-)	60	Нет свед. об уровне	АХП	Grover K.M. [24]
Жен., 54	Н/Д	НХЛ	-	О, Б, Г Декр. (+)	20	Нет свед. об уровне	АХП, ПА, П, Ц	Atassi N. [8]
Жен., 44	Жен.	ОМЛ	-	О, Б, Ш Декр. (+)	48	25,3 ЕД/мл	ПА, П, А	описываемый случай

Примечание: ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; ХЛ — ходжкинская лимфома; НХЛ — неходжкинская лимфома; ОМЛ — острый лимфобластный лейкоз; хРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; ауто-ТГСК — аутогенная трансплантация. Вовлекаемые в патологический процесс мышцы: О — *m. orbicularis oculi*; Б — глоточная мускулатура; Г — генерализованный процесс; Декр. — декремент М-ответа, (+) — наличие; (-) — отсутствие; Ш — шейные мышцы; ПО — плазмообмен; ПА — плазмаферез; П — преднизолон; АХП — антихолинэстеразные препараты; Ц — циклоспорин; А — азатиоприн.

Table 2

Anti-MuSK myasthenia gravis after hematopoietic stem cell transplantation

Recipient's sex, age	Donor's sex	Diagnosis	cGVHD	Involved muscles, Decr.	t, month	anti-MuSK	Therapy	Source
F., 30	M.	CML	+	O, P, G Decr. (-)	60	0,71 pg/ml	PE, P, C	Heidarzadeh Z. [23]
M., -	AHSCT	HL	-	O, P, C Decr.(-)	60	n/d	ACD	Grover K.M. [24]
F., 54	n/d	nHL	-	O, P, G Decr. (+)	20	n/d	ACD, PP, P, C	Atassi N. [8]
F., 44	F.	AML	-	O, P, C Decr. (+)	48	25,3 U/ml	PP, P, A	our case

Note: CML — chronic myeloid leukemia; HL — Hodgkin's lymphoma; nHL — non-Hodgkin's lymphoma; AML — acute lymphoblastic leukemia; cGVHD — chronic graft versus host disease; AHSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; t — time between HSCT and myasthenia. A — azathioprine, ACD — anticholinesterase drugs; C — cyclosporine; P — prednisolone; PE — plasma exchange; PP — plasmapheresis. Muscles involved in the pathological process: C — cervical muscles; G — generalized process; O — *m. orbicularis oculi*; P — pharyngeal muscles; Decr. — decrement of M-answer, (+) — presence; (-) — absence.

анти-MuSK-миастения, описанная в 3 случаях [8, 23, 24].

Среди пациентов с анти-MuSK-миастенией, ассоциированной с ТГСК, преобладают женщины — 3/4 [8, 23, 24]. В большинстве случаев анти-АцХР-позитивных пациентов с миастенией имелась хроническая РТПХ. В связи с этим посттрансплантационная миастения может рассматриваться в качестве проявления РТПХ с поражением нервно-мышечных синапсов реципиента иммунными клетками донора [8, 25]. Однако описанный нами случай, а также двое из 3 ранее представленных пациентов с анти-MuSK-миастенией не имели сопутствующей РТПХ, что ставит под сомнение однозначность данного патогенетического механизма [8, 24]. Аллогенная трансплантация также не является абсолютным объяснением развития ассоциированной с ТГСК миастении, так как в литературе описан случай аутологичной ТГСК, сопровождающийся развитием анти-MuSK-миастении [24]. Кроме того, экспериментальная аутоиммунная миастения может быть вызвана аутологичной ТГСК в комбинации с циклоспорином [26]. Очевидно, что измененный иммунный статус пациентов, перенесших ТГСК и получавших лечение иммуномодулирующими агентами, повышает риск развития миастении, не превышающий 1% [27]. В частности,

в группе гематологических пациентов редко наблюдается ассоциация миастении со специфическими антигенами, выявляемыми у пациентов с идиопатическими формами миастении (HLA: HLA-Cw1, Cw7, DR2, DR3, DQ2, B8) или тимомой [4, 25]. Собственно факт влияния ТГСК на развитие миастении может быть подкреплен отсутствием зависимости повышения риска от конкретной онкогематологической нозологии, а также вероятности развития приобретенной миастении на этапе снижения иммуносупрессивной терапии в среднем через 2,5 и 4,3 года для анти-АцХР- и анти-MuSK-миастении соответственно [23].

Фенотип ранее описанных пациентов с анти-MuSK-приобретенной миастенией, ассоциированной с ТГСК, не отличался от анти-АцХР-позитивных пациентов [9]. Во всех описанных случаях наблюдалась генерализованная патологическая мышечная утомляемость с вовлечением экстраокулярной мускулатуры.

В нашем случае и в сообщении К.М. Grover и соавт. описано вовлечение паравerteбральной мускулатуры [24]. Вовлечение аксиальной мускулатуры послужило причиной проведения МРТ всего тела для исключения миопатий в дополнение к лабораторным методам диагностики. При этом были выявлены неожиданные отечные асимметричные

изменения паравертебральных мышц. Повышенная интенсивность МР-сигнала на STIR (в сочетании со спонтанной активностью по данным ЭМГ) характерна для денервации мышц в острую (до 1 мес.) и подострую фазу (1–6 мес.) [28, 29]. Подобные изменения обусловлены расширением капиллярного русла и увеличением межклеточной жидкости [30]. Эти изменения развиваются уже спустя 48 ч после денервации [31], однако они также могут быть выявлены и при первично воспалительных процессах в мышцах, включая воспалительные миопатии [32]. Следует также отметить, что повышение МР-сигнала на STIR имеет достаточно высокую относительную чувствительность (84%) и специфичность (100%) для выявления денервации (острой и подострой фаз) при сопоставлении с ЭМГ [33, 34]. В фазе хронической денервации (более 6 мес.) наблюдается повышение содержания жира между мышечными волокнами и атрофия мышцы, что сопровождается повышением интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ и уменьшением объема мышечной массы. Подобные изменения также наблюдаются при функциональной иммобилизации (например, разрыв сухожилия) и мышечных дистрофиях [28, 29].

В большинстве ранее представленных случаев анти-MuSK- [9] и анти-АцХР- [35, 36] миастений, сопровождающихся поражением аксиальной мускулатуры (dropped head-синдром, камптокормия), описаны МР-признаки жировой инфильтрации и атрофии паравертебральных мышц, причем не только на фоне терапии глюкокортикостероидами, но и без их применения. У пациентов с анти-АцХР-миастенией совокупность подобных МР-изменений в сочетании с «миопатическим» ЭМГ-паттерном в паравертебральных мышцах и резистентной камптокормией рядом авторов констатировалась «параспинальная миопатия» (как самостоятельное редкое коморбидное состояние) [37, 38]. Подобные случаи сочетания анти-АцХР-миастении и «параспинальной миопатии» описаны у пациентов 70–85 лет с длительным течением и плохим контролем симптомов миастении. Наличие случаев обратимой камптокормии, dropped head-синдрома или «синдрома Пизанской башни» на фоне терапии у пациентов с анти-АцХР- и анти-MuSK-миастенией (имеющих миопатические ЭМГ-признаки при отсутствии или наличии атрофии, но без жировой инфильтрации паравертебральных мышц), вероятно, свидетельствует о том, что поражение данной группы мышц является одним из проявлений миастении [39–41]. Таким образом, миастеническая слабость, приводящая к функциональной иммобилизации паравертебральных мышц, может являться эквивалентом переходной стадии поражения мышц от ранних отечных изменений (острая и подострая фазы денервации), представленных в нашем клиническом случае, до поздней стадии (хроническая денервация), которой соответствуют большинство ранее описанных случаев [37, 38]. Кроме того можно сделать вывод, что наличие преимущественного поражения паравертебральных мышц при анти-MuSK-миастении в детском возрасте может

приводит к сколиотической деформации, а у пожилых пациентов (как в случае анти-MuSK-, так и анти-АцХР-миастении) — к камптокормии и dropped head-синдрому.

Также не было выявлено отечных изменений, жировой инфильтрации и атрофии языка, мимической и жевательной мускулатуры, возможно, в связи с незначительной продолжительностью заболевания (4–6 мес.). Однако считается, что типичными признаками анти-MuSK-миастении являются атрофия и жировая инфильтрация *m. orbicularis oculi*, *m. orbicularis oris*, *m. buccinators*, внутренних мышц языка [42], *mm. pterygoidei*, *m. masseter* и *m. temporalis* [43]. Атрофия мышц языка в ряде случаев имеет обратимый характер [9, 44]. Выраженность атрофий и жировой инфильтрации зависит от продолжительности терапии преднизолоном [42], однако в некоторых случаях атрофии развивались на раннем этапе заболевания еще до начала терапии, что, скорее всего, обусловлено самостоятельной ролью анти-MuSK в данном процессе [43, 45]. В частности, A.R. Punga и соавт. показали, что MuSK-антитела вызывают функциональную денервацию, обуславливающую повышение продукции маркера атрофии скелетных мышц MuRF-1 (atrophy marker muscle-specific RING finger protein 1) в пассивно индуцированной модели экспериментальной аутоиммунной миастении у мышей [10, 46]. При этом наблюдалось существенно большее повышение уровня мРНК MuRF-1 в жевательных мышцах, тогда как в мышцах конечностей (*m. soleus*) он снижался, что объясняет особенности распределения атрофии при анти-MuSK-миастении [10, 46, 47]. Прогрессирование атрофии при воздействии анти-MuSK также реализуется за счет повышения синтеза атрогина-1 и p21, что провоцирует преждевременную остановку клеточного цикла и ослабляет способность сателлитных клеток замещать потерянные мышечные волокна [48, 49].

Сходные закономерности отмечаются при анализе МР-изменений глазодвигательных мышц при анти-MuSK-миастении. В нашем случае выраженная офтальмоплегия продолжительностью 4 мес. характеризовалась умеренными отечными изменениями (по STIR) в *m. rectus lateralis* и *m. rectus inferior*, что соответствует МР-признакам ранней функциональной денервации (рис. 2). Тогда как в случаях продолжительного офтальмопареза (2–14 лет) при анти-MuSK-миастении наблюдались МР-признаки выраженной атрофии экстраокулярных мышц. При этом наименее выраженным было поражение *m. obliquus inferior* [50, 51].

Таким образом, мышечная атрофия, особенно мимической и бульбарной мускулатуры, с одной стороны, является довольно распространенным отдаленным следствием анти-MuSK-миастении, с другой — результатом сочетания нескольких факторов: длительности заболевания, несвоевременности начала патогенетической терапии и эффекта длительного воздействия высоких доз глюкокортикостероидов [52]. Данный вывод подтверждается значительной вариабельностью сведений о распространенности

атрофий при анти-MuSK-миастении в различных выборках от 5,7% [53] до 23% [54] случаев. Оценка состояния мышц с помощью МРТ является важным элементом диагностики, позволяющим оценить перспективы восстановления утраченных функций на момент начала терапии [43, 51].

В отличие от случаев Z. Heidarzadeh и К.М. Grover [23, 24], указывающих на отсутствие декремента М-ответа, у представленной нами пациентки был выявлен декремент М-ответа при ритмической стимуляции 3 Гц. Вероятно, данный факт связан с наличием значительного повышения уровня анти-MuSK-антител (до 25,3 ЕД/мл), тогда как в случае Z. Heidarzadeh он составил 0,71 пг/мл.

Проведение игольчатой ЭМГ позволило установить нейрогенный характер выявленных изменений в участках гиперинтенсивного сигнала (STIR) паравerteбральных мышц. Спонтанная активность и нейрогенный паттерн интерференционной кривой выявлены только в участках гиперинтенсивного сигнала по STIR в паравerteбральных мышцах. После проведенной терапии характеристики ПДЕ практически полностью нормализовались. Однако в большинстве исследований пациентов с анти-MuSK-миастенией сообщалось о миопатическом характере ЭМГ-изменений: уменьшение длительности и амплитуды ПДЕ, наличие потенциалов фибрилляции [17, 18, 55]. Миопатические изменения ПДЕ наблюдались в 62–80,6% случаев пациентов с анти-MuSK-миастенией в мимических мышцах [18, 54], тогда как в мышцах конечностей — в 33–44% [54, 56]. Однозначная интерпретация изменений ПДЕ при анти-MuSK и анти-AцХР может быть подвергнута сомнению, так как не берутся в расчет различные фазы денервационного процесса.

В случаях с преимущественным поражением паравerteбральных мышц миопатический характер изменений ПДЕ сопровождался мышечной атрофией при длительном течении заболевания [57]. В то же время описаны случаи с небольшой продолжительностью анти-MuSK-миастении с поражением аксиальной мускулатуры, характеризующейся уменьшенной длительностью ПДЕ, повышенной полифазией и выраженной спонтанной активностью (потенциалы фибрилляции, фасцикуляции, положительные острые волны), что расценивалось как нейрогенные изменения и служило причиной ложной диагностики БАС [9, 19, 58, 59]. В ряде случаев проявления, выявленные по ЭМГ, сопровождалось и клинически очевидными фасцикуляциями [19, 60].

Подводя итог, необходимо отметить, что при анти-MuSK-миастении большинство исследователей рассматривает поражение мышц как миопатический процесс [3, 17, 18, 22, 54], тогда как в нашем случае и в экспериментальных исследованиях представлены сведения о развитии функциональной денервации при анти-MuSK-миастении.

Заключение. Заболевания, характеризующиеся поражением иммунной системы после аллогенной ТГСК, могут формировать отдельную группу осложнений аллоиммунной природы. Причины и,

следовательно, методы их терапии и профилактики могут отличаться от таковых при общеизвестных заболеваниях аутоиммунной этиологии. Следует учитывать, что формирование аутоиммунных осложнений чаще имеет отдаленный характер, и в случае анти-MuSK-миастении первые клинические проявления могут возникать в течение 5 лет от ТГСК.

Понимание патогенетических основ анти-MuSK-миастении как в случае идиопатической формы, так и в качестве посттрансплантационного осложнения имеет особое значение в связи с необходимостью проведения расширенной дифференциальной диагностики и выбора адекватной, своевременной терапии. В частности, дифференциальная диагностика слабости в мышцах на посттрансплантационном этапе должна проводиться между РТПХ, приобретенной миастенией, дизиммунными невротиями, перифасцитом и воспалительными миопатиями. В этой связи МРТ мышц следует применять как один из ключевых диагностических методов, позволяющих оценить характер, распространенность и перспективы восстановления утраченных функций на момент начала терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. D'Souza A., Fretham C., Lee S.J., Arora M., Brunner J., Chhabra S. et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(8):e177–e182. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.013>
2. Holbro A., Abinun M., Daikeler T. Management of autoimmune diseases after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2012;157(3):281–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09070.x>
3. Evoli A., Alboini P.E., Damato V., Iorio R., Provenzano C., Bartoccioni E., and Marino M. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412(1):82–89. <https://doi.org/10.1111/nyas.13518>
4. Tsutsumi Y., Kamiishi T., Kikuchi R., Ito S., Matsuoka S., Teshima T. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: A case report and literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019;12(2):110–114. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.04.001>
5. Sih M., Soliven B., Mathenia N., Jacobsen J., and Rezania K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2017;56(3):441–444. <https://doi.org/10.1002/mus.25526>
6. Smith C.I., Hammarström L., Lefvert A.K. Bone-marrow grafting induces acetylcholine receptor antibody formation. *Lancet.* 1985;1(8435):978. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)91742-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)91742-8)
7. Lefvert A.K., Björkholm M. Antibodies against the acetylcholine receptor in hematologic disorders: implications for the

- development of myasthenia gravis after bone marrow grafting. *N Engl J Med.* 1987;317(3):170. <https://doi.org/10.1056/nejm198707163170315>
8. Atassi N., Amato A.A. Muscle-specific kinase (MuSK) antibody-associated myasthenia gravis after bone marrow transplantation. *Muscle Nerve.* 2008;38(2):1074–5. <https://doi.org/10.1002/mus.21023>
 9. Sanders D.B., Juell V.C. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: questions from the clinic. *J Neuroimmunol.* 2008;201–202:85–9. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.05.032>
 10. Punga A.R., Lin S., Oliveri F., Meinen S., Rüegg M.A. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice. *Exp Neurol.* 2011;230(2):207–17. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.04.018>
 11. Shimoda K., Gondo H., Harada M., Sano T., Nakamura M., Otsuka T., Okamura S., Niho Y. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14(1):155–6.
 12. Zaja F., Barillari G., Russo D., Silvestri F., Fanin R., Baccarani M. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation. A case report and a review of the literature. *Acta Neurol Scand.* 1997;96(4):256–9.
 13. Miklos D.B., Kim H.T., Miller K.H., Guo L., Zorn E., Lee S.J. et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood.* 2005;105(7):2973–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3660>
 14. Miklos D.B., Kim H.T., Zorn E., Hochberg E.P., Guo L., Mattes-Ritz A. et al. Antibody response to DBY minor histocompatibility antigen is induced after allogeneic stem cell transplantation and in healthy female donors. *Blood.* 2004;103(1):353–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-03-0984>
 15. Zorn E., Miklos D.B., Floyd B.H., Mattes-Ritz A., Guo L., Soiffer R.J. et al. Minor histocompatibility antigen DBY elicits a coordinated B and T cell response after allogeneic stem cell transplantation. *J Exp Med.* 2004;199(8):1133–42. <https://doi.org/10.1084/jem.20031560>
 16. Guptill J.T., Sanders D.B., Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* 2011;44(1):36–40. <https://doi.org/10.1002/mus.22006>
 17. Sanders D.B., El-Salem K., Massey J.M., McConville J., Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology.* 2003;60(12):1978–80. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000065882.63904.53>
 18. Farrugia M.E., Kennett R.P., Hilton-Jones D., Newsom-Davis J., Vincent A. Quantitative EMG of facial muscles in myasthenia patients with MuSK antibodies. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(2):269–77. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.10.004>
 19. Furuta N., Ishizawa K., Shibata M., Tsukagoshi S., Nagamine S., Makioka K. et al. Anti-MuSK Antibody-positive Myasthenia Gravis Mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Intern Med.* 2015;54(19):2497–501. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4645>
 20. Guptill J.T., Sanders D.B. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(5):530–5. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833c0982>
 21. Punga A.R., Flink R., Askmark H., Stålberg E.V. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve.* 2006;34(1):111–5. <https://doi.org/10.1002/mus.20515>
 22. Evoli A., Tonali P.A., Padua L., Monaco M.L., Scuderi F., Batocchi A.P. et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003;126(Pt.10):2304–11. <https://doi.org/10.1093/brain/awg223>
 23. Heidarzadeh Z., Mousavi S.A., Ostovan V.R., Nafissi S. Muscle-specific kinase antibody associated myasthenia gravis after bone marrow transplantation. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(2):148–50. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.11.005>
 24. Grover K.M., Sripathi N., Elias S.B. Muscle-specific kinase-antibody-positive myasthenia gravis after autologous bone marrow transplantation. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2012;13(3):146–8. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e31821c560e>
 25. Mackey J.R., Desai S., Larratt L., Cwik V., Nabholz J.M. Myasthenia gravis in association with allogeneic bone marrow transplantation: clinical observations, therapeutic implications and review of literature. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(9):939–42. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700759>
 26. De Baets M., Stassen M., Losen M., Zhang X., Machiels B. Immunoregulation in experimental autoimmune myasthenia gravis—about T cells, antibodies, and endplates. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:308–17. <https://doi.org/10.1196/annals.1254.033>
 27. Tse S., Saunders E.F., Silverman E., Vajsar J., Becker L., Meaney B. Myasthenia gravis and polymyositis as manifestations of chronic graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(4):397–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701575
 28. Lisle D.A., Johnstone S.A. Usefulness of muscle denervation as an MRI sign of peripheral nerve pathology. *Australas Radiol.* 2007;51(6):516–26. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2007.01888.x>
 29. Kamath S., Venkatanarasimha N., Walsh M.A., Hughes P.M. MRI appearance of muscle denervation. *Skeletal Radiol.* 2008;37(5):397–404. <https://doi.org/10.1007/s00256-007-0409-0>
 30. Wessig C., Koltzenburg M., Reiners K., Solymosi L., Bendszus M. Muscle magnetic resonance imaging of denervation and reinnervation: correlation with electrophysiology and histology. *Exp Neurol.* 2004;185(2):254–61. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2003.10.012>
 31. Fleckenstein J.L., Watumull D., Conner K.E., Ezaki M., Greenlee R.G. Jr., Bryan W.W. et al. Denervated human skeletal muscle: MR imaging evaluation. *Radiology.* 1993;187(1):213–8. <https://doi.org/10.1148/radiology.187.1.8451416>
 32. May D.A., Disler D.G., Jones E.A., Balkissoon A.A., Manaster B.J. Abnormal signal intensity in skeletal muscle at MR imaging: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics.* 2000;20SpecNo:S295 — 315. https://doi.org/10.1148/radiographics.20.suppl_1.g00oc18s295
 33. McDonald C.M., Carter G.T., Fritz R.C., Anderson M.W., Abresch R.T., Kilmer D.D. Magnetic resonance imaging of denervated muscle: comparison to electromyography. *Muscle Nerve.* 2000;23(9):1431–4. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200009\)23:9 < 1431::aid-mus16 > 3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200009)23:9 < 1431::aid-mus16 > 3.0.co;2-p)
 34. Deroude N., Bousson V., Mambre L., Vicaut E., Laredo J.D., Kubis N. Muscle MRI STIR signal intensity and atrophy are correlated to focal lower limb neuropathy severity. *Eur Radiol.* 2015;25(3):644–51. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3436-y>
 35. Rodolico C., Messina S., Toscano A., Vita G., Gaeta M. Axial myopathy in myasthenia: a misleading cause of dropped head. *Muscle Nerve.* 2004;29(2):329–30. <https://doi.org/10.1002/mus.10543>
 36. Zouvelou V., Rentzos M., Toulas P., Evdokimidis I. AchR-positive myasthenia gravis with MRI evidence of early muscle atrophy. *J Clin Neurosci.* 2012;19(6):918–9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.09.022>
 37. Romano A.E., Al-Qudah Z., Kaminski H.J., Katirji B., Salame K. Concurrent Paraspinal Myopathy and Myasthenia Gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2017;18(4):218–222. <https://doi.org/10.1097/cnd.0000000000000165>
 38. Devic P., Choumert A., Vukusic S., Confavreux C., Petiot P. Myopathic camptocormia associated with myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(8):1488–9. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.015>
 39. Sato T., Natori T., Hata T., Yamashiro N., Shindo K., Takiyama Y. Camptocormia as an onset symptom of myasthenia gravis. *Neurol Sci.* 2017;38(3):515–516. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2752-1>

40. Abboud H., Sivaraman I., Ontaneda D., Tavee J. Camptocormia and Pisa syndrome as manifestations of acute myasthenia gravis exacerbation. *J Neurol Sci.* 2015;359(1–2):8–10. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.020>
41. Kataoka H., Kiriya T., Ueno S. Myasthenia gravis can cause camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(4):469–70. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300311>
42. Farrugia M.E., Robson M.D., Clover L., Anslow P., Newsom-Davis J., Kennett R. et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain.* 2006;129(Pt.6):1481–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awl095>
43. Zouvelou V., Rentzos M., Toulas P., Evdokimidis I. MRI evidence of early muscle atrophy in MuSK positive myasthenia gravis. *J Neuroimaging.* 2011;21(3):303–5. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2009.00456.x>
44. Takahashi H., Kawaguchi N., Ito S., Nemoto Y., Hattori T., Kuwabara S. Is tongue atrophy reversible in anti-MuSK myasthenia gravis? Six-year observation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(6):701–2. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.171793>
45. Moon S.Y., Lee S.S., Hong Y.H. Muscle atrophy in muscle-specific tyrosine kinase (MuSK)-related myasthenia gravis. *J Clin Neurosci.* 2011;18(9):1274–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.01.010>
46. Benveniste O., Jacobson L., Farrugia M.E., Clover L., Vincent A. MuSK antibody positive myasthenia gravis plasma modifies MURF-1 expression in C2C12 cultures and mouse muscle in vivo. *J Neuroimmunol.* 2005;170(1–2):41–8. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.08.016>
47. Punga A.R., Maj M., Lin S., Meinen S., Ruegg M.A. MuSK levels differ between adult skeletal muscles and influence postsynaptic plasticity. *Eur J Neurosci.* 2011;33(5):890–8. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07569.x>
48. Boneva N., Frenkian-Cuvelier M., Bidault J., Brenner T., Berrih-Aknin S. Major pathogenic effects of anti-MuSK antibodies in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2006;177(1–2):119–31. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.05.017>
49. Sandri M., Sandri C., Gilbert A., Skurk C., Calabria E., Picard A. et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell.* 2004;117(3):399–412. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00400-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00400-3)
50. Chan J.W., Orrison W.W. Ocular myasthenia: a rare presentation with MuSK antibody and bilateral extraocular muscle atrophy. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(6):842–3. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.108498>
51. Ricciardi D., Todisco V., Tedeschi G., Cirillo G. Anti-MuSK ocular myasthenia with extrinsic ocular muscle atrophy: a new clinical phenotype? *Neurol Sci.* 2020;41(1):221–223. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04038-4>
52. Vincent A., Leite M.I. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(5):519–25. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000180660.57801.3f>
53. Pasnoor M., Wolfe G.I., Nations S., Trivedi J., Barohn R.J., Herbelin L. et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve.* 2010;41(3):370–4. <https://doi.org/10.1002/mus.21533>
54. Nikolić A.V., Bačić G.G., Daković M., Lavrnjić S., Rakočević Stojanović V.M., Basta I.Z., Lavrnjić D.V. Myopathy, muscle atrophy and tongue lipid composition in MuSK myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(3):361–5. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0364-1>
55. Oh S.J., Hatanaka Y., Hemmi S., Young A.M., Scheuefle M.L., Nations S.P., Lu L., Claussen G.C., Wolfe G.I. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2006;33(4):500–4. <https://doi.org/10.1002/mus.20498>
56. Padua L., Tonali P., Aprile I., Caliandro P., Bartocconi E., Evoli A. Seronegative myasthenia gravis: comparison of neurophysiological picture in MuSK + and MuSK– patients. *Eur J Neurol.* 2006;13(3):273–6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01214.x>
57. Kirzinger L., Khomenko A., Schulte-Mattler W., Backhaus R., Platen S., Schalke B. Myopathy in Childhood Muscle-Specific Kinase Myasthenia Gravis. *Pediatr Neurol.* 2016;65:90–92. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.005>
58. Spengos K., Vassilopoulou S., Papadimas G., Tsivgoulis G., Karandreas N., Zambelis T., Manta P. Dropped head syndrome as prominent clinical feature in MuSK-positive Myasthenia Gravis with thymus hyperplasia. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(2):175–7. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.09.007>
59. Huijbers M.G., Niks E.H., Klooster R., de Visser M., Kuks J.B., Veldink J.H. et al. Myasthenia gravis with muscle specific kinase antibodies mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(6):350–3. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.04.004>
60. Simon N.G., Reddel S.W., Kiernan M.C., Layzer R. Muscle-specific kinase antibodies: a novel cause of peripheral nerve hyperexcitability? *Muscle Nerve.* 2013;48(5):819–23. <https://doi.org/10.1002/mus.23907>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА У ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА И ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Скиба Я.Б.¹, Соколов А.Ю.^{1,2}, Ваганова Ю.С.¹, Гончарова Е.В.¹, Полушин А.Ю.¹, Владовская М.Д.¹, Кулагин А.Д.¹

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

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования: определение частоты возникновения и клинических характеристик головной боли (ГБ) при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) для мобилизации стволовых клеток и лечения нейтропении у доноров и пациентов с онкогематологическими заболеваниями соответственно.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное неконтролируемое исследование включено 39 участников — 20 доноров костного мозга и 19 пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Оценивались частота развития и клинические характеристики ГБ на фоне подкожного введения Г-КСФ (филграстим) в дозировках 5–10 мкг/кг в течение 2–5 дней.

Результаты. ГБ чаще возникали у доноров в сравнении с пациентами, страдающими онкогематологическими заболеваниями (78,9% vs 35,0%; $p = 0,006$). Для групп доноров и пациентов с онкогематологическими заболеваниями значимых различий по времени возникновения ГБ относительно начала терапии Г-КСФ, ее длительности, интенсивности, характера и локализации выявлено не было. Пол, возраст, дозировка Г-КСФ и длительность его применения не были ассоциированы с развитием ГБ как в группе доноров, так и в группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Заключение. ГБ чаще возникает у доноров, нежели у пациентов с заболеванием онкогематологического профиля. Фенотип ГБ не является специфичным и требует дальнейшего уточнения семиотики.

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, головная боль, мигрень, лимфома, множественная миелома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, донор костного мозга

Для цитирования: Скиба Я.Б., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С., Гончарова Е.В., Полушин А.Ю., Владовская М.Д., Кулагин А.Д. Частота возникновения и клинические характеристики головной боли при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у доноров костного мозга и пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):55–61. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-55-61

Для корреспонденции: Скиба Ярослав Богданович — e-mail: yaver-99@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Скиба Я.Б., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; e-mail: yaver-99@mail.ru

Соколов А.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>; e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

Ваганова Ю.С., <https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>; e-mail: ulianasamul@yandex.ru

Гончарова Е.В., <https://orcid.org/0000-0003-4789-7460>; e-mail: Ek.v.goncharova@gmail.com

Полушин А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Владовская М.Д., <https://orcid.org/0000-0002-0215-4623>; e-mail: vladovskayamd@lspbmgmu.ru

Кулагин А.Д., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; e-mail: kulagingem@rambler.ru

HEADACHE IN BONE MARROW DONORS AND ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS, WHO TAKING GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR: INCIDENCE AND CLINICAL FEATURES

Skiba Ia.B.¹, Sokolov A.Yu.^{1,2}, Vaganova Yu.S.¹, Goncharova E.V.¹, Polushin A.Yu.¹, Vladovskaya M.D.¹, Kulagin A.D.¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The aim of the study was to assess the incidence and clinical features of headache associated with the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for stem cell mobilization or neutropenia treatment among oncohematological patients and bone marrow donors.

Material and methods. A prospective observational uncontrolled study included 39 participants: 20 bone marrow donors (group 1) and 19 oncohematological patients (group 2). We evaluated the incidence and clinical features of headache after subcutaneous administration of G-CSF (filgrastim) at doses of 5 to 10 µg/kg for 2 to 5 days.

Results. Headache occurred in bone marrow donors more often compared to patients with hematological malignancies (78.9% vs 35.0%; $p = 0.006$). There were no significant differences in the time of headache onset, its duration, intensity, features, and localization between two groups. Gender, age, dose of G-CSF, and duration of its use were not associated with headache development in both groups.

Conclusion. Headache occurs more often in bone marrow donors than in patients with hematological malignancies. The phenotype of headache associated with G-CSF exposure is not drug-specific and requires further studies on its semiotics.

Keywords: granulocyte colony-stimulating factor, headache, migraine, lymphoma, multiple myeloma, hematopoietic stem cell transplant, bone marrow donor

For citation: Skiba I.A., Sokolov A.Yu., Vaganova Yu.S., Goncharova E.V., Polushin A.Yu., Vladovskaya M.D., Kulagin A.D. Headache in bone marrow donors and oncohematological patients, who taking granulocyte colony-stimulating factor: incidence and clinical features. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):55–61. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-55-61

For correspondence: Skiba I.A. — e-mail: yaver-99@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Skiba I.A., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; e-mail: yaver-99@mail.ru

Sokolov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>; e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

Vaganova Yu.S., <https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>; e-mail: ulianasamul@yandex.ru

Goncharova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4789-7460>; e-mail: Ek.v.goncharova@gmail.com

Polushin A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Vladovskaya M.D., <https://orcid.org/0000-0002-0215-4623>; e-mail: vladovskayamd@1spbgmu.ru

Kulagin A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; e-mail: kulagingem@rambler.ru

Received 07.01.2022

Accepted 13.03.2022

Сокращения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; ГБ — головная боль; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; МКГБ-3 — международная классификация головной боли 3-го пересмотра.

Введение. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) прочно вошло в повседневную практику для коррекции нейтропении и мобилизации периферических стволовых клеток крови у доноров костного мозга и пациентов с онкогематологическими заболеваниями [1, 2]. Наряду с оссалгией и общей слабостью, головная боль (ГБ) описывается как один из наиболее частых побочных эффектов применения данного препарата [3, 4]. В международной классификации ГБ 3-го пересмотра (МКГБ-3) перечислены отдельные формы вторичных цефалгий, связанные с приемом конкретных веществ, например донаторов оксида азота, ингибиторов фосфодиэстеразы, алкоголя или кокаина, при этом в критериях постановки диагноза указаны и клинические характеристики ГБ [5]. С этих позиций описание феноменологии ГБ при применении различных субстанций и лекарственных средств выглядит весьма актуальным, так как позволит более полно формировать критерии диагностики под конкретный препарат. В то же время дескрипторы ГБ, развивающейся на фоне применения Г-КСФ, и особенности ее течения детально не описаны ни в МКГБ-3, ни в работах, посвященных изучению эффективности и безопасности Г-КСФ. Специально спланированных исследований по оценке

особенностей ГБ вследствие использования Г-КСФ к настоящему моменту также не зарегистрировано. В этой связи нами проведено поисковое проспективное наблюдательное исследование с целью определения частоты встречаемости, клинических проявлений и факторов риска развития ГБ при применении Г-КСФ.

Материал и методы. Проспективное одноцентровое наблюдательное исследование проведено в клинике «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2018 г. Критерии включения: возраст старше 18 лет, введение Г-КСФ для мобилизации периферических стволовых клеток крови у доноров костного мозга и пациентов с онкогематологическими заболеваниями или лечение нейтропении у последних. В исследование не включались пациенты младше 18 лет. Включено 39 участников, из них были сформированы две группы. Первую группу составили пациенты с онкогематологическим заболеванием ($n = 20, 51,3\%$), из них 13 — с лимфомами (33,3%), 6 — с множественной миеломой (15,4%), 1 — с апластической анемией (2,6%) (у данного пациента препарат назначался для лечения нейтропении на фоне актуальной инфекционной патологии); вторую группу составили доноры костного мозга ($n = 19, 48,7\%$). В качестве Г-КСФ использовали филграстим (Лейкостим©, ЗАО «БИОКАД», Россия) в форме раствора для внутривенного и подкожного введения (300 мкг/мл, флаконы по 1 мл), который назначался подкожно в течение 2–5 дней в дозировках 5 мкг/кг (для проведения мобилизации

Таблица 1

Характеристика участников исследования и схемы назначения Г-КСФ

Характеристика	Общая выборка, <i>n</i> = 39 (100%)	Группа «доноры», <i>n</i> = 19 (100%)	Группа «онкогематологическое заболевание», <i>n</i> = 20 (100%)	Значимость различий (между исследуемыми группами), <i>p</i>
<i>Пол</i>				
Муж	23 (59,0)	8 (42,1)	15 (75,0)	0,037
Жен	16 (41,0)	11 (57,9)	5 (25,0)	
Возраст, годы, медиана (min–max)	38,3 (21–50)	33,4 (21–45)	43,0 (31–50)	0,006
<i>Длительность введения Г-КСФ, дни</i>				
2	1 (2,5)	1 (5,3)	–	0,46
3	17 (43,6)	7 (36,8)	10 (50)	
5	21 (53,9)	11 (57,9)	10 (50)	
<i>Дозировка Г-КСФ, мкг/кг</i>				
5	20 (51,3)	8 (42,1)	12 (60)	0,26
10	19 (48,7)	11 (57,9)	8 (40)	

Table 1

Patient characteristics and drug prescribing scheme (G-CSF)

Features	General, <i>n</i> = 39 (100%)	Donors, <i>n</i> = 19 (100%)	Patients with oncohaematological disease, <i>n</i> = 20 (100%)	Significance, <i>p</i>
<i>Gender</i>				
Male	23 (59.0)	8 (42.1)	15 (75.0)	0.037
Female	16 (41.0)	11 (57.9)	5 (25.0)	
Age, years, median (min–max)	38.3 (21–50)	33.4 (21–45)	43.0 (31–50)	0.006
<i>Duration of G-CSF exposure, days</i>				
2	1 (2.5)	1 (5.3)	–	0.46
3	17 (43.6)	7 (36.8)	10 (50)	
5	21 (53.9)	11 (57.9)	10 (50)	
<i>Dosage of G-CSF, µg/kg</i>				
5	20 (51.3)	8 (42.1)	12 (60)	0.26
10	19 (48.7)	11 (57.9)	8 (40)	

с сопутствующей химиотерапией или лечения нейтропении) или 10 мкг/кг (мобилизация без химиотерапии). Выбор дозировки и длительности введения препарата определялся в том числе и антропометрическими параметрами. Нами оценивались следующие показатели: наличие ГБ в течение первых 5 дней от начала применения Г-КСФ и сроки ее появления от момента первого введения препарата, время суток появления ГБ, субъективные характеристики (интенсивность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), локализация, характер ГБ и ее продолжительность), потребность и эффективность приема анальгетиков. Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы SPSS 23.0. Оценка распределения выборки проводилась путем определения коэффициента Колмогорова-Смирнова. Для количественных переменных определялась медиана, максимальное и минимальное значения различий между группами по бинарным и ранговым переменным осуществлялись с помощью теста Хи-квадрат. Для определения взаимосвязи между развитием ГБ и другими параметрами использовался тест Пирсона.

Результаты. В когорте пациентов с онкогематологическими заболеваниями было значимо больше мужчин и в целом участники данной группы были существенно старше в сравнении с группой доноров.

Режим дозирования и длительность применения Г-КСФ в исследуемых группах значимо не различались (табл. 1).

Частота возникновения ГБ оказалась меньше в группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями в сравнении с группой доноров (35,0 и 78,9% соответственно, *p* = 0,006), при этом остальные характеристики ГБ между группами не различались (табл. 2). Среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями ГБ чаще возникала на 2-й и 4-й дни от начала применения Г-КСФ (по *n* = 2; 28,6% каждый), развиваясь в различное время суток, редко сопровождалась тошнотой и повышенной чувствительностью к свету (по *n* = 1; 14,3%), не имела специфической локализации и характера и, как правило, продолжалась не более 4 ч (*n* = 6; 85,7%) в течение первых двух суток (*n* = 3; 42,9%) и отличалась умеренной интенсивностью ($5,1 \pm 1,9$ по шкале ВАШ).

В группе доноров ГБ, как правило, появлялась в первые (*n* = 6; 40,0%) и вторые сутки (*n* = 4; 26,6%) от начала применения Г-КСФ (*n* = 6, 40,0% каждый), развиваясь преимущественно в утреннее время (*n* = 8; 53,3%), сопровождалась повышенной чувствительностью к свету/звукам (*n* = 6; 33,3%), чаще имела пульсирующий и давящий характер (по *n* = 6; 40%), височную локализацию (*n* = 5; 33,3%)

Таблица 2

Характеристика головной боли в исследуемых группах

	Группа «доноры», n (%)	Группа «онкогематологическое заболевание», n (%)	Значимость различий между группами, p
Головная боль в течение первых 5 дней от начала применения Г-КСФ	15 (78,9)	7 (35,0)	0,006
День появления головной боли от момента первого введения Г-КСФ			
1	6 (40,0)	1 (14,3)	0,77
2	4 (26,6)	2 (28,6)	
3	1 (6,7)	1 (14,3)	
4	3 (20,0)	2 (28,6)	
5	1 (6,7)	1 (14,3)	
Время суток появления головной боли			
утро	8 (53,3)	2 (28,6)	0,14
день	–	2 (28,6)	
вечер	6 (40,0)	2 (28,6)	
ночь	1 (6,7)	1 (14,3)	
Тошнота	1 (6,7)	1 (14,3)	0,5
Свето-/звукобоязнь	5 (33,3)	1 (14,3)	0,35
Прием анальгетиков потребовался	4 (26,7)	4 (57,1)	0,16
Эффективность приема анальгетиков			
100%	4 (100)	3 (75,0)	0,28
0	–	1 (25,0)	
Локализация головной боли			
лобная	3 (20,0)	2 (28,6)	0,6
лобно-височная	1 (6,7)	1 (14,3)	
височная	5 (33,3)	1 (14,3)	
затылочная	2 (13,3)	1 (14,3)	
теменная	4 (26,7)	1 (14,3)	
диффузная	–	1 (14,3)	
Дней с головной болью			
1	6 (40,0)	2 (28,6)	0,4
2	6 (40,0)	3 (42,9)	
3	–	1 (14,3)	
4	1 (6,7)	1 (14,3)	
5	2 (13,3)	–	
Характер боли			
пульсирующая	6 (40,0)	2 (28,6)	0,4
давящая	6 (40,0)	2 (28,6)	
сжимающая	1 (6,7)	–	
распирающая	1 (6,7)	–	
ноющая	1 (6,7)	2 (28,6)	
ощущение обруча	–	1 (14,3)	
Длительность приступа, ч			
до 4 ч	9 (60,0)	6 (85,7)	0,2
4–8 ч	–	–	
более 8 ч	6 (40,0)	1 (14,3)	
Интенсивность головной боли по шкале ВАШ, кол-во баллов, медиана (min–max)	5,0 (2,0–8,0)	5,0 (3,0–7,0)	0,9

Table 2

Characteristics of headache in patients with oncohaematological disease and donors

	Donors, n (%)	Patients with oncohaematological disease, n (%)	Significance, p
Presence of headache during 5 days after the beginning of G-CSF therapy	15 (78.9)	7 (35.0)	0.006
Day of the headache beginning after first exposure of G-CSF			
1	6 (40.0)	1 (14.3)	0.77
2	4 (26.6)	2 (28.6)	
3	1 (6.7)	1 (14.3)	
4	3 (20.0)	2 (28.6)	
5	1 (6.7)	1 (14.3)	
Times of headache beginning			
morning	8 (53.3)	2 (28.6)	0.14
daytime	–	2 (28.6)	
evening	6 (40.0)	2 (28.6)	
night	1 (6.7)	1 (14.3)	
Nausea	1 (6.7)	1 (14.3)	0.5
Photophobia/phonophobia	5 (33.3)	1 (14.3)	0.35
Painkillers requirement	4 (26.7)	4 (57.1)	0.16
Painkillers efficacy			
100%	4 (100)	3 (75.0)	0.28
0	–	1 (25.0)	
Headache localisation			
frontal	3 (20.0)	2 (28.6)	0,6
fronto-temporal	1 (6.7)	1 (14.3)	
temporal	5 (33.3)	1 (14.3)	
occipital	2 (13.3)	1 (14.3)	
parietal	4 (26.7)	1 (14.3)	
diffuse	–	1 (14.3)	
Number of headache days			
1	6 (40.0)	2 (28.6)	0.4
2	6 (40.0)	3 (42.9)	
3	–	1 (14.3)	
4	1 (6.7)	1 (14.3)	
5	2 (13.3)	–	
Headache character			
pulsating	6 (40.0)	2 (28.6)	0.4
pressure	6 (40.0)	2 (28.6)	
squeeze	1 (6.7)	–	
bursting	1 (6.7)	–	
aching	1 (6.7)	2 (28.6)	
tension	–	1 (14.3)	
Duration of headache attack, hours			
less 4 hours	9 (60.0)	6 (85.7)	0.2
4–8 hours	–	–	
more 8 hours	6 (40.0)	1 (14.3)	
Headache Intensity (Visual analog scale), points, median (min–max)	5.0 (2.0–8.0)	5.0 (3.0–7.0)	0.9

и умеренную интенсивность ($5,0 \pm 2,0$ по шкале ВАШ). Пол, возраст и длительность режима дозирования Г-КСФ не были ассоциированы с развитием ГБ в обеих группах.

Обсуждение. Прежде всего, с практической точки зрения следует указать, что ГБ, появляющаяся на фоне применения Г-КСФ, должна кодироваться в соответствии с МКГБ-3 как 8.1.9 (головная боль, вызванная эпизодическим использованием лекарственных препаратов, не применяемых для лечения головной боли). Альтернативной кодировкой может выступать 8.1.10 (головная боль, вызванная длительным использованием лекарственных препаратов, не применяемых для лечения головной боли), так как в классификации не дается четких указаний на временной параметр, разделяющий понятие «эпизодическое применение» и «длительное применение» [5]. С учетом того что Г-КСФ вводится повторно на протяжении 2–5 дней, первый вариант кодировки выглядит более корректным.

ГБ описывается как один из наиболее частых побочных эффектов применения Г-КСФ как у доноров, так и пациентов со злокачественными новообразованиями (в том числе и системы кроветворения) [6–8]. Распространенность ГБ при проведении терапии Г-КСФ различна в зависимости от группы пациентов и протокола проводимого лечения и варьирует в диапазоне от 1,4% (пациенты со злокачественными неоплазиями) [8] до 54% (здоровые доноры) [9]. Так, например, в группе доноров, часть из которых получала, помимо однократной инъекции леногратима (человеческого гликозилированного Г-КСФ) в дозировке с медианой 5,58 мкг/кг за 12–16 ч перед аферезом, также и 4 мг дексаметазона, частота развития ГБ составила 19,6%, при этом сравнения по наличию данного осложнения между подгруппами (с дексаметазоном и без него) не проводилось [3]. По всей видимости, вероятность возникновения побочных эффектов при применении Г-КСФ в целом, и ГБ в частности, зависит от дозы препарата [10], но не от кратности его назначения (однократно/дважды в день) [11]. В целом, более частая встречаемость ГБ у доноров в сравнении с группой пациентов с заболеваниями онкогематологического профиля, выявленная в нашем исследовании, согласуется с данными литературы, однако зависимости между дозировкой Г-КСФ и частотой развития ГБ в нашем исследовании выявлено не было.

Определение паттерна «типичной» ГБ при применении Г-КСФ важно, так как он может отличаться от такового при ГБ на фоне других специфических побочных эффектов применения Г-КСФ, например, васкулита [12]. Кроме того, Г-КСФ оказывает влияние на систему гемостаза, что может приводить к венозным тромбозам [13] при локализации которых в интракраниальных венах возможно появление «новой» ГБ.

В группе «доноры» ГБ, как правило, развивалась в первые сутки после применения Г-КСФ (40%, $n = 6$), что может подтверждать причинно-следственную связь между применением препарата и ее возникновением. Появление у 33,3% пациентов группы

«доноры» повышенной чувствительности к свету и звукам напоминает аналогичную картину у некоторых лиц с мигренью во время приступа ГБ. Патогенез этой цефалгии связывают с активацией тригемино-васкулярной системы и развитием сенсилизации не только тройничных, но и таламокортикальных нейронов, получающих конвергентные входы от зрительного и слухового анализаторов, что рассматривается как нейробиологический базис фото- и фонофобии соответственно [14–16]. Наличие мигреноподобных симптомов у трети участников одной из групп нашего исследования позволяет обсуждать схожие механизмы их возникновения.

Между тем появление «новой» ГБ, тем более если она отличается от обычной и/или прогрессивно усиливается, требует от невролога оценивать такое состояние как «красный флажок» [17], что определяет необходимость неотложного обследования и исключения органической причины ГБ.

По всей видимости, такого рода подход не совсем уместен как минимум для пациентов с заболеваниями онкогематологического профиля, так как эта группа априори имеет значимый фактор настороженности — наличие злокачественного новообразования. С этой позиции еще более актуальным выглядит детальное описание фенотипа и клинических паттернов ГБ на фоне применения Г-КСФ, так как более взвешенное применение правила «красных» и «желтых» флажков у данной группы пациентов позволит избежать ненужных дополнительных обследований. Подтверждением такого вывода можно считать и дебют ГБ после введения Г-КСФ в ночное время у отдельных пациентов в обеих группах (по одному в каждой), требующий повышенной настороженности касаясь иных причин так называемой «будильниковой» ГБ, в ряде случаев определяющей необходимость неотложного обследования и лечения [18]. В этой связи важен анализ иных характеристик паттерна ГБ, таких как ее характер, длительность и интенсивность.

Для большинства пациентов обеих групп (80% в группе доноров, 71,5% в группе пациентов с заболеваниями онкогематологического профиля) было характерно полное прекращение ГБ в течение первых двух суток после начала курса введения Г-КСФ (от момента первого введения филгратима). В то же время у отдельных пациентов наблюдалась длительность ГБ вплоть до 5 суток. В целом с учетом продолжительности курса применения Г-КСФ (2–3 дня) купирование ГБ укладывается в установленный в МКГБ-3 временной интервал для кода 8.1.9 (в течение 72 ч после прекращения использования препарата) [5].

Интенсивность ГБ, носившая, как правило, умеренный характер ($5,0 \pm 2,0$ в группе доноров; $5,1 \pm 1,9$ в группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями), может объяснять низкий уровень диагностики данного нежелательного явления на фоне применения Г-КСФ в реальной практике, так как пациенты могут просто игнорировать такое состояние и не формулировать жалобу, требующую внимания врача.

Характер ГБ не оказался специфичным, однако 40% участников в группе доноров и около трети — в группе пациентов онкогематологического профиля жаловались на пульсирующую ГБ, что требует внимания, так как и в общей популяции пульсирующий характер цефалалгии может указывать на наличие у пациента не только мигрени [19], но и вторичных форм ГБ на фоне острой церебральной патологии [20] или возникать вследствие применения иных лекарственных препаратов, например средств гепаринового ряда [21].

Можно предположить, что причиной появления ГБ после назначения Г-КСФ является прежде всего усиление активности нейтрофилов и повышение сывороточной концентрации различных цитокинов, нежели собственно увеличение числа нейтрофилов в крови. Основанием для такого вывода служит тот факт, что ГБ возникает и в группе доноров, и в группе пациентов онкогематологического профиля, при том, что уровень повышения нейтрофилов в указанных когортах принципиально разный: у доноров — выраженный нейтрофилез, у пациентов — нейтропения или в лучшем случае нижняя граница нормы. Возможным подтверждением данной гипотезы можно считать тот факт, что применение Г-КСФ не только способствует дифференцировке клеток гранулоцитарного ростка кроветворения, но и повышает активность нейтрофилов в периферической крови, увеличивая их способность к адгезии, миграции через эндотелий и, главное, секреции провоспалительных цитокинов [22–24]. Известно, что последние играют определенную роль в патогенезе некоторых форм первичных цефалгий, в частности ГБ напряжения [25] и мигрени [23, 26, 27].

Действительно, сывороточные уровни IL-6, IL-1 β и TNF- α были существенно выше у пациентов с мигренью по сравнению со здоровыми лицами и концентрация интерлейкинов значимо коррелировала с концентрацией CGRP — ключевого «промигренозного» нейропептида [28]. В экспериментальных исследованиях было показано, что IL-1 β и TNF- α участвуют в нейроглиальном сигналинге в гассеровом ганглии, обеспечивая наряду с другими медиаторами кросс-возбуждение тригемино-васкулярных нейронов 1-го порядка, проводящих ноцицептивную информацию от интра- и экстракраниальных тканей в спинальное ядро тройничного нерва [29]. В указанном ядре IL-18 опосредует микроглиально-астроцитарное взаимодействие, вносящее вклад в развитие центральной сенситизации, клиническими проявлениями которой выступают аллодиния и гипералгезия [30]. У мышей внутрибрюшинное введение нитроглицерина — известного триггера ГБ — сопровождалось развитием периорбитальной механической гипералгезии и увеличением экспрессии IL-1 β и его рецепторов в тригемино-цervикальном комплексе [31]. Локальное нанесение IL-1 β и TNF- α на поверхность твердой мозговой оболочки крыс сопровождалось активацией и/или механической сенситизацией менингеальных А-дельта- и С-ноцицепторов [32]. В культуре клеток тройничного ганглия TNF- α

стимулировал секрецию CGRP [33], а у бодрствующих животных дуральная аппликация IL-6 вызывала дозозависимую аллодинию кожи передней поверхности морды [34].

Ограничения исследования. К ограничениям данного исследования стоит отнести сравнительно малую выборку пациентов, отсутствие рандомизации и значимые различия между группами по полу и возрасту. Кроме того, не было учета ряда анамнестических и фенотипических факторов (наличие первичных и/или вторичных форм ГБ, злоупотребление алкоголем, табакокурение, масса тела и т.д.), латерализации ГБ, а также гематологических параметров и их влияния на риск развития ГБ (прежде всего диапазон изменения уровня гранулоцитов в крови на фоне применения Г-КСФ). Не принималась в расчет гетерогенность группы «онкогематологические заболевания», причем не только по нозологическому принципу, но и по лечению, которое пациенты ранее получали.

Заключение. Индуцированная назначением Г-КСФ ГБ чаще возникает у доноров, нежели у пациентов с заболеванием онкогематологического профиля. Фенотип такой ГБ не является специфичным и требует дальнейшего уточнения семиотики. Кроме того, определение патогенетической роли провоспалительных цитокинов в развитии ГБ на фоне применения Г-КСФ выглядит как необходимый шаг для понимания механизма ее возникновения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют, что исследование выполнено в рамках государственного задания по теме «Исследование эпидемиологии, клинических, лабораторных, инструментальных, патоморфологических параметров нейротоксичности при применении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, цитостатических и противоопухолевых средств у детей и взрослых со злокачественными гематологическими заболеваниями».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Karagiannidis I., Salataj E., Said Abu Egal E., Beswick E.J. G-CSF in tumors: Aggressiveness, tumor microenvironment and immune cell regulation. *Cytokine*. 2021;142:155479. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155479>
2. Schmitt M., Hoffmann J.M., Lorenz K., Publicover A., Schmitt A., Nagler A. Mobilization of autologous and allogeneic peripheral blood stem cells for transplantation in haematological malignancies using biosimilar G-CSF. *Vox Sang*. 2016;111(2):178–186. <https://doi.org/10.1111/vox.12397>
3. Brockmann F., Kramer M., Bornhäuser M., Ehninger G., Hölig K. Efficacy and side effects of granulocyte collection in healthy donors. *Transfus Med Hemother*. 2013;40(4):258–264. <https://doi.org/10.1159/000354093>
4. Государственный реестр лекарственных средств. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4741199e-f54f-4bcb-8798d0cc3095f783&t=%20\(accessed%20Apr.%2009,%202021](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4741199e-f54f-4bcb-8798d0cc3095f783&t=%20(accessed%20Apr.%2009,%202021)
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

6. Moog R. Donor tolerance and results of stimulation with G-CSF alone or in combination with dexamethasone for the collection of granulocytes. *J Clin Apher.* 2004;19(3):115–118. <https://doi.org/10.1002/jca.20013>
7. Kröger N., Renges H., Sonnenberg S., Krüger W., Gutensohn K., Dielschneider T. et al. Stem cell mobilisation with 16 microg/kg vs 10 microg/kg of G-CSF for allogeneic transplantation in healthy donors. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(9):727–730. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703509>
8. Reik R.A., Noto T.A., Fernandez H.F. Safety of large-volume leukapheresis for collection of peripheral blood progenitor cells. *J Clin Apher.* 1997;12(1):10–13. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1101\(1997\)12:1<10:aid-jca3>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1101(1997)12:1<10:aid-jca3>3.0.co;2-d)
9. Cesaro S., Marson P., Gazzola M.V., De Silvestro G., Destro R., Pillon M. et al. The use of cytokine-stimulated healthy donors in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2002;87(8 Suppl):35–41.
10. Kröger N., Zander A.R. Dose and schedule effect of G-CSF for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(7):1391–1394. <https://doi.org/10.1080/10428190290033323>
11. Kröger N., Renges H., Krüger W., Gutensohn K., Löliger C., Carrero I. et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *British journal of haematology.* 2000;111(3):761–765.
12. Nakamura J., Nishi T.M., Yamashita S., Nakamura H., Sato K., Oda Y. et al. Pegfilgrastim-associated large-vessel vasculitis developed during adjuvant chemotherapy for breast cancer: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(7):1785–1790. <https://doi.org/10.1177/1078155220910800>
13. Gong Y., Hoover-Plow J. The plasminogen system in regulating stem cell mobilization. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:437920. <https://doi.org/10.1155/2012/437920>
14. Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
15. Noseda R., Copenhagen D., Burstein R. Current understanding of photophobia, visual networks and headaches. *Cephalalgia.* 2019;39(13):1623–1634. <https://doi.org/10.1177/0333102418784750>
16. Burstein R., Noseda R., Fulton A.B. Neurobiology of Photophobia. *J Neuroophthalmol.* 2019;39(1):94–102. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000766>
17. Young N.P., Elrashidi M.Y., McKie P.M., Ebbert J.O. Neuroimaging utilization and findings in headache outpatients: Significance of red and yellow flags. *Cephalalgia.* 2018;38(12):1841–1848. <https://doi.org/10.1177/0333102418758282>
18. Singh N.N., Sahota P. Sleep-related headache and its management. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(6):704–722. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0258-1>
19. Ahn A.H. Southern Headache Society supplement: the neurobiology of throbbing pain in migraine. *Headache.* 2012;52(Suppl.1):12–14. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02136.x>
20. Mesecha M.G., Attia M. Throbbing headache is not always migraine; it can be serious. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6(5):32361. Published 2016 Oct 26. <https://doi.org/10.3402/jchimp.v6.32361>
21. Brusadelli T., Carnovale C., Gentili M., Borsadoli C., Speziali A., Perrone V. et al. Throbbing headache associated with enoxaparin administration: a case report, a review of pharmacovigilance databases for similar cases and possible mechanisms. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(3):342–344. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12257>
22. Eyles J.L., Roberts A.W., Metcalf D., Wicks I.P. Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophils-forgotten mediators of inflammatory disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(9):500–510. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0291>
23. Castellani S., D’Oria S., Diana A., Polizzi A.M., Di Gioia S., Marigiò M.A. et al. G-CSF and GM-CSF Modify Neutrophil Functions at Concentrations found in Cystic Fibrosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):12937. Published 2019 Sep 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49419-z>
24. McColl S.R., Paquin R., Ménard C., Beaulieu A.D. Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med.* 1992;176(2):593–598. <https://doi.org/10.1084/jem.176.2.593>
25. Rambe A.S., Sjahrir H., Machfoed M.H. Tumour Necrosis Factor- α , Interleukin-1 and Interleukin-6 Serum Levels and Its Correlation with Pain Severity in Chronic Tension-Type Headache Patients: Analysing Effect of Dexketoprofen Administration. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(1):54–57. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.024>
26. Koçer A., Memişoğulları R., Domaç F.M., İlhan A., Koçer E., Okuyucu S. et al. IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate. *Pain Pract.* 2009;9(5):375–379. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00301.x>
27. Conti P., D’Ovidio C., Conti C., Gallenga C.E., Lauritano D., Carraffa A. et al. Progression in migraine: Role of mast cells and pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Eur J Pharmacol.* 2019;844:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.004>
28. Han D. Association of Serum Levels of Calcitonin Gene-related Peptide and Cytokines during Migraine Attacks. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(3):277–281. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_371_18
29. Messlinger K., Russo A.F. Current understanding of trigeminal ganglion structure and function in headache. *Cephalalgia.* 2019;39(13):1661–1674. <https://doi.org/10.1177/0333102418786261>
30. Gong Q., Lin Y., Lu Z., Xiao Z. Microglia-Astrocyte Cross Talk through IL-18/IL-18R Signaling Modulates Migraine-like Behavior in Experimental Models of Migraine. *Neuroscience.* 2020;451:207–215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.10.019>
31. He W., Long T., Pan Q., Zhang S., Zhang Y., Zhang D. et al. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):78. Published 2019 Apr 10. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1459-7>
32. Zhang X.C., Kainz V., Burstein R., Levy D. Tumor necrosis factor- α induces sensitization of meningeal nociceptors mediated via local COX and p38 MAP kinase actions. *Pain.* 2011;152(1):140–149. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.002>
33. Bowen E.J., Schmidt T.W., Firm C.S., Russo A.F., Durham P.L. Tumor necrosis factor- α stimulation of calcitonin gene-related peptide expression and secretion from rat trigeminal ganglion neurons. *J Neurochem.* 2006;96(1):65–77. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03524.x>
34. Yan J., Melemedjian O.K., Price T.J., Dussor G. Sensitization of dural afferents underlies migraine-related behavior following meningeal application of interleukin-6 (IL-6). *Mol Pain.* 2012;8:6. Published 2012 Jan 24. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-6>

ВЛИЯНИЕ АФФЕКТИВНЫХ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ НА РАННИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Нодель М.Р.^{1,2}, Махмудова Г.Ж.¹, Нийноя И.Н.В.¹, Романов Д.В.¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия

²Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Введение. Аффективные и когнитивные расстройства — характерные проявления болезни Паркинсона (БП). Клиническая значимость этих расстройств при БП определяется негативным воздействием на качество жизни (КЖ) больных. Вопросы взаимоотношений двигательных, аффективных, когнитивных нарушений с различными аспектами КЖ на ранних стадиях БП требуют уточнения.

Цель: оценить связи между двигательными, аффективными, когнитивными нарушениями и показателями КЖ у пациентов на ранних стадиях БП.

Материал и методы. В исследование был включен 61 пациент с диагнозом БП. Средний возраст $62,2 \pm 9,6$ года, средняя длительность БП — $2,5 \pm 1,6$ года на I–II стадиях БП по шкале Hoehn–Yahr без деменции. Применяли: унифицированную шкалу оценки БП (УШОБП), 2–3-й разделы; критерии диагноза депрессии МКБ-10; опросник депрессии Бека; шкалу апатии; опросник тревоги Спилбергера; шкалу оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Ког, SCOPA-COG); тест замены цифрового символа (тест «символы-цифры»); Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA-тест); тест соединения цифр и букв; тест Струпа; опросник качества жизни при БП (БПКЖ-39, PDQ-39).

Результаты. Выявлены значимые связи между двигательными аспектами КЖ и аффективными, когнитивными нарушениями: между суммарной оценкой КЖБП, оценками мобильности/повседневной активности КЖ и УШОБП ($r = 0,45–0,49, p < 0,05$), депрессии ($r = 0,77, p < 0,05$), апатии ($r = 0,42, p < 0,05$), личностной тревоги (ЛТ, $r = 0,58, p < 0,05$), зрительно-пространственных функций SCOPA ($r = -0,34, p < 0,05$), теста Струпа 3 ($r = 0,33, p < 0,05$).

Отмечена связь между самооценкой эмоционального благополучия КЖ и аффективными, когнитивными нарушениями: депрессией, ЛТ ($r = 0,73, 0,77, p < 0,05$), реактивной тревогой (РТ), апатией ($r = 0,52, r = 0,56, p < 0,05$); оценкой управляющих функций SCOPA ($r = -0,27, p < 0,05$), индексом интерференции, Струп-тестом ($r = 0,29, p < 0,05$), 1-й частью ТМТ-теста ($r = 0,31, p < 0,05$). Выявлена связь между самооценкой социальной жизни и двигательными, аффективными нарушениями: УШОБП ($r = 0,38, p < 0,05$), ЛТ ($r = 0,43, p < 0,05$), депрессией ($r = 0,48, p < 0,05$), апатией ($r = 0,57, p < 0,05$).

Заключение. Значимая роль депрессии, тревоги, апатии, когнитивных нарушений в самооценке двигательных нарушений, снижении повседневной активности, ухудшении эмоциональных и социальных аспектов КЖ уже на ранних стадиях БП обосновывает необходимость диагностики и терапии этих нарушений у каждого пациента. Принимая во внимание взаимовлияние двигательных, аффективных и когнитивных нарушений, для улучшения КЖ больных требуется комплексная реабилитация.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, качество жизни, депрессия, тревога, апатия, когнитивные нарушения

Для цитирования: Нодель М.Р., Махмудова Г.Ж., Нийноя И.Н.В., Романов Д.В. Влияние аффективных и когнитивных нарушений на качество жизни у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):62–68. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-62-68

Для корреспонденции: Нодель Марина Романовна — профессор; e-mail: nodell_m@yahoo.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Нодель М.Р., <https://orcid.org/0000-0003-2511-5560>; e-mail: nodell_m@yahoo.com

Махмудова Г.Ж., <https://orcid.org/0000-0002-9766-7084>; e-mail: makhmudovagzh@mail.ru

Нийноя И.Н.В., <https://orcid.org/0000-0003-3088-4321>; e-mail: niinoja.inv@gmail.com

Романов Д.В., <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>; e-mail: dm.v.romanov@mail.ru

IMPACT OF AFFECTIVE AND COGNITIVE IMPAIRMENTS ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH EARLY STAGES OF PARKINSON'S DISEASE

Nodel' M.R.^{1,2}, Mahmudova G.Zh.¹, Niinoja I.N.V.¹, Romanov D.V.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Russian Gerontological Research and Clinical Center. N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Affective and cognitive disorders are characteristic manifestations of Parkinson's disease (PD). The clinical assessment of this disorder in PD is assessed as a negative assessment of the quality of life (QoL) of patients. Issues related to motor, affective, cognitive communities with various aspects of QoL at the stage of PD require mandatory.

Aim: to evaluate the associations between motor, affective, cognitive impairments and QoL indicators in patients in the early stages of PD.

Results. Significant relationships were found between the motor aspects of QoL and affective and cognitive impairments: between the total assessment of AFDL, assessments of mobility/everyday activity of QoL and SSOBP ($r = 0.45-0.49$, $p < 0.05$), depression ($r = 0.77$, $p < 0.05$), apathy ($r = 0.42$, $p < 0.05$), trait anxiety (TA, $r = 0.58$, $p < 0.05$), visuospatial functions SCOPA ($r = -0.34$, $p < 0.05$), Stroop test 3 ($r = 0.33$, $p < 0.05$).

There was a relationship between self-assessment of emotional well-being of QoL and affective, cognitive impairments: depression, TA ($r = 0.73$, 0.77 , $p < 0.05$), state anxiety (SA), apathy ($r = 0.52$, $r = 0.56$, $p < 0.05$); SCOPA ($r = -0.27$, $p < 0.05$), interference index, Stroop test ($r = 0.29$, $p < 0.05$), 1 part TMT test ($r = 0.31$, $p < 0.05$). A relationship was found between self-assessment of social life and motor, affective disorders: SSOS ($r = 0.38$, $p < 0.05$), SA ($r = 0.43$, $p < 0.05$), depression ($r = 0.48$, $p < 0.05$), apathy ($r = 0.57$, $p < 0.05$).

Conclusion. The significant role of depression, anxiety, apathy, cognitive impairments in self-assessment of motor disorders, decreased daily activity, deterioration of emotional and social aspects of QoL already in the early stages of PD justifies the need for diagnosis and treatment of these disorders in each patient. Taking into account the mutual influence of motor, affective and cognitive disorders, complex rehabilitation is required to improve the quality of life of patients.

Key words: Parkinson's disease, quality of life, depression, anxiety, apathy, cognitive impairment

For citation: Nodel' M.R., Mahmudova G.Zh., Niinoja I.N.V., Romanov D.V. Impact of affective and cognitive impairments on quality of life in patients with early stages of Parkinson's disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):62–68. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-62-68

For correspondence: Marina R. Nodel' — Prof., e-mail: nodell_m@yahoo.com

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Nodel' M.R., <https://orcid.org/0000-0003-2511-5560>; e-mail: nodell_m@yahoo.com

Mahmudova G.Zh., <https://orcid.org/0000-0002-9766-7084>; e-mail: makhmudovagzh@mail.ru

Niinoja I.N.V., <https://orcid.org/0000-0003-3088-4321>; e-mail: niinoja.inv@gmail.com

Romanov D.V., <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>; e-mail: dm.v.romanov@mail.ru

Received 16.06.2022

Accepted 13.07.2022

Сокращения: БП — Болезнь Паркинсона; КЖ — качество жизни; ЛТ — личностная тревога; РТ — реактивная тревога; УШОБП — унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона; ШОБП-Ког, SCOPA-COG — шкала оценки когнитивных функций при болезни Паркинсона; МоСА-тест — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; БПКЖ-39, PDQ-39 — опросник качества жизни при болезни Паркинсона.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) как мульти-системное заболевание проявляется широким спектром двигательных нарушений. Аффективные и когнитивные расстройства являются характерными симптомами заболевания. Клиническая значимость этих расстройств при БП определяется негативным воздействием на качество жизни (КЖ) пациентов.

В одном из первых исследований КЖ пациентов при БП было отмечено, что через 15 лет течения заболевания ведущим фактором низкого КЖ пациентов являются депрессия и деменция, на фоне которой выше риск развития психозов [1]. По данным российского исследования, в качестве независимых факторов, определяющих показатели КЖ, помимо двигательных нарушений отмечены деменция,

депрессия и нарушения сна [2]. Показано, что депрессия, апатия, когнитивные нарушения (особенно в степени деменции) значимо усугубляют бремя ухода за пациентами с БП.

Представляет особый интерес изучение влияния аффективных и когнитивных нарушений на КЖ у пациентов без деменции на относительно ранних этапах течения заболевания. Депрессия является самым бесспорным предиктором низкого КЖ пациентов с БП. Согласно систематическому обзору публикаций связь депрессии с ухудшением КЖ была подтверждена во всех проведенных исследованиях с включением симптома в критерии его оценки [3].

Более противоречивы результаты исследований связи КЖ пациентов БП с тревогой, апатией, додементными когнитивными расстройствами. Ранее нами было показано, что депрессия, тревога наряду с утомляемостью, нарушением сна являются ведущими факторами ухудшения КЖ пациентов на ранних и развернутых стадиях заболевания. Показана связь апатии с ухудшением социальных, коммуникативных аспектов КЖ [4].

Цель исследования: уточнение взаимоотношений двигательных, аффективных, когнитивных нарушений и КЖ больных на ранних стадиях БП.

Результаты корреляционного анализа между показателями качества жизни и тяжестью двигательных нарушений

	УШОБП-2		УШОБП		Стадия БП	
	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии
КЖБП, общий балл	0,43*	-0,33	0,43*	-0,32	0,34*	0
Мобильность	0,57*	-0,24	0,54*	-0,17	0,41*	0,09
Повседневная активность	0,69*	-0,52	0,59*	-0,35	0,44*	-0,05
Эмоциональная активность	0,20	-0,25	0,14	0,0006	0,15	0,56*
Стигма	0,06	0,12	-0,03	0,27	0,06	0,45
Социальные контакты	0,10	0,70*	0,03	0,44	0	0,10
Когнитивные функции	0,31*	-0,28	0,20	-0,14	0,12	0,20
Общение	0,36*	0,12	0,27	0,22	0,14	-0,03
Телесный дискомфорт	0,40*	-0,19	0,30*	0,24	0,27*	-0,25

Примечание: УШОБП 2 — двигательные аспекты повседневной жизни; УШОБП 3 — оценка двигательных функций; * — корреляция статистически достоверна, $p < 0,05$.

Table 1

The results of the correlation analysis between the indicators of quality of life and the severity of movement disorders

	UPDRS 2		UPDRS 3		Stage PD	
	Patients with depression	Patients without depression	Patients with depression	Patients without depression	Patients with depression	Patients without depression
PDQ-39, total score	0.43*	-0.33	0.43*	-0.32	0.34*	0
mobility	0.57*	-0.24	0.54*	-0.17	0.41*	0.09
daily activity	0.69*	-0.52	0.59*	-0.35	0.44*	-0.05
emotional activity	0.20	-0.25	0.14	0.0006	0.15	0.56*
stigma	0.06	0.12	-0.03	0.27	0.06	0.45
social contacts	0.10	0.70*	0.03	0.44	0	0.10
cognitive functions	0.31*	-0.28	0.20	-0.14	0.12	0.20
communication	0.36*	0.12	0.27	0.22	0.14	-0.03
bodily discomfort	0.40*	-0.19	0.30*	0.24	0.27*	-0.25

Notes: MDS-UPDRS-2 — motor aspects of everyday life; MDS-UPDRS-3 — motor function assessment; * — correlation is statistically significant, $p < 0.05$.

Материал и методы. В исследование включен 61 пациент с диагнозом БП. Средний возраст $62,2 \pm 9,6$ года, средняя длительность БП $2,5 \pm 1,6$ года.

Критерии включения: возраст 45–80 лет; I–II стадии БП по шкале Hoehn–Yahr; отсутствие деменции; отсутствие или прием дофаминергической терапии в стабильной дозе не менее 30 дней; отсутствие приема антидепрессантов, препаратов с седативным действием; отсутствие тяжелой соматической патологии; желание и способность пациентов выполнять нейропсихологические тесты.

Протокол исследования одобрен межвузовским Комитетом по этике научных исследований, протокол № 06–19 от 15.05.2019. Все пациенты ознакомились и подписали форму информационного согласия пациента. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Применяли унифицированную шкалу оценки БП (УШОБП), 2–3-й разделы [5]; критерии диагноза депрессии согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра [6]; опросник депрессии Бека [7]; шкалу апатии [8]; опросник тревоги Спилбергера [9]; шкалу оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Ког, SCOPA-COG) [10]; тест замены цифрового символа (тест «символы-цифры») [11];

Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA-тест) [12]; тест соединения цифр и букв [13]; тест Струпа [14]; опросник качества жизни при БП (БПКЖ-39) — Parkinsons Disease Quality Life (PDQ-39) [15].

Статистический анализ проведен с использованием языка программирования R (оболочка R.Studio версии 1.2.1335 2009–2019, R.Studio Inc., Boston, MA). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk), равенство дисперсий — с помощью теста Левена (Levene test). Для сравнения частоты распределения признаков в группе использовали точный тест Фишера (Fisher’s exact test). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты. Симптомы депрессии выявлены у 48 (79%) пациентов. У большинства больных (64%) депрессивные нарушения соответствовали критериям легкой и умеренной степени тяжести. У большинства пациентов с депрессией отмечена высокая личностная (ЛТ) и реактивная тревога (РТ): у 70 и 77% больных соответственно; у большинства больных без депрессии — средний уровень ЛТ и РТ (у 54% и 69%). Клинически значимая апатия диагностирована у 52% пациентов с депрессией и у 38% больных без нее.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа между показателями качества жизни и тяжестью эмоциональных нарушений

	РТ	ЛТ	Депрессия	Апатия
КЖБП, общий балл	0,37*	0,58*	0,77*	0,42*
Мобильность	0,30*	0,47*	0,56*	0,38*
Повседневная активность	0,10	0,33*	0,46*	0,34*
Эмоциональное благополучие	0,52*	0,77*	0,73*	0,56*
Стигма	0,35*	0,31*	0,38*	0,05
Социальные контакты	0,27*	0,37*	0,34*	0,24
Когнитивные функции	0,27*	0,40*	0,42*	0,25*
Общение	0,13	0,43*	0,48*	0,37*
Телесный дискомфорт	0,32*	0,44*	0,63*	0,37*

Примечание: РТ — реактивная тревога; ЛТ — личностная тревога; * — корреляция статистически достоверна.

Table 2

The results of the correlation analysis between the quality of life scores and the severity of affective disorders

	SA	TA	Depression	Apathy
PDQ-39, total score	0.37*	0.58*	0.77*	0.42*
Mobility	0.30*	0.47*	0.56*	0.38*
Daily activity	0.10	0.33*	0.46*	0.34*
Emotional well-being	0.52*	0.77*	0.73*	0.56*
Stigma	0.35*	0.31*	0.38*	0.05
Social contacts	0.27*	0.37*	0.34*	0.24
Cognitive functions	0.27*	0.40*	0.42*	0.25*
Communication	0.13	0.43*	0.48*	0.37*
Bodily discomfort	0.32*	0.44*	0.63*	0.37*

Notes: SA — state anxiety; TA — trait anxiety; * — correlation is statistically significant.

У пациентов с депрессией выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь средней силы между суммарной оценкой КЖ-КЖБП, оценками мобильности/повседневной активности, телесного дискомфорта и стадией БП по Hoehn–Yahr, показателями двигательных нарушений УШОБП; отмечена корреляционная связь средней и слабой силы между показателями самооценки когнитивных функций, социальных контактов КЖ и показателями двигательных нарушений УШОБП (табл. 1). У пациентов без симптомов депрессии выявлена сильная статистически значимая положительная корреляционная связь между оценками социальных контактов и двигательных аспектов повседневной жизни (УШОБП 2), эмоциональной активностью и стадией БП.

Отмечена статистически значимая сильная и средней силы корреляционная связь между всеми оценками КЖ и тяжестью эмоциональных нарушений (преимущественно депрессии и ЛТ). Отмечена средней силы корреляционная связь между большинством характеристик КЖ и РТ, апатии (табл. 2).

Выявлена статистически значимая корреляционная связь между оценками двигательных аспектов КЖ и показателями когнитивных функций. Отмечена средней силы корреляционная связь между оценками мобильности, повседневной активности, телесного дискомфорта и суммарной оценкой когнитивных функций по шкале SCOPA, показателем зрительно-пространственных функций SCOPA (табл. 3), результатом выполнения теста на управляющие лобные функции (тест Струпа 3, табл. 4).

Отмечена статистически значимая корреляционная связь между оценками эмоциональных аспектов КЖ и показателями когнитивных функций. Так, выявлена средней силы корреляционная связь между оценкой эмоционального благополучия КЖ и суммарной оценкой когнитивных функций, оценкой управляющих функций по шкале SCOPA и индексу интерференции в тесте Струпа 3 (см. табл. 3, 4); оценками теста на нейродинамические аспекты когнитивной деятельности (большим временем, требующимся для выполнения первой части теста соединения букв и цифр) (см. табл. 4).

Обсуждение. Полученные результаты позволили уточнить связь двигательных, аффективных и когнитивных нарушений с ухудшением различных аспектов КЖ у пациентов на ранних стадиях БП. Получены свидетельства значимых связей между самооценкой двигательных аспектов повседневной жизни (мобильности, повседневной активности, телесного дискомфорта) и депрессией, тревогой, апатией. Подтверждены результаты нашей предыдущей работы о ведущей роли депрессии, высокой ЛТ в ухудшении всех аспектов качества жизни пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях заболевания [4]. Впервые показано, что двигательные нарушения БП на начальных стадиях заболевания значимо снижают самооценку качества жизни лишь при наличии симптомов депрессии. У пациентов без симптомов депрессии отмечена связь двигательных симптомов только с ухудшением социальных контактов. Таким образом, углубляется понимание негативного влияния депрессии у пациентов с БП: от

Результаты корреляционного анализа качества жизни пациентов с БП с тяжестью когнитивных нарушений по Scopa

	Scopa, <i>r</i>	Память, <i>r</i>	Внимание, <i>r</i>	Зрительно-простр. функции, <i>r</i>	Память отср., <i>r</i>	Управл. функции, <i>r</i>
КЖБП общий балл	-0,28*	-0,06	-0,02	-0,25	-0,13	-0,25
Мобильность	-0,31*	-0,09	-0,04	-0,34*	-0,11	-0,21
Повседневная активность	-0,19	-0,01	0	-0,35*	-0,07	-0,09
Эмоциональное благополучие	-0,32*	-0,16	-0,02	-0,25	-0,15	-0,27*
Стигма	-0,15	0,03	-0,16	-0,09	-0,15	-0,15
Социальные контакты	0,06	0,04	-0,01	0	0,16	0,15
Когнитивные функции	-0,36*	-0,32*	-0,08	-0,15	-0,23	-0,21
Общение	-0,05	-0,03	-0,02	-0,03	0,06	0,07
Телесный дискомфорт	-0,36*	-0,12	-0,03	-0,33*	-0,08	-0,35*

Примечание: Scopa — шкала оценки когнитивных функций при БП; * — корреляция статистически достоверна; отрицательная связь означает, что при большей степени ухудшения когнитивных функций выявляется большая степень нарушения КЖ.

Table 3

Results of a correlation analysis of the quality of life of patients with PD with the severity of cognitive impairment according to Scopa-Cog

	Scopa-Cog, <i>r</i>	Memory, <i>r</i>	Attention, <i>r</i>	Visual-spatial functions, <i>r</i>	Delayed memory, <i>r</i>	Executive functions, <i>r</i>
PDQ-39 total score	-0.28*	-0.06	-0.02	-0.25	-0.13	-0.25
Mobility	-0.31*	-0.09	-0.04	-0.34*	-0.11	-0.21
Activities of daily living	-0.19	-0.01	0	-0.35*	-0.07	-0.09
Emotional well-being	-0.32*	-0.16	-0.02	-0.25	-0.15	-0.27*
Stigma	-0.15	0.03	-0.16	-0.09	-0.15	-0.15
Social supports	0.06	0.04	-0.01	0	0.16	0.15
Cognition	-0.36*	-0.32*	-0.08	-0.15	-0.23	-0.21
Communication	-0.05	-0.03	-0.02	-0.03	0.06	0.07
Bodily discomfort	-0.36*	-0.12	-0.03	-0.33*	-0.08	-0.35*

Notes: Scopa-Cog — Scales for Outcomes in Parkinson's Disease — COGnition; * — correlation is statistically significant; a negative relationship means that with a greater degree of deterioration in cognitive functions, a greater degree of impaired quality of life is revealed.

изменения эмоционального состояния до восприятия двигательных аспектов заболевания в целом.

Закономерен вывод, о том, что недостаточная коррекция эмоциональных и мотивационных расстройств снижает субъективную оценку эффективности дофаминергической терапии, может являться одной из причин псевдоневрогенности проводимой терапии.

Ранее мы обсуждали негативное влияние апатии у пациентов на начальных стадиях БП преимущественно на социальные и коммуникативные аспекты КЖ [16]. Полученные данные о связи апатии с ухудшением мобильности на ранних стадиях БП имеют важное практическое значение. Они подтверждают результаты ряда других исследований о значимой роли апатии в снижении разных аспектов КЖ [17], в том числе на начальных стадиях заболевания, уже при постановке диагноза [18]. Полагаем, что связи между апатией и мобильностью пациентов необходимо принимать во внимание при разработке комплексных реабилитационных программ для больных с БП, направленных на коррекцию двигательных нарушений с учетом мотивационно-поведенческих аспектов.

Подтверждена значимая связь между тяжестью аффективных, мотивационных нарушений и ухудшением социальных аспектов качества жизни (снижением социальных контактов, коммуникативных возможностей, повышением стигматизации.

Свидетельства о взаимовлиянии этих характеристик заболевания обосновывают необходимость как адекватной коррекции аффективных и мотивационных нарушений для поддержания социальных аспектов КЖ пациентов, так и более широкого внедрения подходов психологической реабилитации, социальной поддержки для минимизации эмоциональных нарушений.

Представляют интерес полученные данные о наличии связей между показателями когнитивных функций и такими оценками КЖ, как мобильность и повседневная активность, а также эмоциональное благополучие. Эти результаты созвучны результатам ряда работ, свидетельствующих о том, что додементные когнитивные нарушения являются важным независимым предиктором снижения КЖ у пациентов на ранних стадиях БП. Так, было показано, что наличие умеренных когнитивных нарушений при постановке диагноза БП является фактором значимого ухудшения КЖ больных в течение 3 лет наблюдения. По данным R.A. Lawson и соавт., из спектра когнитивных нарушений наиболее сильной прогностической детерминантой снижения КЖ является дефицит внимания [19].

Выявленные нами связи между ухудшением выполнения тестов на управляющие функции и снижением мобильности/повседневной активности обусловлены, вероятно, общими механизмами — дисфункцией премоторной лобной коры. Обнаруженная

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа между показателями качества жизни и тяжестью когнитивных нарушений

	MoCA, <i>r</i>	TMT A, <i>r</i>	TMT B, <i>r</i>	Символы-цифры, <i>r</i>	Струп 1, <i>r</i>	Струп 2, <i>r</i>	Струп 3, <i>r</i>	ИИ
КЖБП, общий балл	-0,16	0,11	-0,01	-0,09	0,06	0,08	0,23	0,20
Мобильность	-0,1	0,15	0,02	-0,20	0,15	0,18	0,30*	0,16
Повседневная активность	-0,16	0,13	0,03	-0,21	0,12	0,11	0,33*	0,21
Эмоциональное благополучие	-0,21	0,31*	0,13	-0,09	0,01	0,04	0,21	0,29*
Стигма	-0,10	0,19	-0,11	0	-0,07	-0,04	-0,09	-0,05
Социальные контакты	0,03	-0,12	-0,22	0,06	-0,29*	-0,32*	-0,18	0,11
Когнитивные функции	-0,26	0,07	0	-0,07	-0,03	-0,04	0,09	0,17
Общение	-0,05	0,07	-0,06	-0,06	-0,17	-0,18	0,03	0,15
Телесный дискомфорт	-0,26	0,22	0,08	-0,24	0,15	0,17	0,26*	0,08

Примечание: Сора — шкала оценки когнитивных функций при БП; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; TMT — trail making test, тест соединения букв и цифр; ИИ — индекс интерференции, тест Струпа; * — корреляция статистически достоверна.

Table 4

The results of the correlation analysis between the quality of life scores and the severity of cognitive impairment

	MoCA, <i>r</i>	TMT A, <i>r</i>	TMT B, <i>r</i>	Digit symbol substitution test, <i>r</i>	Stroop test 1, <i>r</i>	Stroop test 2, <i>r</i>	Stroop test 3, <i>r</i>	Interference index
PDQ-39, total score	-0.16	0.11	-0.01	-0.09	0.06	0.08	0.23	0.20
Mobility	-0.1	0.15	0.02	-0.20	0.15	0.18	0.30*	0.16
Activities of daily living	-0.16	0.13	0.03	-0.21	0.12	0.11	0.33*	0.21
Emotional well-being	-0.21	0.31*	0.13	-0.09	0.01	0.04	0.21	0.29*
Stigma	-0.10	0.19	-0.11	0	-0.07	-0.04	-0.09	-0.05
Social supports	0.03	-0.12	-0.22	0.06	-0.29*	-0.32*	-0.18	0.11
Cognition	-0.26	0.07	0	-0.07	-0.03	-0.04	0.09	0.17
Communication	-0.05	0.07	-0.06	-0.06	-0.17	-0.18	0.03	0.15
Bodily discomfort	-0.26	0.22	0.08	-0.24	0.15	0.17	0.26*	0.08

Notes: Scopa-Cog — Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-COGnition; MoCA — Montreal Cognitive Assessment Scale; TMT — trail making test; * — correlation is statistically significant.

связь между нарушением мобильности и зрительно-пространственных функций на ранних стадиях БП, насколько нам известно, ранее не обсуждалась и несомненно представляет интерес с позиции уточнения прогноза течения заболевания и реабилитационных программ с учетом нарушения этого аспекта когнитивной деятельности.

Связь между ухудшением управляющих функций и самооценкой эмоционального благополучия подтверждает значимость когнитивной составляющей эмоционального состояния и является обоснованием для применения подходов когнитивно-поведенческой терапии, когнитивного тренинга у пациентов на ранних стадиях БП.

Заключение. На ранних стадиях БП двигательные аспекты КЖ, отражающие характеристики мобильности и повседневной активности пациентов, определяются в значительной степени наличием аффективных и когнитивных нарушений. Ключевая роль депрессии, тревоги, апатии, когнитивных нарушений в самооценке двигательных проявлений заболевания, снижении повседневной активности, ухудшении эмоциональных и социальных аспектов КЖ уже на ранних стадиях БП обосновывает необходимость диагностики и адекватной терапии этих нарушений у каждого пациента. Принимая во внимание взаимовлияние двигательных, аффективных и когнитивных нарушений, для эффективного улучшения

КЖ больных требуется комплексная реабилитация, которая должна включать, помимо фармако- и кинезиотерапии, когнитивный тренинг, психотерапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G.L., Trafficante R., Adena M.A. et al. Sydney multicenter study of Parkinsons Disease: non-L-dopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov. Disord.* 2005;20:190–9. <https://doi.org/10.1002/mds.20324>
2. Гехт А.Б., Попов Г.Р. Медицинские и социальные аспекты болезни Паркинсона. Руководство для врачей (по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений, под. ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина), М., 2014:221–227. [Gekht A.B., Popov G.R. Medical and social aspects of Parkinson's disease. A guide for doctors (based on the materials of the III National Congress on Parkinson's Disease and Movement Disorders, edited by S.N. Illarioshkin, O.S. Levin), M., 2014:221–227. (In Russian)].
3. Soh Sze-Ee, Morris M.E., McGinley J.L. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Park. Relat. Dis.* 2011;17:1–9.
4. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015;20(1):20–27. [Nodel M.R. Influence of neuropsychiatric disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Neurological Journal.* 2015;20(1):20–27. (In Russian)].

5. Skorvanek M., Martinez-Martin P., Kovacs N. Relationship between the MDS-UPDRS and quality of life: A large multicenter study of 3206 patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;52:83–9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.03.027>
6. МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 2019. Режим доступа: <https://mkb-10.com/index.php?pid=5061> Ссылка активна на 16.06.2022 [МКБ-10 — Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei 10-go peresmotra, 2019. Available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=5061> Accessed: 16.06.2022. (In Russian)].
7. Beck A., Streer R., Brown G. et al. Depression Inventory — II. San Antonio, TX : Psychological Corporation; 1996.
8. Starkstein S.E., Mayberg H.S., Preziosi T.J., Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson R. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinsons disease. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 1992;4:134–9.
9. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R., Vagg et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1983.
10. Marinus J., Visser M., Verwey N.A. et al. Assessment of cognition in Parkinson’s disease. *Neurol.* 2003;61:1222–8.
11. Tombaugh T.N. A comprehensive review of the paced auditory serial addition test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2006;21(1):53–76.
12. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА-тест) [The Montreal Cognitive Assessment (MoCA-test) Режим доступа: www.mocatest.org Ссылка активна на 16.06.2022 [МКБ-10 — Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei 10-go peresmotra, 2019. Available at: www.mocatest.org. Accessed: 16.06.2022].
13. Lezak M.D. Neuropsychological Assessment. 2nd Edition, Oxford University Press, New York, 1983.
14. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Experimental Psychology.* 1935;18(6):643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
15. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson’s disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurology.* 1998;245(Suppl.1):10–14.
16. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Апатия при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2014;1:9–15. [Nodel M.R., Yakhno N.N. Apathy in Parkinson’s disease. *Neurological Journal.* 2014;1:9–15. (In Russian)].
17. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The Priamo Study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinsons disease. *Mov. Dis.* 2009;24(11):1641–1649.
18. Benito-Leon J., Cubo E., Coronell C. et al. Impact of apathy on health-related quality of life in recently diagnosed Parkinsons disease: the ANIMO study. *Mov. Dis.* 2012;27(2):211–218.
19. Lawson R.A., Yarnall A.J., Duncan G.W., Breen D.P., Khoo T.K., Williams-Gray C.H. et al.; ICICLE-PD study group. Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson’s disease: The role of attention. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;27:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.009> Epub 2016 Apr 11. PMID: 27094482; PMCID: PMC4906150

ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Сальков В.Н.¹, Шмелёва С.В.², Левченкова В.Д.³, Миронов М.Б.⁴, Логачев Н.В.⁵

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления имени К.Г. Разумовского» (ПКУ), Москва, Россия

³ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Государственный университет управления», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования: изучение неврологического статуса, данных анамнеза и электроэнцефалографии у пациентов с расстройствами аутистического спектра.

Материал и методы. Обследованы 54 ребенка с расстройствами аутистического спектра в возрасте от 3 и до 7 лет. Изучены анамнестические данные, выполнены неврологическое и электроэнцефалографическое исследования.

Результаты. В качестве основных антенатальных и интранатальных факторов риска формирования неврологических нарушений определили гестозы, угрозу прерывания беременности, слабость родовой деятельности и увеличение длительности безводного периода у матерей. Значительное количество детей родились недоношенными и имели признаки внутриутробной гипоксии при рождении. При исследовании неврологического статуса у большинства пациентов выявили двигательные и координаторные нарушения, расстройства тактильной чувствительности. На электроэнцефалограмме у большинства пациентов отмечалось тета-замедление основной биоэлектрической активности головного мозга. Периодические региональные замедления выявили в 9 случаях, а эпилептиформную активность — в 5 случаях.

Заключение. Нарушения в неврологическом статусе у детей с расстройствами аутистического спектра отмечались в форме негрубой моторной симптоматики, расстройств координации движений и тактильной чувствительности.

Ключевые слова: дети, расстройства аутистического спектра, двигательные нарушения, расстройства чувствительности

Для цитирования: Сальков В.Н., Шмелёва С.В., Левченкова В.Д., Миронов М.Б., Логачев Н.В. Особенности неврологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):69–74. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-69-74

Для корреспонденции: Сальков Владимир Николаевич — д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», e-mail: vla-salkov@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Сальков В.Н., <https://orcid.org/0000-0002-1580-0380>; e-mail: vla-salkov@yandex.ru

Шмелёва С.В., <https://orcid.org/0000-0003-0390-194X>; e-mail: 89151479832@mail.ru

Левченкова В.Д., <https://orcid.org/0000-0002-7840-8255>; e-mail: levchenkova_vera@mail.ru

Миронов М.Б., <https://orcid.org/0000-0003-4844-8042>; e-mail: mironovmb@mail.ru

Логачев Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-5001-8503>; e-mail: 89151479832@mail.ru

FEATURES OF NEUROLOGICAL STATUS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Salkov V.N.¹, Shmeleva S.V.², Levchenkova V.D.³, Mironov M.B.⁴, Logachev N.V.⁵

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

²Moscow State University of Technology and Management named after K.G. Razumovsky (PKU), Moscow, Russia

³Center for Pediatric Psychoneurology in Health Department of Moscow, Moscow, Russia

⁴Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵State University of Management, Moscow, Russia

Abstract

Purpose of the study: to study the neurological status, anamnesis data and electroencephalography in patients with autism spectrum disorders.

Material and methods. The study involved 54 children with autism spectrum disorders aged from 3 to 7 years. Anamnestic data were studied, neurological and electroencephalographic studies were performed.

Results. *The following were identified as the main antenatal and intranatal risk factors for the formation of neurological disorders: gestosis, the threat of termination of pregnancy, weakness of labor and an increase in the duration of the anhydrous period in mothers. A significant number of children were born prematurely and had signs of intrauterine hypoxia at birth. When examining the neurological status, the majority of patients revealed motor and coordination disorders, disorders of tactile sensitivity. Electroencephalography made it possible to register in most patients a delay in the formation of the rhythm of the bioelectrical activity of the brain. Periodic regional decelerations were detected in 9 cases, and epileptiform activity — in 5 cases.*

Conclusion. *Disorders in the neurological status in children with autism spectrum disorders were noted in the form of mild motor symptoms, disorders of motor coordination and tactile sensitivity.*

Key words: children, autism spectrum disorders, movement disorders, sensitivity disorders

For citation: Salkov V.N., Shmeleva S.V., Levchenkova V.D., Mironov M.B., Logachev N.V. Features of neurological status in children with autism spectrum disorders. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):69–74. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-69-74

For correspondence: Salkov Vladimir Nikolaevich — Dr. Med. Sci., Senior Researcher of the Research Center of Neurology, e-mail: vla-salkov@yandex.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Salkov V.N., <https://orcid.org/0000-0002-1580-0380>; e-mail: vla-salkov@yandex.ru

Shmeleva S.V., <https://orcid.org/0000-0003-0390-194X>; e-mail: 89151479832@mail.ru

Levchenkova V.D., <https://orcid.org/0000-0002-7840-8255>; e-mail: levchenkova_vera@mail.ru

Mironov M.B., <https://orcid.org/0000-0003-4844-8042>; e-mail: mironovmb@mail.ru

Logachev N.V., <https://orcid.org/0000-0002-5001-8503>; e-mail: 89151479832@mail.ru

Received 22.11.2021

Accepted 03.05.2022

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография; РАС — расстройства аутистического спектра; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Введение. Расстройства аутистического спектра (РАС) — группа нарушений развития нервной системы, характеризующихся недостаточным формированием коммуникативных способностей у детей в сочетании с повторяющимся стереотипным поведением и ограничением интересов [1]. РАС широко распространены в мире и выявляются в детской популяции более чем в 1% случаев [2].

Нарушения развития нервной системы при РАС могут быть связаны с задержкой созревания корковых структур головного мозга, подкорковых ядер и повреждением белого вещества. Исследование объема головного мозга методами магнитно-резонансной томографии (МРТ) показало, что по сравнению со здоровыми детьми у детей с РАС в возрасте от 2 и до 4 лет этот показатель был выше, а в возрасте от 6 и до 8 лет он не имел достоверных отличий [3]. После окончания пубертатного периода у пациентов с РАС объем головного мозга уменьшался, так как уменьшалась площадь его поверхности и ширина поперечника коры. Кроме того, у детей с этой патологией развитие лобных и височных структур значительно отставало по сравнению со структурами теменных и затылочных долей [4]. На основании МРТ-исследований было предположено, что у детей с РАС аномалии развития зоны Брока и области Вернике могут быть связаны с нарушением экспрессивной речи и коммуникативными расстройствами соответственно [5], а аналогичные изменения

в области миндалевидного тела — с нарушениями в эмоциональной обработке информации [6, 7]. Эти аномалии могут проявляться как в виде атипичного расположения извилин и борозд, так и в виде нарушений их гирификации: полимикрогирии, макрогирии и шизэнцефалии [8]. Наряду с нарушениями структурной организации корковой пластинки, в патогенезе РАС особое внимание уделяют таламокортикальным связям [9], функциональные параметры которых по сравнению со здоровыми детьми у детей с РАС имеют разнонаправленные отклонения и могут указывать на формирование структурной аномалии в моторных ядрах таламуса. Показана и роль в патогенезе РАС-нарушений, возникающих в белом веществе в процессе формирования головного мозга [10].

Следовательно, у больных с РАС изучены достаточно полно морфофункциональные изменения в головном мозге [11] и подробно исследована симптоматология психических нарушений, но неврологическая симптоматика описана лишь в отдельных работах [12, 13]. Вместе с тем неврологические нарушения у этой категории больных могут затруднять как общение с окружающими, так и проведение занятий по коррекционной педагогике [14]. Кроме того, основные клинические проявления РАС и сопутствующие неврологические расстройства могут быть обусловлены одной и той же патоморфологической основой [14].

Целью работы было изучение неврологического статуса, данных анамнеза и электроэнцефалографии (ЭЭГ) у пациентов с РАС.

Материал и методы. Под наблюдением находились 54 ребенка с РАС в возрасте от 3 и до 7 лет

(средний возраст — 4 года и 6 мес.). В исследуемую группу включали детей согласно критериям диагностики РАС, изложенным в 5-м издании «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам» («Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders», fifth edition) Американской психиатрической ассоциации [15].

Анамнестические данные оценивали, уделяя особое внимание медицинским сведениям о состоянии здоровья родителей пациентов, течении беременности и родов у матерей, состоянии детей при рождении и в первые дни жизни, симптомах формирования неврологических расстройств. Для этого анализировали обменные карты родильного дома и истории развития ребенка. Неврологический статус у детей исследовали по общепринятой методике, исключив оценку высших психических функций: речи, гностических функций и праксиса. В связи с тем что пациентам не во всех случаях удавалось объяснить требования к выполнению поставленной задачи, для оценки состояния двигательной сферы, координации движений и равновесия использовали тесты и пробы, которые они были способны выполнить. Исследовали походку больных, пробы с дифференцированной нагрузкой на различные отделы стопы (ходьба на носочках и пятках, ходьба с опорой на наружный и внутренний отделы стопы), пробу Ромберга, пробу остановки руки, пронаторную и пальцемоточковую пробы. Тактильную чувствительность исследовали, прикасаясь к коже в области лба, груди, спины, живота, верхних и нижних конечностей мягкой кисточкой, а к слизистой оболочке губ и языка — ватным фитильком.

Всем больным проводили ЭЭГ бодрствования на 21-канальном компьютерном энцефалографе Dantec-Concerto по стандартной международной схеме «10–20», применяли функциональные нагрузки.

Результаты. При оценке анамнеза у родителей пациентов с РАС (у одного или обоих) выявили ряд факторов, оказавших неблагоприятное влияние на планирование беременности: возраст старше 35 лет — в 54% случаев, привычку к курению — в 50%, экстрагенитальные заболевания у женщин (сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение и др.) и невынашиваемость предыдущих беременностей — в 26% и 17% случаев соответственно. Среди неблагоприятных воздействий выявляли чаще других во время беременности гестозы — в 37%, угрозу прерывания — в 20%, стрессовые ситуации — в 15% случаев, а в периоде родов слабость родовой деятельности — в 41%, увеличение длительности безводного периода — в 26%, акушерские пособия — в 22% случаев.

Количество детей, родившихся недоношенными, составило 35%, а число детей с признаками внутриутробной гипоксии — 30%. Медицинские сведения о родовой травме в обменных картах родильного дома обнаруживали у 22% пациентов.

На диспансерном учете у невролога в связи с последствиями перинатальных поражений нервной

системы до достижения возраста одного года наблюдались 52% пациентов.

Клинические симптомы со стороны черепной иннервации в группе обследованных больных представлены в табл. 1.

При исследовании двигательной сферы увеличение объема движений в плечевых, локтевых и коленных суставах и тенденцию к мышечной гипотонии обнаружили почти у половины больных (в 25 случаях). Одна треть детей из обследованной группы (18 случаев) не могла выполнить пробы с дифференцированной нагрузкой на различные отделы стопы, эти же дети испытывали затруднения при прыгании на двух ногах или одной ногой. Кроме того, у большинства больных выявляли двигательные стереотипии (см. табл. 1) в виде размахивания руками, раскачивания тела в вертикальной плоскости, хождения по одному и тому же маршруту.

При исследовании равновесия и координации движений наибольшие трудности пациенты испытывали, выполняя пробу Ромберга и пальцемоточковую пробу (см. табл. 1). Двигательная неловкость, нарушения координации движений и тонкой моторики приводили к задержке формирования бытовых навыков, навыков рисования и письма, что отрицательно сказывалось в освоении программы подготовки к школе у дошкольников и учебной программы у первоклассников. Трудность засыпания, парасомнии, гипергидроз, запор, метеоризм и диспепсию выявляли у каждого второго больного.

ЭЭГ-исследование продемонстрировало замедление основной активности у 37 (69%) детей с РАС по сравнению с возрастной нормой. Частотный диапазон отставал от нормативных показателей. При этом на ЭЭГ доминировала тета-активность в диапазоне частот 4–5 Гц. Периодические региональные замедления с преобладанием в теменно-центральных областях выявляли в 17% случаях. У 5 больных, у которых наряду с симптомами аутизма констатировалась эпилепсия, была зарегистрирована региональная эпилептиформная активность (в 3 случаях), мультирегиональная эпилептиформная активность (в 2 случаях), представленные комплексами «острая–медленная волна» и «пик–волна», а также выявлены диффузные пик-волновые разряды (в 3 случаях).

Обсуждение. РАС и ранний детский аутизм характеризуются схожестью клинических проявлений, но в отличие от аутизма, четкая связь которого с генетическими нарушениями установлена [16], РАС обусловлены не столько генетической патологией, сколько нарушением развития ЦНС ребенка. Патология центральной нервной системы у детей, в свою очередь, может характеризоваться не только психопатологическими проявлениями, но и коморбидными расстройствами, в том числе неврологической симптоматикой [17].

Наиболее частыми факторами риска, влиявшими на последующее формирование РАС у детей, являлись возраст родителей старше 35 лет, их вредные

Таблица 1

Результаты исследования неврологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра

Название синдрома или симптома	Количество детей (n = 54)
Асимметрия глазных щелей	7
Нарушение реакции конвергенции	16
Снижение остроты зрения	8
Содружественное сходящееся косоглазие	3
Горизонтальный нистагм	5
Вертикальный нистагм	2
Асимметрия носогубных складок	7
Ограничение движений языка в полости рта	8
Гиперсаливация	11
Снижение тонуса мышц конечностей	25
Повышение тонуса мышц конечностей	3
Снижение сухожильных и периостальных рефлексов	12
Повышение сухожильных и периостальных рефлексов	3
Невыполнение проб с дифференцированной нагрузкой на различные отделы стопы	18
Неумение прыгать на двух ногах	10
Неумение прыгать на одной ноге	18
Нарушение тонкой моторики	28
Двигательные стереотипии	37
Нарушение походки	11
Неустойчивость при выполнении пробы Ромберга	15
Неточность при выполнении пробы остановки руки	7
Мимопадание при выполнении пальце-молоточковой пробы	11
Положительный результат при выполнении пронаторной пробы	7
Неадекватная реакция на тактильные раздражители (крик, плач)	37
Вегетативные нарушения	27

привычки (курение) и экстрагенитальные заболевания у матери. Эти данные в целом соответствовали результатам, полученным другими исследователями [18]. Вместе с тем, по мнению ряда авторов [18, 19], экстрагенитальные заболевания, развивающиеся у женщин до беременности, в основном обусловлены инфекционным воздействием, а в нашем исследовании они были связаны преимущественно с наличием у женщин эндокринных заболеваний. Кроме того, упоминаний о влиянии на развитие РАС такого фактора риска, как невынашиваемость предыдущих беременностей, в литературе мы не нашли, а этот фактор, по нашим данным, является весьма существенным (17% от изученных случаев). Учет двух последних из упомянутых факторов особенно важен в связи с тем, что каждый из них может привести к развитию хронической плацентарной недостаточности, которая, в свою очередь, обуславливает задержку роста и развития плода. Среди факторов, пагубно влияющих на плод во время беременности, следует выделить гестозы у беременных женщин и угрозу прерывания беременности, а в раннем неонатальном периоде — низкую массу тела при рождении, клинические проявления внутриутробной

Table 1

The results of the study of the neurological status of children with autism spectrum disorders

Name of the syndrome or symptom	Amount of children (n = 54)
Asymmetry of the palpebral fissures	7
Violation of the convergence reaction	16
Decreased visual acuity	8
Concomitant convergent strabismus	3
Horizontal nystagmus	5
Vertical nystagmus	2
Asymmetry of nasolabial folds	7
Asymmetry of nasolabial folds	8
Hypersalivation	11
Decreased muscle tone in the limbs	25
Increased muscle tone in the limbs	3
Decreased tendon and periosteal reflexes	12
Increased tendon and periosteal reflexes	3
Failure to perform tests with a differentiated load on different parts of the foot	18
Inability to jump on two legs	10
Inability to jump on one leg	18
Fine motor impairment	28
Motor stereotypes	37
Gait disorder	11
Instability when performing the Romberg test	15
Inaccuracy in hand stopping test	7
Mimicking when performing a finger-hammer test	11
Positive result when performing a pronator test	7
Inadequate response to tactile stimuli (screaming, crying)	37
Autonomic disorders	27

гипоксии и родовой травмы, что коррелирует с результатами других авторов [19].

Выявленные нами нарушения в двигательной сфере у детей с РАС аналогичны описанным в литературе [20]. Практический интерес представляет тот факт, что значительное число обследованных детей с РАС (33%) не могли выполнить пробы с дифференцированной нагрузкой на различные отделы стопы и испытывали затруднения при прыгании на двух ногах или одной ноге, что указывает на нарушение простых двигательных навыков и может служить серьезным препятствием для формирования более сложных двигательных функций (ходьба по лестнице, игры с мячом и др.). У детей с РАС выявляли и расстройства координации движений и сферы чувствительности, что в целом совпадает с результатами других исследователей, [21]. Нарушения в сенсорной сфере в виде неадекватных реакций на тактильные раздражители могли быть обусловлены нарушением таламокортикальных связей при этом заболевании.

Результаты, полученные при проведении ЭЭГ-исследования у детей с РАС, сходны с результатами, полученными другими авторами [21]. Практический

интерес представляет тот факт, что у 5 детей (9% случаев) была выявлена эпилептиформная активность, которая у этой категории больных может регистрироваться в широком диапазоне (от 4% и до 86% случаев) [21]. Подобные нарушения рассматривают в качестве биомаркера расстройств функционирования корковых нейронов [22].

В нашем исследовании эпилепсия была представлена структурной фокальной эпилепсией (в двух случаях) и эпилептическими энцефалопатиями (в трех случаях), что согласуется с данными других авторов, показавших возможность ассоциации РАС и эпилепсии [21]. Так, по данным крупного американского популяционного исследования Autism and Developmental Disabilities Monitoring, в 16% случаев у пациентов с РАС было отмечено присоединение эпилепсии [23]. Согласно другим оценкам, около 20–25% детей с этой патологией страдают эпилепсией [24]. Недавнее популяционное исследование показало, что у 44% детей с РАС был установлен последующий диагноз эпилепсии (структурной или генетической), а у 54% детей с эпилепсией был впоследствии установлен диагноз «расстройства аутистического спектра» [25]. Таким образом, пациенты с РАС, у которых выявляется эпилептиформная активность, должны рассматриваться в группе риска по развитию эпилепсии. В группе детей с этой патологией возможно развитие различных эпилептических синдромов с абсолютно противоположными прогнозами как в отношении эпилептических приступов, так и в отношении когнитивных функций (синдром Драве, синдром Леннокса–Гасто и др.). Также следует отметить, что большинство авторов, изучавших особенности эпилепсии при РАС, отмечают, что в прогнозе развития эпилептического синдрома у конкретного пациента наибольшую роль играет основной этиологический фактор. В настоящее время выделяют две наиболее большие группы этиологических факторов, обуславливающих ассоциацию эпилепсии и РАС — структурные нарушения в головном мозге и генетические заболевания. При ряде генетических болезней, ассоциированных с РАС, таких как туберозный склероз [26], синдром Драве [27] и других, а также грубых пороках головного мозга (лиссэнцефалии, полимикрогирии и других) крайне высок риск развития тяжелой фармакорезистентной эпилептической энцефалопатии. При других заболеваниях, в частности при синдроме фрагильной X-хромосомы, эпилепсия протекает доброкачественно [28]. При синдроме Дауна вероятность развития эпилепсии составляет около 8%, при этом возможно развитие разных эпилептических синдромов в зависимости от степени гипоксически-ишемического поражения в перинатальном периоде [29]. Следовательно, при возникновении эпилептических приступов или выявлении эпилептиформной активности у пациентов с РАС необходимо проведение продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна, МРТ головного мозга и медико-генетического обследования.

Заключение. Установленные при изучении анамнестических сведений детей с РАС неблагоприятные факторы, оказывавшие сочетанное влияние во внутриутробном и перинатальном периодах развития, приводят к повреждению головного мозга, которое определяет не только клиническую картину психических нарушений у данной категории больных, но и отклонения в их неврологическом статусе, преимущественно в форме негрубой моторной симптоматики, расстройств удержания тела в равновесии и координации движений, а также особенностей тактильной чувствительности. Эти отклонения могут не только затруднять общение детей с РАС в семье и социуме, но и служить серьезным препятствием для формирования у них сложных двигательных умений, что в совокупности с основными клиническими проявлениями этой патологии будет существенно усугублять задержку темпов нервно-психического развития и приводить к социальной депривации. В связи с этим обследование и наблюдение детей с РАС психиатром обязательно должны быть дополнены диагностикой неврологических коморбидных состояний, требующих исследования неврологического статуса и проведения ЭЭГ, а при выявлении патологической симптоматики со стороны нервной системы — систематическим наблюдением невролога.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bartfeld P., Wicker B., Cukier S., Navarta S., Lew S., Leiguarda R., Sigman M. State-dependent changes of connectivity patterns and functional brain network topology in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*. 2012;50(14):3653–3662. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.047>
2. Grove J., Ripke S., Als T.D., Mattheisen M., Walters R.K., Won H. et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat. Genet.* 2019;51(3):431–444. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>
3. Libero L.E., DeRamus T.P., Deshpande H.D., Kana R.K. Surface-based morphometry of the cortical architecture of autism spectrum disorders: volume, thickness, area, and gyrification. *Neuropsychologia*. 2014;62:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.001>
4. Carper R.A., Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol. Psychiatry*. 2005;57:126–133. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.005>
5. Redcay E., Courchesne E. Deviant functional magnetic resonance imaging patterns of brain activity to speech in 2–3-year-old children with autism spectrum disorder. *Biol. Psychiatry*. 2008;64:589–598. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.020>
6. Rojas D.C., Peterson E., Winterrowd E., Reite M.L., Rogers S.J., Tregellas J.R. Regional gray matter volumetric changes in autism associated with social and repetitive behavior symptoms. *BMC Psychiatry*. 2006;6:56. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-6-56>
7. Barnea-Goraly N., Frazier T.W., Piacenza L., Minshew N.G., Keshavan M.S., Reiss A.L., Hardan A.Y. A preliminary longitudinal volumetric MRI study of amygdala and hippocampal volumes in autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2014;48:124–128. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.010>
8. Ecker C., Bookheimer S.Y., Murphy D.G.M. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across

- the lifespan. *Lancet Neurol.* 2015;14:1121–1134. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00050-2)
9. Nair A., Treiber J.M., Shukla D.K., Shih P., Müller R.-A. Impaired thalamocortical connectivity in autism spectrum disorder: a study of functional and anatomical connectivity. *Brain.* 2013;136(6):1942–1955. <https://doi.org/doi:10.1093/brain/awt079>
 10. Yassin W., Kojima M., Owada K., Kuwabara H., Gono W., Aoki Y. et al. Paternal age contribution to brain white matter aberrations in autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019;73(10):649–659. <https://doi.org/10.1111/pcn.12909>
 11. Hobson R.P. The coherence of autism. *Autism.* 2014;18(1):6–16. <https://doi.org/11.10.1177/1362361313497538>
 12. Berg A.T., Plioplys S. Epilepsy and Autism: Is there a special relationship? *Epilepsy Behav.* 2012;23(3):193–198. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.01.015>
 13. Mannion A., Leader G., Healy O. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2013;7(1):35–42. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2012.05.002>
 14. Расстройства аутистического спектра. Под ред. Н.В. Симашковой. М: Авторская Академия. 2013;264. [Autism spectrum disorders. Edited by N.V. Simashkova. Moscow: Avtorskaya Academia. 2013;264. (In Russ.)].
 15. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. Arlington: American Psychiatric Association. 2013;947. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
 16. Wall D.P., Esteban F.J., DeLuca T.F., Huyck M., Monaghan T., De Mendizabal N.V. et al. Comparative analysis of neurological disorders focuses genome-wide search for autism genes. *Genomics.* 2009;93:120–129. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2008.09.015>
 17. Craig F., Savino R., Trabacca A. A systematic review of comorbidity between cerebral palsy, autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2019;23(1):31–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.10.005>
 18. Lyall K., Schmidt R.J., Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int. J. Epidemiol.* 2014;43(2):443–464. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt282>
 19. Modabbernia A., Velthorst E., Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism.* 2017;8:13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
 20. Заваденко Н.Н., Печатникова Н.Л., Симашкова Н.В., Орлова К.А. Неврологические нарушения у детей с аутизмом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;60(2):14–21. [Zavadenko N.N., Pechatnikova N.L., Semashkova N.V., Zavadenko A.N., Orlova K.A. Neurological disorders in children with autism. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2015;60(2):14–21. (In Russ.)]. URL: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/70/114>
 21. Keller R., Basta R., Salerno L., Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurol. Sci.* 2017;38:1353–1361. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2974-x>
 22. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder. *Brain. Dev.* 2010;32(10):791–798. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.08.010>
 23. Levy S.E., Giarelli E., Lee L.C., Schieve L.A., Kirby R.S., Cunniff C. et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2010;31(4):267–275. <https://doi.org/23.23.10.1016/j.braindev.2010.08.010>
 24. Woolfenden S., Sarkozy V., Ridley G., Coory M., Williams K. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder — epilepsy and mortality. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2012;54(4):306–312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04223.x>
 25. Yokiranta E., Sourander A., Suominen A., Timonen-Soivio L., Brown A.S., Sillanpää M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *J. Autism. Dev. Disord.* 2014;44(10):2547–2457. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2126-6>
 26. Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S., Muzykewicz D., Thiele E.A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010;51(7):1236–1241. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x>
 27. Shi X., Yasumoto S., Nakagawa E., Fukasawa T., Uchiya S., Hirose S. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. *Brain. Dev.* 2009;31(10):758–762. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.08.009>
 28. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2002;44(11):724–728. <https://doi.org/10.1017/s0012162201002833>
 29. Ferlazzo E., Adjien C.K., Guerrini R., Calarese T., Crespel A., Elia M. et al. Lennox-Gastaut syndrome with late-onset and prominent reflex seizures in trisomy 21 patients. *Epilepsia.* 2009;50(6):1587–1595. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01944.x>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Пырьева Е.А.^{1,3}, Сафронова А.И.¹, Тимошина М.И.¹, Тоболева М.А.¹, Айвазян С.А.², Осипова К.В.², Сушко Л.М.², Власова Е.О.², Лукьянова Е.Г.²

¹Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия

²Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Кетогенная диета (КД) относится к перспективным методам лечения эпилепсии, резистентной к терапии антиконвульсантами. Представлен клинический случай применения КД у ребенка с фармакорезистентной структурной эпилепсией, демонстрирующий эффективность КД в виде достижения 100% контроля над приступами и позитивных сдвигов в психомоторном развитии ребенка при обеспечении адекватного соматического здоровья.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, кетогенная диета, дети

Для цитирования: Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Тимошина М.И., Тоболева М.А., Айвазян С.А., Осипова К.В., Сушко Л.М., Власова Е.О., Лукьянова Е.Г. Опыт организации кетогенной диеты у детей дошкольного возраста. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):75–80. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-75-80

Для корреспонденции: Пырьева Екатерина Анатольевна — канд. мед. наук, e-mail: pyrieva@ion.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы прикладных научных исследований на 2020–2022 гг. (тема № 0410-2020-010).

Информация об авторах

Пырьева Е.А., <https://orcid.org/0000-0002-9110-6753>; e-mail: pyrieva@ion.ru

Сафронова А.И., <https://orcid.org/0000-0002-6023-8737>; e-mail: sai1509@yandex.ru

Тимошина М.И., <https://orcid.org/0000-0002-2882-5704>; e-mail: mtimoshina03@gmail.com

Тоболева М.А., <https://orcid.org/0000-0002-9523-6571>; e-mail: mdoctors@rambler.ru

Айвазян С.А., <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>; e-mail: soayvaz@gmail.com

Осипова К.В., <https://orcid.org/0000-0002-5503-4529>; e-mail: sagamonyanc@mail.ru

Сушко Л.М., <https://orcid.org/0000-0003-0688-8074>; e-mail: lilo-08@yandex.ru

Власова Е.О., e-mail: lena.vl2017@yandex.ru

Лукьянова Е.Г., <https://orcid.org/0000-0002-0531-9315>; e-mail: katerina17@gmail.com

EXPERIENCE IN ORGANIZING A KETOGENIC DIET IN PRESCHOOL CHILDREN

Pyryeva E.A.^{1,3}, Safronova A.I.¹, Timoshina M.I.¹, Tobileva M.A.¹, Aivazyan S.O.², Osipova K.V.², Sushko L.M.², Vlasova E.O.², Lukyanova E.G.²

¹Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²St. Luka,s Medical Research Center for Children, Moscow, Russia

³Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Ketogenic diet (KD) refers to promising methods of treatment of epilepsy resistant to anticonvulsants. A clinical case of the use of KD in a child with drug resistant epilepsy (DRE) is presented. This clinical case demonstrates the effectiveness of KD in a child with DRE in the form of achieving 100% control over seizures and positive shifts in the psycho-motor development of the child and positive changes in the child's psychomotor development while ensuring adequate physical health.

Key words: drug resistant epilepsy, ketogenic diet, children

For citation: Pyryeva E.A., Safronova A.I., Timoshina M.I., Tobileva M.A., Aivazyan S.O., Osipova K.V., Sushko L.M., Vlasova E.O., Lukyanova E.G. Experience in organizing a ketogenic diet in preschool children. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):75–80. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-75-80

For correspondence: Pyryeva E.A. — e-mail: pyrieva@ion.ru

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

Acknowledgements. This work was supported by the program of applied research 2020–2022 (№0410-2020-010).

Information about authors

Pyryeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-9110-6753>; e-mail: pyrieva@ion.ru

Safronova A.I., <https://orcid.org/0000-0002-6023-8737>; e-mail: sai1509@yandex.ru

Timoshina M.I., <https://orcid.org/0000-0002-2882-5704>; e-mail: mtimoshina03@gmail.com
Toboleva M.A., <https://orcid.org/0000-0002-9523-6571>; e-mail: mdoctors@rambler.ru
Aivazyan S.O., <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>; e-mail: soayvaz@gmail.com
Osipova K.V., <https://orcid.org/0000-0002-5503-4529>; e-mail: sagamonyanc@mail.ru
Sushko L.M., <https://orcid.org/0000-0003-0688-8074>; e-mail: lilo-08@yandex.ru
Vlasova E.O., e-mail: lena.v12017@yandex.ru
Luk'yanova E.G., <https://orcid.org/0000-0002-0531-9315>; e-mail: katerina17@gmail.com

Received 25.07.2022

Accepted 13.08.2022

Сокращения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КД — кетогенная диета; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ФРЭ — фармакорезистентная эпилепсия; ЦНС — центральная нервная система; ЭЦ — энергетическая ценность.

Введение. Кетогенная диета (КД) относится к наиболее изученным альтернативным подходам в лечении судорожных состояний в детском возрасте и единственно возможным способом лечения при ряде врожденных метаболических расстройств (нарушении транспорта глюкозы I типа, дефиците дегидрогеназного комплекса, врожденном дефиците фосфофруктокиназы и др.) [1].

К настоящему времени кетогенная диетотерапия сформировалась в эффективную систему помощи детям с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ). Создана Международная группа по изучению кетогенной диеты, формирующая основные принципы организации КД, которые систематически актуализируются с учетом новых данных научных исследований. Развивается индустрия кетогенного питания, расширяющая возможности для реализации потенциала диетотерапии [2, 3].

Высокожировая низкоуглеводная КД по своей сути нефизиологична и может сопровождаться рядом побочных эффектов, ограничивающим ее применение. В связи с этим одним из наиболее актуальных направлений научных исследований по использованию КД является поиск путей ее наиболее оптимальной организации.

В большинстве случаев КД назначается пациентам, получающим противосудорожную терапию. Высказывались мнения о нецелесообразности назначения КД совместно с препаратами вальпроевой кислоты, учитывая возможность потенцирования гепатоксичности и снижения интенсивности кетогенеза. В ряде протоколов проведения диетотерапии в число противопоказаний включено параллельное использование с КД ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламида, топирамата, зонисамида) из-за возможности усиления метаболического ацидоза [4].

В настоящее время большинство исследователей считают подобные ограничения нецелесообразными, а с целью предотвращения побочных эффектов и их своевременной коррекции предлагают организацию более тщательного контроля за состоянием здоровья больных, а также своевременную отмену

ингибиторов карбоангидразы, но не ранее 3 мес. от начала диетотерапии [5].

Одним из открытых вопросов применения кетогенной диеты является влияние уровня кетонных тел на эффективность диетотерапии. Представлены отдельные данные, свидетельствующие, что терапевтический уровень кетонных тел не всегда определяет наличие клинического эффекта. В ряде случаев достижение контроля над приступами достигалось при значениях бета-гидроксипутирата в крови ниже общепринятого коридора 2–5 ммоль/л. В связи с этим рекомендуется начинать диетотерапию с низких значений кетогенного соотношения, повышая его до уровня, обеспечивающего клиническую эффективность. Исключением служат неотложные состояния, требующие достижения быстрого результата [6].

Появление специализированных продуктов питания, разработанных специально для кетогенной диетотерапии, открывает новые перспективы контроля и комплаентности при ФРЭ, в том числе в лечении urgentных случаев — суперрефрактерного эпилептического статуса. С 2022 г. для отечественной клинической практики стали доступны первые специализированные продукты для организации кетогенной диеты — «КЕТОКАЛ 3:1» и «КЕТОКАЛ 4:1» (Milupa GmbH, Schleyerstrasse 4, 36041 Fulda, Германия). Продукты имеют многолетний положительный опыт использования в зарубежной практике [7].

Соотношение жиров к белкам и углеводам в продукте «КЕТОКАЛ 3:1» составляет 3:1, то есть на 3 г жиров приходится 1 г суммарного количества белков и углеводов. В смеси «КЕТОКАЛ 4:1», соответственно, соотношение жиров к белкам и углеводам в продукте составляет 4:1. Состав продуктов обогащен макро- и микронутриентами, позволяя использовать их и как дополнение к кетогенному рациону, и как единственный источник питания (в частности, при организации зондового питания) (табл. 1) [8].

Метод КД успешно используется в отечественной неврологии при лечении детей, страдающих ФРЭ, что демонстрирует представленный **клинический случай**.

Ребенок М., 4 года 10 мес., наблюдается в ГБУЗ Научно-практический центр им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы с 3 лет 9 мес. с диагнозом: «Эпилепсия структурная

Таблица 1

Содержание ключевых нутриентов в продуктах «КЕТОКАЛ 3:1» и «КЕТОКАЛ 4:1» на 100 г сухой смеси

	КЕТОКАЛ 3:1	КЕТОКАЛ 4:1
Энергетическая ценность, кДж/ккал	2935/711	2906/704
Белки, г	15,4	14,3
Жиры, г, из которых:	68,6	69,2
– насыщенные	26,6	26,1
– полиненасыщенные	18,0	20,4
– арахидоновая кислота	0,18	0,12
– докозагексаеновая кислота	0,18	0,11
Углеводы, г, из которых	7,2	2,8
– сахаров, г	5,4	0,68

Table 1

The content of key nutrients in “KETOKAL 3:1” and “KETOKAL 4:1” per 100 g of powder

	KETOKAL 3:1	KETOKAL 4:1
Energy value, kJ/kcal	2935/711	2906/704
Protein, g	15.4	14.3
Fat, g, including:	68.6	69.2
– saturated	26.6	26.1
– polyunsaturated	18.0	20.4
– arachidonic acid	0.18	0.12
– docosahexaenoic acid	0.18	0.11
carbohydrates, g, of which	7.2	2.8
– sugars, g	5.4	0.68

мультифокальная с синдромом инфантильных спазмов. Фармакорезистентное течение. Детский церебральный паралич, смешанная форма (гипотонически-астатический синдром, легкий правосторонний спастический гемипарез), двигательное развитие по показателю “Системы оценки глобальных моторных навыков” (GMFCS) 3–4-й уровень. Задержка психоречевого развития. Амблиопия».

Ребенок от 2-й беременности, 2-х родов на 37-й неделе беременности. Период беременности протекал без особенностей, роды стремительные. Масса тела при рождении 2600 г, длина 49 см. Ребенок закричал не сразу, оценка по шкале Апгар 5/5 баллов. На 2-е сутки жизни в связи с ухудшением состояния переведен в ОРИТ с симптоматическими неонатальными судорогами, синдромом угнетения ЦНС. Находился на ИВЛ в течение 7 сут. На 14-е сутки жизни выписан под наблюдение педиатра и невролога. Плановая противосудорожная терапия не назначалась. В дальнейшем развивался с задержкой психомоторного развития.

Дебют эпилепсии отмечен в возрасте 9 мес., когда появились одиночные и серийные тонические спазмы в количестве до 200 в сутки. В связи с этим ребенку была назначена противосудорожная монотерапия препаратами вальпроевой кислоты 30 мг/кг/сут, на фоне которой частота приступов сократилась до 50–60 в сутки. В возрасте 1 год 4 мес. терапия была отменена по настоянию родителей.

В возрасте 2 года 1 мес. отмечено нарастание количества приступов и ухудшение общего состояния,

в связи с чем была вновь назначена противосудорожная терапия (вальпроевая кислота 30 мг/кг/сут). Достигнута положительная динамика в виде снижения частоты приступов на 50%, которая оказалась кратковременной. Проведена коррекция терапии — был дополнительно назначен вигабатрин в дозе 100 мг/кг/сут. При отсутствии положительной динамики отмечен побочный эффект в виде гиперсаливации. Проведена коррекция терапии в виде использования комбинации из 3 препаратов: вальпроевая кислота 30 мг/кг/сут, вигабатрин 100 мг/кг/сут, этосуксимид 30 мг/кг/сут — без динамики. Затем назначены вальпроевая кислота 30 мг/кг/сут, леветирацетам 50 мг/кг/сут, что также не привело к улучшению состояния больного. В связи с тяжестью состояния, сохраняющимися приступами (симметричные и асимметричные тонические, флексорные, тонико-атонические спазмы) с частотой до 50–60 в сутки в терапию введен гидрокортизон по схеме, максимальная доза 8 мг/кг/сут. При этом достигнут положительный эффект в виде купирования приступов и улучшения психомоторного развития ребенка. Снижение дозы гидрокортизона до 30 мг/сут привело к рецидиву течения заболевания — постепенному увеличению числа эпилептических приступов до 30 в сутки.

В возрасте 3 лет 7 мес. после завершения курса гидрокортизона пациенту вновь проведена коррекция противосудорожной терапии. Назначена комбинация препаратов: леветирацетам 50 мг/кг/сут и топирамат 7 мг/кг/сут, что привело к снижению числа спазмов на 50% (10–15 в сутки), но стали появляться короткие асимметричные тонические приступы длительностью до 20 с с частотой 1–3 раза в сутки.

По данным видео-ЭЭГ-мониторинга регистрировалась мультифокальная и диффузная эпилептиформная активность с высоким индексом с периодическим формированием паттерна модифицированной гипсаритмии. На МРТ головного мозга — последствия ишемически-гипоксического поражения больших полушарий: перивентрикулярно передних и задних рогов боковых желудочков определяются диффузные участки глиозных изменений с множественными лакунарными дефектами мозговой ткани в затылочных долях, некоторое снижение демаркации мозгового вещества на серое и белое.

В неврологическом статусе: амблиопия, спонтанный разнокалиберный нистагм, объем движений снижен, на фоне умеренной диффузной гипотонии, отмечается отчетливое повышение мышечного тонуса в правых конечностях при нагрузочных пробах, дистоническая установка стоп — D > S, сухожильные рефлексы повышены, симптом Бабинского с обеих сторон. Контроль функций тазовых органов не сформирован. Самостоятельно не протолкает ложку, ходит только с поддержкой за одну руку, походка на широкой базе, шагающая. Выраженная задержка психоречевого развития: эмоциональный контакт непродолжительный, выполняет единичные простые бытовые команды,

поведение стереотипное, речь на уровне звукопроизношения.

В связи с фармакорезистентным течением заболевания, отсутствием показаний для нейрохирургического лечения, рассмотрен вопрос о введении кетогенной диеты. Следует отметить, что ребенку проводилось генетическое исследование с использованием тандемной масс-спектрометрии и последующая консультация врача-генетика, по заключению которого данных за врожденные нарушения метаболизма у пациента нет.

В соответствии с протоколом введения диетотерапии ребенку проведено дополнительное обследование.

Исходный анализ дневного видео-ЭЭГ-мониторинга выявил выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга по эпилептическому типу. Основной ритм и другие физиологические паттерны бодрствования и сна не зарегистрированы. На фоне диффузно замедленной ритмики регистрируется мультифокальная эпилептиформная активность в виде комплексов острая — медленная волна, пик — медленная волна амплитудой 150–400 мкВ в левой лобно-передневисочной области, в правой лобно-передневисочной, в левой затылочно-височной и в правой затылочно-задневисочной областях, независимо, с распространением. На большинстве эпох записи ЭЭГ картина соответствует модифицированной гипсаритмии. В бодрствовании зарегистрировано 13 тонических, тонико-атонических флексорных эпилептических спазмов, которые в ЭЭГ сопровождалась появлением короткого диффузного пробега fast activity чаще с амплитудным акцентом в передних отделах полушарий с последующим диффузным электродекрементом.

В клинических анализах крови и мочи — без патологии. Параметры биохимического анализа крови, а также кислотно-основного состояния и электролитов не выходили за пределы референсных значений. В биохимическом анализе мочи патологических изменений также не выявлено. ЭКГ, Эхо-КГ — без изменений. На УЗИ органов брюшной полости и почек — умеренная гипертрофия печени.

В связи с отсутствием противопоказаний к назначению КД, после согласования с этическим комитетом ГБУЗ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, получения информированного согласия родителей ребенка, было начато введение кетогенного рациона питания (в возрасте 3 лет 9 мес.). Использован классический вариант КД в соотношении 3:1, введенный путем ежедневной замены одного обычного приема пищи на кетогенный. Ребенку сохранили привычный 4-разовый прием пищи.

На основании массо-ростовых показателей (масса тела — 15,2 кг, рост — 103 см) и уровня двигательной активности ребенка рассчитаны пищевая и энергетическая ценность (ЭЦ) рациона питания. ЭЦ рациона составила 1125 ккал в сутки из расчета 75 ккал/кг/сут, количество белка — 15,2 г в сутки из расчета

1,0 г/кг/сут. Водный режим не менее 1000 мл/сут. Рекомендовано ведение дневника питания и приступов. Контроль глюкозы в крови и кетонов в моче и/или крови осуществлялся ежедневно до стабилизации уровня кетоновых тел, далее еженедельно и при изменении общего состояния. В полном объеме кетогенный рацион был введен на 5-е сутки. Уровень кетоновых тел в крови стабилизировался на уровне 3–5 ммоль/л к 10-му дню диетотерапии. На 14-й день диетотерапии эпилептические приступы купировались.

Учитывая стабильность состояния, ребенок был выписан домой с рекомендациями по соблюдению КД и продолжению противосудорожной терапии в прежнем объеме. В качестве сопроводительной терапии ребенку были назначены витаминно-минеральные комплексы без присутствия углеводов, препараты ферментов поджелудочной железы по 2 нед. каждого месяца (1000 ЕД/кг массы тела по липазе), курсы гепатопротекторов 4 раза в год по 1 мес. (урсодезоксихолевая кислота по 150 мг 1 раз в сутки). Учитывая применение топирамата с целью профилактики метаболических нарушений со стороны почек — лимонный сок в количестве 50 мл в сутки (добавлять в питье). Рекомендованы ежеквартальные контрольные обследования.

Через 3 мес. диетотерапии при плановом обследовании обнаружено: клинически приступов нет, улучшилось психомоторное и речевое развитие ребенка — устойчиво ходит за руку, появилась слоговая речь, активно интересуется окружающим, улучшилось зрение. Рацион питания переносит удовлетворительно, периодически возникают диспептические нарушения в виде метеоризма, задержки стула (средняя частота стула $0,61 \pm 0,25$ раза в сутки). Уровень кетоновых тел в крови в пределах 2,8–3,8 ммоль/л.

При контрольном дневном видео-ЭЭГ-мониторинге обнаружены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга функционально-органического характера. Основной ритм регистрируется частотой 7 Гц $S > D$. В структуре периодических региональных дельта-замедлений зарегистрирована региональная эпилептиформная активность, представленная комплексами острая–медленная волна, пик–медленная волна, амплитудой 80–250 мкВ в правой задневисочно-теменной области, периодически с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации (доминирующая активность), а также в левой затылочно-височно-теменной области (единичные разряды). Индекс эпилептиформной активности — ниже среднего. Эпилептические приступы и их ЭЭГ-паттерны не зарегистрированы. При сравнении с предыдущим исследованием отмечена выраженная положительная динамика в виде отсутствия эпилептических приступов, значительного уменьшения амплитуды и индекса эпилептиформной активности, склонности ее к распространению, улучшения параметров фоновой ритмики, появления физиологических паттернов.

В процессе наблюдения проведены повторно клиничко-лабораторные и инструментальные

обследования. Среди выявленных изменений — появление кристаллурии за счет трипельфосфатов, а также картина компенсированного метаболического ацидоза: рН 7,38 (7,37–7,45), рСО₂ 34,2 (32–48), рО₂ 82 (60–80), ВЕ –4,3 (–2,0–2,0), Лас 1,4 (0,5–1,6).

Учитывая положительную динамику по приступам и длительность наблюдения, инициирована постепенная отмена топирамата. Терапия леветирацетамом сохранена в прежнем объеме (800 мг в сутки).

При обследовании через 9 мес. получения диетотерапии сохраняется 100% контроль над приступами. Переносимость диетотерапии удовлетворительная. Пациент получает противосудорожную терапию леветирацетамом с уменьшением дозы на 50%.

При контрольном клинико-инструментальном обследовании отмечена нормализация показателей КОС. Также выявлены диффузные изменения поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании.

По результатам дневного видео-ЭЭГ-мониторинга отмечена положительная динамика в виде уменьшения индекса вышеописанной эпилептиформной активности до низких-средних значений, улучшение показателей фоновой ритмики; эпилептические приступы по-прежнему не регистрируются.

Значительно улучшилось психомоторное развитие: ребенок стал активнее, ходит самостоятельно, без поддержки (степень моторных навыков по шкале GMFCS достигла 2-го уровня), увеличилась слоговая продукция, стал лучше понимать обращенную речь, расширился спектр выполняемых бытовых команд, ребенок способен поддерживать более длительный эмоциональный и вербальный контакт, уменьшилось количество стереотипий, сформировался контроль функций тазовых органов. Отмечена положительная динамика антропометрических показателей: вес 16,5 кг (+1,3 кг) и рост 104 см (+1 см).

В рацион питания введена смесь «КЕТОКАЛ 3:1», используемая в составе двух приемов пищи, как напиток и в составе блюд (десерты, смузи, выпечка и др.).

Кетогенный рацион питания ребенка в течение одного дня включал следующее.

Завтрак: десерт сливочный с грушей (сыр творожный, сливки 33%, «КЕТОКАЛ 3:1», масло растительное, груша).

Обед: щи со свиной (свинина, капуста белокачанная, лук, морковь, растительное масло, сметана 40%).

Полдник: коктейль из специализированного продукта «КЕТОКАЛ 3:1» и ягод клубники.

Ужин: говядина с кабачками (говядина тушеная, кабачки, запеченные со сметаной 40%, с добавлением растительного масла).

Включение в рацион специализированного продукта сопровождалось положительной динамикой функций желудочно-кишечного тракта: уменьшением метеоризма, оптимизацией частоты стула (средняя частота стула возросла до $0,93 \pm 0,11$ раза в сутки).

Учитывая положительную клиническую и ЭЭГ-динамику, к 1-му году применения КД проведена полная отмена противосудорожной терапии.

В настоящее время пациент получает только КД в соотношении 2,4:1; клиническая ремиссия сохраняется.

Заключение. Приведенное наблюдение демонстрирует эффективность КД у ребенка со структурной ФРЭ в виде достижения 100% контроля над приступами и позитивными сдвигами в психомоторном развитии ребенка.

КД была введена на фоне противосудорожной терапии, включавшей топирамат, который был постепенно отменен после достижения устойчивого клинического эффекта, что позволило избежать риска возникновения метаболических осложнений и реализовать возможности диетотерапии.

Использование при формировании кетогенного рациона питания специализированного продукта «КЕТОКАЛ 3:1» не только повышает его пищевую ценность и упрощает организацию диетотерапии в семье, но и благоприятно влияет на желудочно-кишечные функции. Снижение эпизодов метеоризма, улучшение характера стула на фоне применения смеси обусловлено, по-видимому, его сбалансированным составом, в том числе и по жировому компоненту, представленному комбинацией насыщенных (38,8%), моносaturенных (35%) и полиненасыщенных жиров (26,2%), а также включением в состав длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот: докозагексаеновой и арахидоновой.

Приведенные данные свидетельствуют о высоком потенциале КД при ФРЭ у детей и необходимости более активного ее использования в клинической практике. Появление специализированных продуктов с различным соотношением жиров к белкам и углеводам («КЕТОКАЛ 3:1» и «КЕТОКАЛ 4:1») позволит более гибко подходить к формированию рациона с учетом нутритивных потребностей ребенка, а также для минимизации побочных эффектов традиционной кетогенной диеты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы прикладных научных исследований на 2020–2022 гг. (тема № 0410-2020-010).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. 2020. <https://nrcpn.ru/doc/2021/kr-epilepsiya.pdf?ysclid=177iehpg9492172492>. Clinical guidelines. Epilepsy and epileptic status of adults and childrens. 2021
2. Лукьянова Е.Г., Пырьева Е.А., Сорвачева Т.Н., Айвазян С.О., Осипова К.В., Сушко Л.М., Сафронова А.И. Кетогенная диета в лечении детей с фармакорезистентной эпилепсией. Отечественный опыт и перспективы. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(5):52–60. [Lukyanova E.G., Pyr'yeva E.A., Sorvacheva T.N., Aivazyan S.O., Osipova K.V., Sushko L.M., Safronova A.I. Ketogenic diet in the treatment of pharmacoresistant epilepsy. Domestic experience and perspectives. *Russian*

- neurological journal*. 2021;26(5):52–60. (In Russ.]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-5-52-60>
3. Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Auvin S., Ballaban-Gil K.R., Bergqvist A.G.Ch., Blackford R. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2018;3(2):175–192. <https://doi.org/10.1002/epi4.12225>
 4. Kossoff E.H., McGrogan J.R. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46:280–9.
 5. Kossoff E.H., Al-Macki N., Cervenka M.C., Kim H.D., Liao J., Megaw K. et al. What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. *Epilepsia*. 2015;56(9):1337–1342. <https://doi.org/10.1111/epi.13039>
 6. Ko A., Kwon H.E., Kim H.D. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. *Biomedical Journal*. 2022;45(1):19–26. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.11.003>
 7. Pires M.E., Ilea A., Bourel E., Bellavoine V., Merdarius D., Berquin P., Auvin S. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy Res*. 2013;105(1–2):189–94. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2012.11.009>
 8. Pereira de Brito Sampaio L., Takakura C, Giraldes de Manreza M.L. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(4):234–237. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170028>

Поступила 25.07.2022
Принята к печати 13.08.2022

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ДУВСТОРОННИЙ ГОРИЗОНТАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ ВЗОРА КАК ЕДИНСТВЕННОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Мамыкина С.А., Воскресенская О.Н., Шмидт Т.Е., Гринюк В.В.

Кафедра и клиника нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Изолированные глазодвигательные нарушения, обусловленные поражением центральной нервной системы, встречаются достаточно редко. Как правило, они сочетаются с другими признаками поражения ствола головного мозга. Представлен клинический случай с очагом демиелинизации в области ствола мозга, проявляющимся в виде двустороннего горизонтального паралича взора при отсутствии другой очаговой неврологической симптоматики. На фоне проводимой глюкокортикостероидной терапии наблюдался полный регресс глазодвигательных нарушений. Проводился дифференциальный поиск среди демиелинизирующих, офтальмологических, эндокринологических заболеваний, ANCA-ассоциированных васкулитов.

Ключевые слова: демиелинизация, двусторонний горизонтальный паралич взора, рассеянный склероз, клинически изолированный синдром

Для цитирования: Мамыкина С.А., Воскресенская О.Н., Шмидт Т.Е., Гринюк В.В. Двусторонний горизонтальный паралич взора как единственное проявление демиелинизации в центральной нервной системе. *Русский неврологический журнал*. 2022;27(4):81–85. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-81-85

Для корреспонденции: Мамыкина С.А. — e-mail: sonya180197@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Мамыкина С.А., <https://orcid.org/0000-0003-0461-9647>

Воскресенская О.Н., <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Шмидт Т.Е., <https://orcid.org/0000-0001-5037-0809>

Гринюк В.В., <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

BILATERAL HORIZONTAL GAZE PALSY AS THE ONLY MANIFESTATION OF DEMYELINATION IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Mamykina S.A., Voskresenskaya O.N., Shmidt T.E., Grinyuk V.V.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Isolated oculomotor disorders caused by central nervous system damage are quite rare. As a rule, they are combined with other signs of cerebral trunk damage. A clinical case with the focus of amyelination in the cerebral trunk area, which manifests itself in the form of bilateral horizontal gaze palsy in the absence of other focal neurological symptoms is presented. A complete regression of oculomotor disorders was observed against the background of glucocorticosteroid therapy. A differential research was carried out among amyelinating, ophthalmic, endocrinologic diseases, ANCA-associated vasculitis (AAV).

Key words: demyelination, bilateral horizontal gaze paralysis, multiple sclerosis, clinically isolated syndrome

For citation: Mamykina S.A., Voskresenskaya O.N., Shmidt T.E., Grinyuk V.V. Bilateral horizontal gaze palsy as the only manifestation of demyelination in the central nervous system. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):81–85. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-81-85

For correspondence: Mamykina S.A. — e-mail: sonya180197@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare the absence of conflict of interest.

Acknowledgements. The present research had no sponsorship.

Information about the authors

Mamykina S.A., <https://orcid.org/0000-0003-0461-9647>

Voskresenskaya O.N., <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Shmidt T.E., <https://orcid.org/0000-0001-5037-0809>

Grinyuk V.V., <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

Сокращения: АНЦА — антитела к цитоплазме нейтрофилов; АТ к МОГ — антитела к миелинолигодендроцитарному гликопротеину; АQP4 — антитела к аквапорину-4; ДГПВ — двусторонний горизонтальный паралич зрения; КИС — клинически изолированный синдром; МО — межъядерная офтальмоплегия; МПП — медиальный продольный пучок; МПРФ — мостовая парамедианная ретикулярная формация; РС — рассеянный склероз; ЦНС — центральная нервная система.

Введение. Наличие изолированных глазодвигательных нарушений всегда вызывает значительные диагностические трудности, особенно если они являются следствием поражения центральной нервной системы (ЦНС). Одним из возможных механизмов этого выступает демиелинизация в области ствола головного мозга. Клинические проявления поражения ЦНС при демиелинизации весьма разнообразны. Редким и почти патогномичным для рассеянного склероза (РС) синдромом является межъядерная офтальмоплегия (МО), при РС она встречается в 68,5% случаев [1, 2]. МО вызывается поражением медиальных продольных пучков, расположенных парамедианно в варолиевом мосту и расходящихся на уровне ядер глазодвигательных нервов, она характеризуется частичным или полным отсутствием приведения глазного яблока при взгляде в сторону в сочетании с нистагмом другого — отводимого глаза. Однако при конвергенции приведение глаз остается сохранным, что свидетельствует о том, что ограничение объема движения не связано со слабостью медиальной прямой мышцы. В литературе также встречаются упоминания о глазодвигательных нарушениях вследствие повреждения медиального продольного пучка (МПП) и мостовой парамедианной ретикулярной формации (МПРФ), которые принимают непосредственное участие в обеспечении содружественных движений глаз. При сочетанном повреждении МПП и МПРФ на уровне ядер отводящих нервов наблюдается синдром двустороннего горизонтального паралича зрения (ДГПВ), который характеризуется отсутствием движений в горизонтальной плоскости, но сохранением движения глазных яблок в вертикальной плоскости, зрачковых реакций на свет и приведения глаз при конвергенции. Обычно сочетанное поражение МПП и МПРФ на уровне ядер отводящих нервов сопровождается другой очаговой неврологической симптоматикой. Могут встречаться поражение пирамидных трактов с развитием геми- или тетрапареза, проводниковые нарушения чувствительности, мозжечковые расстройства, другие глазодвигательные нарушения [3–5]. В отечественной литературе нам встретилась лишь одна публикация, в которой приведено клиническое наблюдение пациента с ДГПВ при обострении достоверного РС [6]. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение. Пациентка Г., 34 года, поступила в клинику с жалобами на нечеткость зрения, постоянное несистемное головокружение, эпизодическую головную боль сжимающего

характера интенсивностью до 3–4 баллов по визуальной аналоговой шкале. Считает себя больной около двух недель, когда на фоне переохлаждения пациентка отметила повышение температуры до 38 °С, насморк, общую слабость. Проконсультирована оториноларингологом, который выявил синусит и этмоидит. Была выполнена пункция гайморовых пазух и назначена антибиотикотерапия. Через 3 дня лечения на фоне проводимой антибактериальной терапии самочувствие пациентки улучшилось, нормализовалась температура тела, но появилось головокружение и нечеткость зрения. Еще через неделю пациентка отметила отсутствие движений глаз по горизонтали. Амбулаторно была выполнена МРТ головного мозга, которая выявила гиперинтенсивные в режиме Т2-ВИ очаги в правой половине валика мозолистого тела и в области ромбовидной ямки без признаков накопления контрастного препарата в режиме Т1-ВИ.

Анамнез жизни: употребление алкоголя, наркотиков, курение отрицает. Наследственность не отягощена.

Отсутствующие заболевания: хронический верхнечелюстной синусит, сфеноидит.

Соматический статус: без особенностей.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Когнитивные функции не нарушены. Отсутствие движения глазных яблок по горизонтали, движения глаз вверх и вниз в полном объеме; зрачки округлой формы, равномерные, прямая и содружественная реакция на свет сохранены. Конвергенция не нарушена. Нистагма нет. Лицо симметрично. Язык при высовывании изо рта по средней линии. Сила во всех группах мышц 5 баллов, мышечный тонус не изменен, сухожильные и периостальные рефлексы равномерные, средней живости, патологических рефлексов нет. Координаторных, чувствительных, тазовых нарушений не выявлено. Таким образом, неврологический статус был представлен единственным синдромом — ДГПВ.

Зрительные вызванные потенциалы: признаков замедления проведения, снижение амплитуд не выявлено. Данных за повреждение зрительного нерва не получено.

КТ придаточных пазух носа и глазодвигательных мышц: в правой верхнечелюстной пазухе утолщена слизистая до 4 мм, в левой верхнечелюстной пазухе до 3 мм с наличием кистовидных структур до 22 × 13 мм. Глазодвигательные мышцы не изменены.

Общий и биохимический анализ крови без патологии, анализы крови на HBs, HCV, RW, ВИЧ — отрицательные; тиреотропный гормон (ТТГ) 3,8 мкМЕ/мл ($n = 0,4–4,0$).

МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением: на полученных изображениях определяются очаги: в области варолиева моста (дно IV желудочка размерами 1,0 × 0,7 см) (рис. 1, А), справа в полушарии мозжечка (1 размером до 6,0 × 3,5 мм), у передних рогов боковых желудочков (2 размерами до 2,0 × 1,5 мм), у правого заднего рога бокового

желудочка (размерами $0,4 \times 0,5$ см) (рис. 1, Б). Патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Характер и расположение очагов в головном мозге позволили, согласно критериям Макдональда 2017 г. «рассеянности в пространстве», а также, учитывая возраст пациентки, в первую очередь предположить дебютное проявление РС.

Пациентке было выполнено исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): общий анализ ликвора без патологических изменений, выявлен 1-й тип синтеза олигоклональных антител (что нехарактерно для РС, но не исключает его). Антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG) и к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG) в сыворотке крови не обнаружены, что делало маловероятным диагноз «заболевания из спектра оптиконевромиелита» (ЗСОМ). Антитела к цитоплазме нейтрофилов (pANCA и cANCA) в сыворотке крови не обнаружены. Учитывая сопутствующую лор-патологию, проведен курс антибиотикотерапии цефдитореном. После антибактериальной терапии с учетом предполагаемой демиелинизирующей природы заболевания пациентке была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в/в капельно 1000 мг в сутки №7. После проведенного лечения отмечено полное восстановление подвижности глазных яблок кнутри, движения кнаружи оставались минимальными, при попытке отведения глазного яблока возникал горизонтальный монокулярный нистагм. Пациентка была оставлена под динамическое наблюдение с диагнозом: «Монофокальный клинически изолированный синдром. Дебют РС».

При осмотре через 12 нед. никакой неврологической симптоматики не отмечено.

Обсуждение. В связи с наличием в клинической картине синдрома глазодвигательных нарушений и нехарактерным для РС типом синтеза олигоклональных антител следовало проводить

дифференциальный диагноз с эндокринной офтальмопатией, глиомой ствола головного мозга, системными заболеваниями. Против эндокринной офтальмопатии свидетельствовали нормальный уровень ТТГ, отсутствие характерного для этого заболевания утолщения глазодвигательных мышц [7, 8]. Наличие в неврологическом статусе только глазодвигательных нарушений без какой-либо дополнительной очаговой неврологической симптоматики не позволило диагностировать синдром Миллера–Фишера [9]. Первичная глиальная опухоль в стволе головного мозга — глиобластома — может дебютировать с глазодвигательных нарушений [5]. Глиомы ствола головного мозга у взрослого населения встречаются редко и составляют всего 1,5–2,5% от всех глиом головного мозга с манифестацией в возрасте 40–70 лет [10]. По данным МРТ с контрастным усилением очаг в стволе головного мозга не накапливал контрастное вещество, данных в пользу злокачественного новообразования не получено. Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-васкулиты), представляют собой группу достаточно редких аутоиммунных заболеваний неизвестной этиологии, которые сопровождаются некрозом сосудистой стенки и полисистемностью поражения. Патогномоничным симптомом является поражение верхних дыхательных путей. Неврологическая симптоматика — самая разнообразная с возможным вовлечением в патологический процесс структур центральной и периферической нервной системы. При МРТ головного мозга могут выявляться гиперинтенсивные очаги в T2-режиме, очень напоминающие очаги при РС. В связи с наличием у пациентки хронического верхнечелюстного синусита, сфеноидита, глазодвигательных нарушений проводился дифференциальный диагноз с АНЦА-васкулитами, в соответствии с классификационными критериями, предложенными Американской коллегией

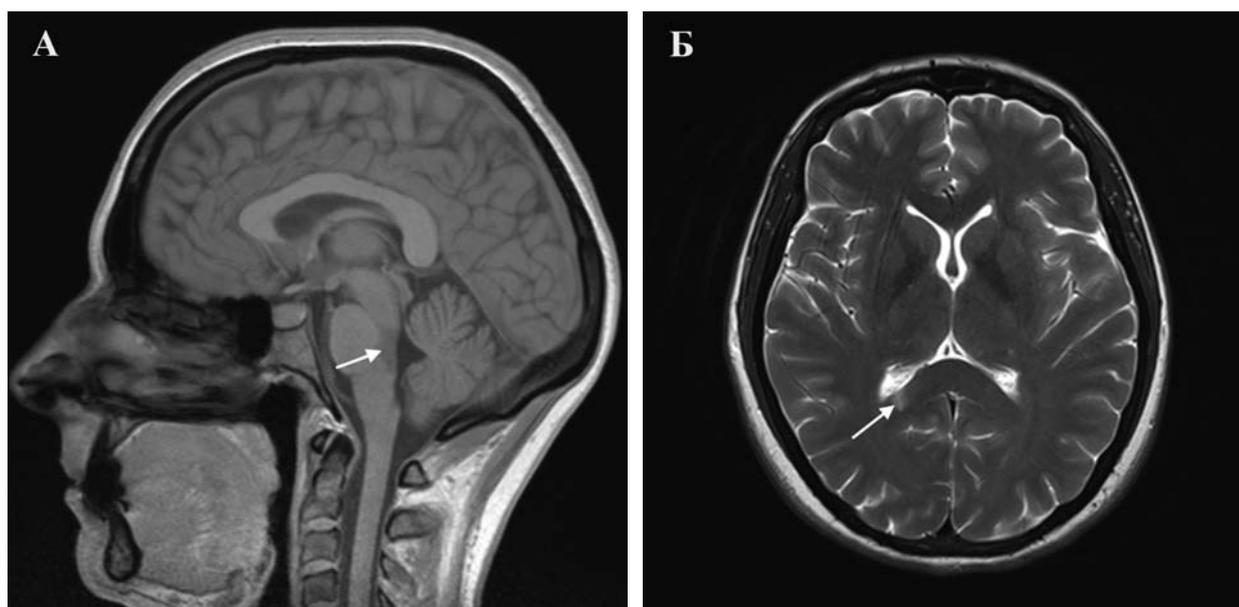


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головы в режиме T1-ВИ (А) и в режиме T2-ВИ (Б)
Fig. 1. MRI of the head in T1 VI (A) and in T2 VI (B)

ревматологов [4]. Диагноз АНЦА-васкулита был отвергнут, поскольку отсутствовали маркеры системного воспаления и эозинофилия в периферической крови, антитела к цитоплазме нейтрофилов (рАНЦА и сАНЦА), поражение почек [11, 12]. Против болезни Шегрена и первичного васкулита ЦНС свидетельствовало отсутствие признаков «сухого» синдрома, а также проявлений энцефалопатии (судорожные припадки, психотические приступы) и экстраганглиулярной патологии [13]. Образование АТ к МОГ описано при ОРЭМ, атипичных формах РС, ЗСОМ, одно-/двустороннем неврите зрительного нерва. Анализ сыворотки крови на АТ к МОГ — отрицательный [14–16]. При проведении МРТ очаги демиелинизирующего характера не накапливали контрастное вещество, в анализе ЦСЖ и сыворотки крови был выявлен 1-й тип синтеза олигоклональных антител, что не позволило выставить диагноз РС [17]. В настоящий момент наиболее правомочным является диагноз: «Клинически изолированный синдром (КИС)». КИС — это первый острый или подострый клинический эпизод очаговой неврологической симптоматики, являющийся объективным признаком поражения белого вещества мозга и позволяющий думать о РС. В зависимости от клинических проявлений выделяют моно- и мультифокальный КИС. Монофокальный КИС наиболее часто проявляется ретробульбарным невритом, частичным поперечным миелитом, синдромом Лермитта и чувствительными нарушениями (парестезиями) в верхних конечностях, реже тазовыми нарушениями. Мультифокальный КИС проявляется многоочаговым поражением ЦНС. Таким образом, в данном случае имеется монофокальный КИС. Риск развития РС у пациентов с КИС составляет от 20 до 75%. Факторами риска перехода КИС в РС являются женский пол, молодой возраст, очаги демиелинизации на МРТ, обнаружение олигоклональных полос в ЦСЖ [18]. Особенность представленного клинического случая состоит в дебюте демиелинизирующего заболевания ЦНС в виде ДГПВ без какой-либо другой очаговой неврологической симптоматики и восстановлении полного объема движений глаз после проведения пульс-терапии ГКС, что также свидетельствует в пользу аутоиммунного заболевания. В настоящее время в литературе описано 82 клинических наблюдения ДГПВ различной этиологии. Наиболее часто авторы объясняли ДГПВ демиелинизирующим процессом в ЦНС [3]. Отмечается, что очаги демиелинизации при РС чаще располагаются в покрышке варолиева моста, а при ЗСОМ — ниже, в проекции дна четвертого желудочка.

Заключение. Отсутствие во всех описанных наблюдениях другой очаговой неврологической симптоматики позволяет предположить, что область покрышки мозга на уровне варолиева моста обладает особенными иммунологическими характеристиками, делающими возможным развитие изолированного дизиммунного процесса с выработкой специфических антител против расположенных в этой области аутоантигенов [19]. Выявление подобных фенотипов

с целью поиска новых антител, участвующих в реализации патологического процесса, возможно послужит в будущем созданию более эффективных методов терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лебеёко Т.Я., Гордеев Я.Я., Шамова Т.М., Бойко Д.В. Псевдотуморозная демиелинизация при ремиттирующем рассеянном склерозе. *Медицинские новости*. 2019;2(293):16–20. [Liabeiko T.Y., Hardzeyeu Y.Y., Shamava T.M., Bojka D.V. Pseudotumorous demyelination with remitting multiple sclerosis. *Medical news*. 2019;2(293):16–20. (In Russian)].
2. Andermatten J.A., Elua Pinin A., Samprón Lebed N., Bollar Zabala A., Arrazola Schlamilch M., Urculo Bareño E. Fisher one-and-a-half syndrome due to a bulb protuberance cavernoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)*. 2019;94(6):309–312. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.10.005> Epub 2018 Nov 16. PMID: 30455115
3. Xue F., Zhang L., Zhang L., Ying Z., Sha O., Ding Y. One-and-a-half syndrome with its spectrum disorders. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(6):691–697. doi: 10.21037/qims.2017.12.04 PMID: 29312874; PMID: PMC5756788
4. Шмидт Т.Е., Пронин И.Н., Казанцев К.Ю., Воскресенская О.Н., Дамулин И.В., Александров А.А., Яхно Н.Н. CLIPPERS-синдром. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):76–82. [Shmidt T.E., Pronin I.N., Kazansev K.Yu., Voskresenskaya O.N., Damulin I.V., Alexandrov A.A., Yakhno N.N. CLIPPERS syndrome. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):76–82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-76-82>
5. Grimm S.A., Chamberlain M.C. Brainstem glioma: a review. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013;13(5):346. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0346-3>
6. Парфенов В.А., Исайкин А.И., Щапова А.А., Балашова С.В. Двусторонний горизонтальный паралич зрения при обострении рассеянного склероза. *Неврологический журнал*. 2010;15(3):15–18. [Parfenov V.A., Isaikin A.I., Shechapova A.A., Balashova S.V. Bilateral horizontal paralysis of gaze in exacerbation of multiple sclerosis. *Neurological journal*. 2010;15(3):15–18. (In Russ.)].
7. Subekti I., Soewondo P., Soebardi S., Darmowidjojo B., Harbuwono D.S., Purnamasari D. et al. Practical Guidelines Management of Graves Ophthalmopathy. *Acta Med Indones*. 2019;51(4):364–371. PMID: 32041923
8. Bartalena L., Kahaly G.J., Baldeschi L., Dayan C.M., Eckstein A., Marcocci C. et al. EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European journal of endocrinology*. 2021;185(4):G43–G67. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
9. Кондратьев С.А., Кондратьева Е.А., Терновых И.К., Алексеева Т.М., Назаров Р.В., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю. Синдром Миллера–Фишера. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;1:68–73. [Kondratev S.A., Kondrateva E.A., Ternovykh I.K., Alekseeva I.K., Nazarov R.V., Kondratev A.N. Ulitin A.Yu. Miller–Fisher syndrome. *Russian journal of anaesthesiology and reanimatology*. 2019;1:68–73. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201901168>
10. Паньшин Г.А. К вопросу о современной радиотерапии глиом ствола головного мозга у взрослых пациентов. *Трудный пациент*. 2021;19(2):54–56. [Panshin G.A. On the issue of modern radiotherapy of brain stem gliomas in adult patients. *Difficult patient*. 2021;19(2):54–56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2074-1995-2021-2-54-56>

11. André R., Cottin V., Saraux J.L., Blaison G., Bienvenu B., Cathebras P. et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): Report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(9):963–969. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.007>
12. Vodopivec I., Rizzo J.F., 3rd. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(2):63–72. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keх428>
13. Руина Е.А., Боровков С.Н., Паршина Е.В., Григорьева В.Н., Смирнов А.А. Болезнь Шегрена с церебральной симптоматикой. Клиническое наблюдение. *Трудный пациент*. 2020;4(18):10–16. [Ruina E.A., Borovkov S.N., Parshina E.V., Grigorieva V.N., Smirnov A.A. Sjogren's disease with cerebral symptoms. Clinical observation. *Difficult patient*. 2020;4(18):10–16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10023>
14. Хафизова И.Ф., Попова Н.А., Якупов Э.З. Случай позднего развития острого рассеянного энцефаломиелита (клиническое наблюдение). *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(2):193–198. [Khafizova I.F., Popova N.A., Yakupov E.Z. A case of acute disseminated encephalomyelitis with late onset (clinical observation). 2014;7(2):193–198. (In Russian)].
15. Шмидт Т.Е. По материалам конгрессаECTRIMS (Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза), 2017, Париж. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):201–210. [Shmidt T.E. According to the materials of the congressECTRIMS (European Committee for Treatment and Research of Multiple Sclerosis), 2017, Paris. *Neurological journal*. 2018;23(4):201–210. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-201-210>
16. Heckmann J., Todorova M., Müller S., Broser P.J., Sturm V. First Clinical Experience with Anti-myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Positive Optic Neuritis. Erste klinische Erfahrungen mit Anti-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-positiver Optikusneuritis. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2020;237(4):458–463. <https://doi.org/10.1055/a-1068-2506>
17. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*. 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
18. Förster M., Graf J., Mares J., Aktas O., Hartung H.P., Kremer D. Drug Treatment of Clinically Isolated Syndrome. *CNS drugs*. 2019;33(7):659–676. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00647-x>
19. Ewe R., White O.B., Burke A. Isolated Horizontal Gaze Palsy: Observations and Explanations. *Frontiers in neurology*. 2017;8:611. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00611>

Поступила 29.03.2022

Принята к печати 13.07.2022

ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ДИСЕКЦИЯ В ЭКСТРЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ: АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Кулеш А.А.¹, Демин Д.А.², Виноградов О.И.³

¹«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

²«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия

³«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Обсуждается эпидемиология цервикальной диссекции (ЦД), которая часто не устанавливается как причина ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА). Рассмотрены патоморфология и патогенез ЦД, ключевой особенностью которых является развитие интрамуральной гематомы, а также предрасполагающие состояния, триггеры и ассоциированные клинические состояния, в частности мигрень. Представлена клиническая картина заболевания в виде локальных симптомов (головная и/или шейная боль, синдром Горнера, поражение каудальной группы черепных нервов, шейный корешковый синдром, пульсирующий тиннитус) и острых ишемических событий (ишемический инсульт или ТИА). Отражены современные подходы к экстренной нейро- и ангиовизуализации при ЦД, включая возможности КТ-ангиографии (прямые и косвенные признаки) и МРТ fat sat (симптом «полумесяца»). Представлены диагностические критерии. Обсуждены вопросы реперфузионной терапии при ЦД — внутривенного тромболитика, тромбэктомии и стентирования. Анализируются течение заболевания и современные возможности вторичной антитромботической профилактики, включая эффективность и безопасность антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов.

Ключевые слова: цервикальная диссекция, инсульт, транзиторная ишемическая атака

Для цитирования: Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Цервикальная диссекция в экстренной неврологии: алгоритмы диагностики и лечения. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):86–96. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-86-96

Для корреспонденции: Кулеш А.А. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Кулеш А.А., e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Виноградов О.И., e-mail: olvinog@mail.ru

CERVICAL DISSECTION IN EMERGENCY NEUROLOGY: DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHMS

Kulesh A.A.¹, Demin D.A.², Vinogradov O.I.³

¹Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

²Federal Central of Vascular Surgery, Astrakhan, Russia

³Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Abstract

The epidemiology of cervical artery dissection (CAD), which is often not thought to be the cause of ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA), is discussed. The pathomorphology and pathogenesis of CAD, the key feature of which is the development of intramural hematoma, as well as predisposing conditions, triggers and associated conditions, in particular migraine, are reviewed. The clinical picture of diseases — local symptoms (headache and/or neck pain, Horner's syndrome, caudal cranial nerve involvement, cervical radicular syndrome, pulsatile tinnitus) and ischemic events (ischemic stroke or TIA) is presented. Modern approaches to urgent neuro- and angiography in CAD are reflected, including the possibilities of CT angiography (direct and indirect signs) and fat sat MRI (crescent symptom). Issues of reperfusion therapy (intravenous thrombolysis, thrombectomy and stenting) are discussed. The course of disease and secondary antithrombotic prophylaxis are analyzed.

Keywords: cervical artery dissection, stroke, transient ischemic attack

For citation: Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Cervical dissection in emergency neurology: diagnostic and treatment algorithms. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):86–96. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-86-96

For correspondence: Kulesh A.A. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kulesh A.A., e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Vinogradov O.I., e-mail: olvinog@mail.ru

Received 25.02.2022

Accepted 13.03.2022

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота; ИИ — ишемический инсульт; ИМГ — интрамуральная гематома; ООО — открытое овальное окно; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ЦД — цервикальная диссекция; АНА/ААА — the American Heart Association and American Stroke Association; ASCOD — аббревиатура от А «atherosclerosis», S «small-vessel disease», С «cardiac pathology», О «other causes»; CADISP — Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients; CADISS — the Cervical Artery Dissection In Stroke Study; ESO — European Stroke Organisation.

Введение. Согласно международным данным, цервикальная диссекция (ЦД) выступает причиной ишемического инсульта (ИИ) у четверти пациентов моложе 45 лет и у 2,5% всех пациентов с данным заболеванием. Средний возраст пациентов с ЦД составляет 45 лет, отмечается преобладание мужчин [1–6]. Описаны случаи ЦД у пожилых пациентов [7]. По данным популяционного исследования V.H. Lee и соавт., среднегодовая заболеваемость ЦД составляет 2,6 на 100 000 населения [8]. Истинная частота, вероятно, более высокая, так как многие случаи ЦД имеют малосимптомное течение.

Благодаря многолетней исследовательской работе Л.А. Калашниковой и коллектива Научного центра неврологии в России накоплен уникальный опыт в вопросах этиологии, семиотики диссекции и ее инструментальной диагностики [9–13]. При этом выявляемость ЦД в рамках оказания неотложной помощи все еще остается низкой. Так, анализ данных регистра регионального сосудистого центра продемонстрировал, что диссекция служит причиной каждого десятого инсульта у пациентов моложе 45 лет, однако еще у 11% пациентов не проведено необходимое для верификации ЦД обследование [14]. На наш взгляд, причина недостаточного выявления ЦД заключается в отсутствии четких алгоритмов диагностического поиска именно в условиях экстренной помощи. При этом в последние годы благодаря публикации результатов рандомизированных клинических исследований и анализу данных наблюдательных исследований сформулированы основные принципы ведения пациентов с ЦД от реперфузионной терапии до вторичной профилактики, что нашло отражение в опубликованных рекомендациях Европейского общества инсульта (European Stroke Organisation), 2021 г. [15]. На наш взгляд, требуется незамедлительное внедрение данных принципов в рутинную

клиническую практику, что и послужило поводом к данной публикации.

Патоморфология и патогенез. Ключевой патоморфологической характеристикой диссекции является развитие интрамуральной гематомы (ИМГ), как правило, вследствие субинтимального разрыва (субинтимальная диссекция). В данном случае распространение потока крови между *tunica intima* и *tunica media* приводит к сужению просвета артерии. Альтернативный механизм развития ИМГ заключается в разрыве *vasa vasorum*, что лежит в основе субадвентициальной диссекции с эксцентричным ростом гематомы или формированием расслаивающей аневризмы (рис. 1) [1, 10, 16]. По локализации диссекция подразделяется на каротидную и вертебральную, экстра- и интракраниальную. Диссекция сонной артерии обычно начинается в 2–3 см от бифуркации (вблизи основания черепа), диссекция позвоночной артерии — в местах входа и выхода из *foramina transversaria* (на уровне позвонков C1/2, C6/7) [1, 17]. У 15% пациентов имеет место множественная диссекция, которая чаще ассоциирована с фибромышечной дисплазией и развитием расслаивающих аневризм [18]. Диссекция 3–4 артерий чаще развивается у молодых женщин и в 8% случаев сочетается с генетическими синдромами дисплазии соединительной ткани [19].

Патогенез диссекции складывается из генетической предрасположенности в виде «слабости» артериальной стенки (синдромы Элерса–Данлоса V типа < 2% случаев, Марфана и Лойса–Дитца, фибромышечная дисплазия, *osteogenesis imperfecta*, поликистоз почек, недостаточность альфа-1-антитрипсина и др.), воздействия факторов риска (мигрень, артериальная гипертензия, низкий уровень холестерина, низкий индекс массы тела) и факторов внешней среды (малая или тривиальная травма, манипуляция, инфекция) [1, 2, 20]. В клинической диагностике диссекции важное место занимает выявление механического триггера, который имеет место у 2 из 5 пациентов и обычно связан с мануальной терапией, спортом или резким поворотом головы [1, 21]. Особый интерес представляет ассоциация ЦД с тем или иным видом спорта; в частности, диссекция — причина 65% инсультов, ассоциированных с горными лыжами [22, 23]. Предрасполагающим анатомическим фактором может быть удлиненный шиловидный отросток (шило-каротидный синдром или сосудистая форма синдрома Игла) [24]. Риск ЦД повышен в первые 2 нед. гриппоподобного заболевания (вероятно, из-за преходящей васкулопатии), что также требует активного выявления при сборе анамнеза [25].

Ассоциированные клинические состояния.

Наибольший интерес представляет связь ЦД с мигренью, которая в свою очередь ассоциирована с открытым овальным отверстием (ООО) — конкурирующей причиной ишемического инсульта у пациентов молодого и среднего возраста. Мигрень удваивает риск развития ЦД и встречается у 31–36% пациентов [26, 27]. Тогда как у пациентов с ООО-ассоциированным инсультом чаще наблюдается мигрень с аурой [28], ЦД коморбидна мигрень без ауры [26, 27]. Примечательно, что после развития ЦД мигрень приобретает более легкое течение и полностью исчезает у 14% пациентов [29]. Несмотря на очевидную клиническую значимость проблемы, ассоциации ЦД и ООО практически не исследовались. Известно лишь, что право-левый шунт имеет место у 42% пациентов с ЦД в сравнении с 18% лиц группы контроля [30]. К другим важным ассоциированным состояниям относятся фибромышечная дисплазия, аневризмы, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, долихоэктазия и болезнь Фабри [2, 31–33].

Клиническая картина. Клинические проявления ЦД включают локальные симптомы — головную и/или шейную боль, синдром Горнера, поражение каудальной группы черепных нервов, шейный корешковый синдром, пульсирующий тиннитус и острые ишемические события — ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) (рис. 1) [1, 10, 16]. Клиническая картина каротидной диссекции отличается от диссекции позвоночной артерии тем, что пациенты, как правило, старше, среди них преобладают мужчины, реже присутствует механический триггер,

чаще заболеванию предшествует инфекция, чаще формируется расслаивающаяся аневризма, реже встречается двусторонняя диссекция, более характерен цефалалгический, нежели цервикалгический синдром, реже развивается острое нарушение мозгового кровообращения [34].

Болевой синдром — наиболее частое клиническое проявление ЦД (у 8–9 из 10 пациентов) [8, 34]. Его возникновение связано с растяжением стенки артерии ИМГ и стимуляцией болевых рецепторов. Обычно боль острая, умеренная или интенсивная, ипсилатеральная диссекция и персистирующая. Болевой синдром чаще наблюдается при вертебральной диссекции (локализуется в шейно-затылочной области), чем при каротидной (локализуется в лобно-височной области) [35, 36].

Неполный синдром Горнера наблюдается у 38,5% пациентов с каротидной диссекцией и обусловлен эксцентрической экспансией ИМГ с компрессией перикаротидного симпатического сплетения. Обычно наблюдается птоз, миоз без ангидроза, так как судомоторные волокна проходят с наружной сонной артерией. В нашей клинической практике было два пациента, у которых каротидная ЦД с синдромом Горнера сопровождалась хроническими зеркальными расслаивающимися аневризмами. При диссекции позвоночной артерии синдром Горнера развивается у 14% пациентов и связан ишемией продолговатого мозга [16, 37]. В этом случае синдром Горнера, как правило, сочетается с другими клиническими проявлениями латерального медулярного синдрома.

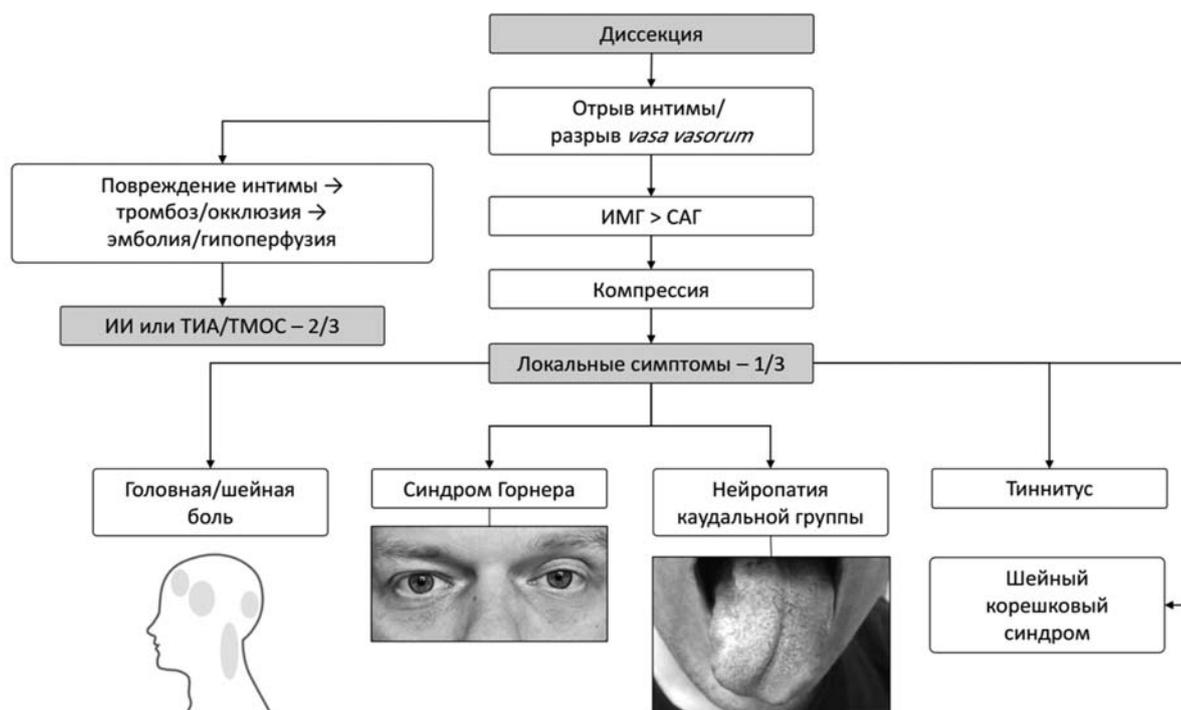


Рис. 1. Патогенез и клиническая картина цервикальной диссекции

Примечание: ИМГ — интрамуральная гематома; САГ — субадвентициальная гематома; ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТМОС — транзиторная монокулярная слепота

Fig. 1. Pathogenesis and clinical picture of cervical artery dissection

Поражение черепных нервов наблюдается менее чем у 7% пациентов с диссекцией, наиболее часто вовлекается подъязычный нерв [16, 38].

ИИ или ТИА представляют собой наиболее грозное клиническое проявление ЦД. В данном случае повреждение интимы приводит к тромбозу или окклюзии с артерио-артериальной эмболией и/или гипоперфузией. Дистальная эмболия является основной причиной инсульта при ЦД. Согласно крупному исследованию CADISP, частота ишемического инсульта при каротидной диссекции составляет 60%, при вертебральной — 77%. Реже наблюдается ТИА (20% при каротидной ЦД, 21% при вертебральной ЦД) и транзиторная монокулярная слепота (8% при каротидной ЦД) [34]. Возникновение у молодого пациента очагового неврологического дефицита в сочетании с локальными симптомами (в первую очередь с головной или шейной болью) должно наводить на мысль о диссекции. При этом синдром Горнера в сочетании с очаговым неврологическим дефицитом указывает на каротидную диссекцию, а сочетание острого вестибулярного синдрома с цервикалгией — на диссекцию позвоночной артерии [1]. Однако 54% пациентов с вертебральной ЦД не испытывают боли в шее, поэтому подозрение на диссекцию возможно у всех молодых пациентов с острым центральным вестибулярным синдромом [39, 40].

При интракраниальной диссекции возможен разрыв сосудистой стенки с развитием субарахноидального кровоизлияния, что связано с отсутствием

наружного эластического слоя артерий — имеется только тонкий адвентициальный слой [41] (обсуждение данного вопроса выходит за пределы темы статьи).

Клиническое подозрение на диссекцию должно сформироваться уже при первичном осмотре пациента, что позволяет определить объем экстренной нейро- и ангиовизуализации.

Экстренная нейро- и ангиовизуализация. Очаг инфаркта при ЦД не обладает каким-либо специфическим паттерном и в большинстве случаев при стандартной КТ отсутствует в первые часы заболевания. Поэтому первичным методом верификации диссекции, как правило, становится КТ-ангиография. Неспецифические признаки диссекции при проведении КТ-ангиографии включают наличие любого нетипичного стеноза, в том числе протяженный конический стеноз (симптом «свечи») в характерном для диссекции месте, стеноз сегмента V3 позвоночной артерии, а также равномерный сегментарный стеноз (симптом «струны»). К специфическим признакам диссекции относятся увеличение диаметра артерии, утолщение стенки (симптомы «арахиса» или «кожуры» при диссекции V3), полулунная гиперденсивность, симптом «мишени» (эксцентрично суженный просвет, утолщение стенки и тонкое кольцевидное накопление контраста адвентицией), лоскут интимы и расслаивающая аневризма [17, 42].

Как правило, проведения КТ-ангиографии достаточно для постановки диагноза и определения

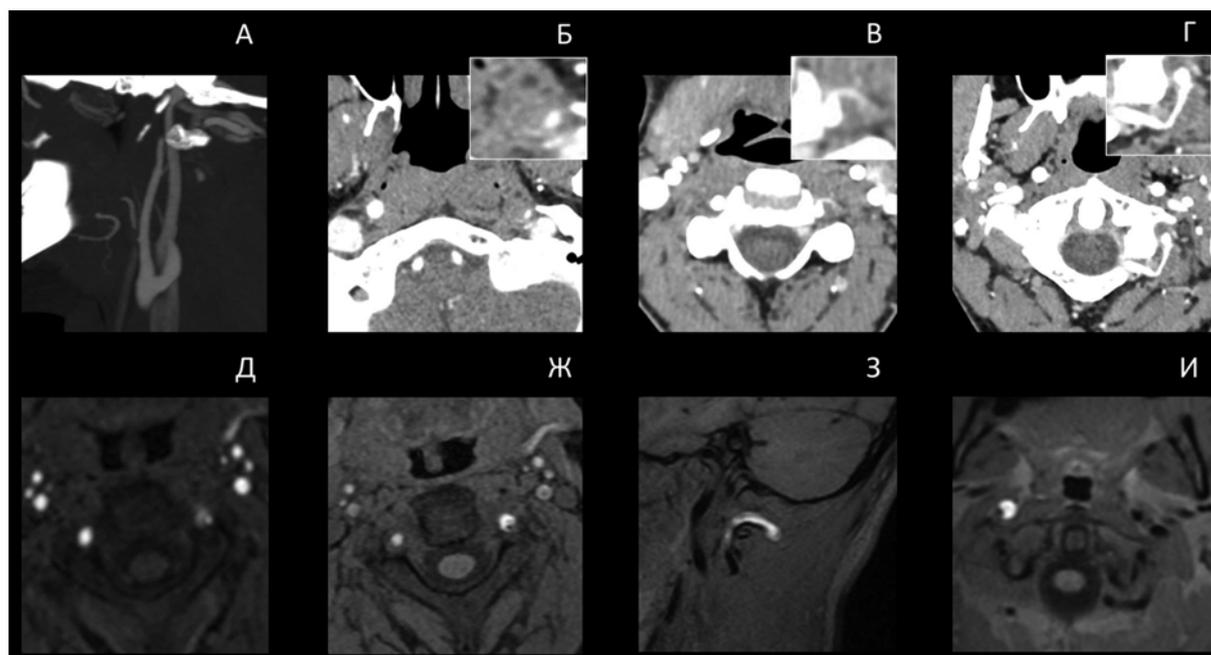


Рис. 2. Признаки цервикальной диссекции на КТ и МРТ

Примечание: А — симптом «свечи» при диссекции внутренней сонной артерии (КТ-ангиография); Б — эксцентрический симптом «мишени» при диссекции левой внутренней сонной артерии (КТ-ангиография); В — эксцентрический симптом «мишени» при диссекции левой позвоночной артерии (КТ-ангиография); Г — сегментарный стеноз сегмента V3 левой позвоночной артерии вследствие ее диссекции (КТ-ангиография); Д — эксцентрический стеноз с увеличением диаметра левой позвоночной артерии на фоне ее диссекции (3D-TOF МРТ); Ж — симптом «полумесяца» у того же пациента (МРТ T1 fat sat); З — гиперинтенсивность стенки левой позвоночной артерии вследствие ее диссекции (МРТ T1 fat sat); И — симптом «полумесяца» при диссекции правой внутренней сонной артерии (МРТ T1 fat sat)

Fig. 2. Signs of cervical artery dissection on CT and MRI

Диагностические критерии диссекции.

D1 (потенциальная причина)	Прямые признаки диссекции: признаки интрамуральной гематомы по данным одного из исследований — MPT fat sat, TOF-MRA, КТА (аксиальные срезы), УЗИ (гипоэхогенная артериальная стенка с сужением просвета и резким увеличением диаметра сонной или позвоночной (V2) артерии) или аутопсия — утолщение артериальной стенки за счет гематомы с сужением просвета Косвенные признаки диссекции при применении менее чувствительного/специфичного диагностического теста (только протяженный стеноз дистальнее бифуркации сонной артерии или в V2, V3 или V4 без признаков гематомы артериальной стенки по данным селективной ангиографии и/или УЗИ и/или КТА и/или МРА) или характерная УЗИ-картина с признаками реканализации в течение периода наблюдения
D2 (причинно-следственная связь недостаточно убедительна)	Недостаточно убедительные признаки диссекции (например, синдром Горнера или ранее перенесенная диссекция) Визуализационные признаки фиброзно-мышечной дисплазии артерии, снабжающей зону инфаркта
D3 (причинно-следственная связь маловероятна)	Кинкинг или долихоэктазия без осложненной аневризмы или складчатости Фиброзно-мышечная дисплазия артерий, не снабжающих зону инфаркта
D0 (причины нет)	Диссекцию возможно исключить при отрицательной MPT fat sat подозреваемой артерии или нормальной катетерной церебральной ангиографии хорошего качества (MPT fat sat может быть ложноотрицательной в первые три дня и должна быть повторена)
D9 (неполное обследование)	У пациентов в возрасте до 60 лет и без признаков A1, A2, S1, C1 или O1: MPT fat sat или САГ не проводились в течение 15 дней от развития инсульта

Table 1

Diagnostic criteria for dissection.

D1 (potentially causal)	(1) arterial dissection by direct demonstration (evidence of mural hematoma: hypersignal on FAT-saturated MRI or at autopsy or on TOF-MRA or CT on axial sections showing both enlargement of the arterial wall by the hematoma with narrowing of the lumen or on echography showing an hypoechoic arterial wall with narrowing of the lumen and sudden enlargement of the carotid or vertebral (V2) artery diameter; (2) arterial dissection by indirect demonstration or by less sensitive or less specific diagnostic test (only long arterial stenosis beyond the carotid bifurcation or in V2, V3 or V4 without demonstration of arterial wall hematoma: on X-ray angiography, and/or echography and/or CTA and/or MRA) or unequivocal US with recanalization during follow-up
D2 (causal link is uncertain)	(1) arterial dissection by weak evidence (suggestive clinical history, e.g., painful Horner's syndrome or past history of arterial dissection); (2) imaging evidence of fibromuscular dysplasia of a cerebral artery supplying the ischemic field
D3 (causal link is unlikely' but the disease is present)	(1) kinking or dolichoectasia without complicated aneurysm or plicature; (2) fibromuscular dysplasia on arteries not supplying the ischemic field
D0 (no dissection detected or suspected)	Ruling out dissection: negative FAT-saturated MRI of suspected artery or good quality, normal X-ray angiography (too early FAT-saturated MRI performed within 3 days of symptom onset can be falsely negative and then should be repeated). If there is no clinical suspicion of dissection, the patient can be classified D0 provided good-quality extra- or intracranial cerebral artery and cardiac evaluations have been performed
D9 (incomplete workup)	In patients aged less than 60 years and with no evidence of A1, A2, S1, C1, or O1 category: no FAT-saturated MRI performed on the extra- or intracranial artery supplying the ischemic field or no X-ray angiography performed (all performed within 15 days of symptom onset)

тактики ведения пациента. Если пациент поступает вне острейшего периода инсульта, или отсутствуют специфические изменения на КТ-ангиографии при подозрительной в отношении ЦД клинической картины, целесообразно выполнение МРТ с последовательностью T1 fat sat в сочетании с контрастной или бесконтрастной МР-ангиографией. Типичным проявлением диссекции в данном случае будет симптом «полумесяца» — сужение сосуда с появлением на аксиальных срезах полулунного спирального периаартериального ободка, соответствующего ИМГ [17, 42]. При помощи MPT визуализация ИМГ оптимальна с 4-го до 60-й день заболевания [12] (рис. 2).

Диагностические критерии ишемического инсульта, связанного с диссекцией, в соответствии с классификацией ASCOD (A — atherosclerosis/атеросклероз; S — small-vessel disease/болезнь мелких артерий; C — cardiac pathology/кардиальная патология; O — other cause/другие причины; D — dissection/диссекция), представлены в табл. 1.

Лечение. Как и при ИИ другой этиологии, в отношении пациентов с диссекцией в первую очередь необходимо решить вопрос о реперфузионной терапии. Несмотря на то что пациенты с ЦД не исключались из большинства рандомизированных клинических исследований (РКИ) по реперфузионной терапии, не существует данных РКИ, проведенных именно у этой категории пациентов.

Внутривенный тромболитизис. Существовали опасения, что при ЦД по аналогии с аневризмой аорты проведение внутривенного тромболитизиса может привести к увеличению размера ИМГ и прогрессированию гемодинамической недостаточности, а также осложниться перфорацией поврежденной артерии. В силу того что механизм развития ИИ при ЦД отличается от атеротромботического и кардиоэмболического типов инсульта, трансляция данных об эффективности и безопасности тромболитизиса при инсульте как таковом на популяцию пациентов с ЦД может быть некорректной [16], что обосновывает

необходимость анализа данных наблюдательных исследований.

По данным анализа швейцарского регистра внутривенного тромболитика, который включал 55 пациентов с ЦД, эффективность метода в данной группе пациентов ниже (что может быть связано с большей частотой окклюзии), тогда как риск развития внутричерепных кровоизлияний не отличается [43]. По результатам анализа регистра CADISP, также включавшего 55 пациентов с ЦД и внутривенным тромболитиком, терапия не несла ни пользы, ни вреда [44]. Последующие метаанализы подтвердили безопасность внутривенного тромболитика при ЦД, что указывает на нецелесообразность отказа от данного метода лечения [45, 46]. В соответствии с документом Европейского общества инсульта по лечению пациентов с диссекцией, рекомендуется проведение внутривенного тромболитика алтеплазой пациентам с клинически явной экстракраниальной диссекцией в течение 4,5 ч от момента развития инсульта при соблюдении стандартных критериев включения и исключения [15]. При наличии интракраниальной диссекции (изолированной или экстракраниальной ЦД с интракраниальным распространением) имеются разногласия по возможности проведения тромболитика из-за потенциально повышенного риска субарахноидального или клинически явного внутричерепного кровоизлияния, однако исследование F. Bernardo и соавт. этого не подтвердило [47].

Механическая тромбэктомия. Анализ данных швейцарского регистра (62 пациента с ЦД) указывает на сопоставимую эффективность внутривенного

тромболитика и механической тромбэктомии [48]. Данные немецкого регистра инсульта (62 пациента с ЦД) продемонстрировали эффективность метода при больших технических трудностях его применения [49], а анализ исходов механической тромбэктомии в университетском госпитале г. Лилль доказал, что эффективность метода не отличается от таковой при других подтипах инсульта [50]. Выполнение внутривенного тромболитика перед механической тромбэктомией при тандемной окклюзии безопасно и ассоциировано с лучшим функциональным исходом [51].

Стентирование. Данные регистров TITAN (Thrombectomy in Tandem Lesion) и ETIS (Endovascular Treatment in Ischemic Stroke), включавших 136 пациентов с ЦД и тандемной окклюзией, демонстрируют, что стентирование позволяет добиться более высокой частоты успешной реперфузии, тогда как функциональный исход и число внутричерепных кровоизлияний не отличаются [52]. При проведении каротидного стентирования следует помнить о риске развития гиперперфузионного синдрома (который описан как самостоятельное проявление диссекции), так как сдавление перикаротидного симпатического сплетения, усугубленное установкой стента, может приводить к нарушению вазоконстрикции мозговых артерий и потере ауторегуляции кровотока [53]. Таким образом, пациенты нуждаются в тщательном контроле артериального давления в постпроцедурном периоде.

Пациентам с экстракраниальной диссекцией и окклюзией крупной артерии в передней системе циркуляции рекомендуется проведение механической



Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения при цервикальной диссекции
Примечание: ц-ОВС — центральный острый вестибулярный синдром
Fig. 3. Diagnosis and treatment algorithm for cervical artery dissection

тромбэктомии (ESO, 2021). По мнению экспертов ESO, эндоваскулярное лечение (помимо механической тромбэктомии) целесообразно при наличии каротидной окклюзии и незамкнутом виллизиевом круге или рецидивирующей эмболии [15].

Иммобилизация шеи. Целесообразность иммобилизации шеи при ЦД неизвестна, так как соответствующих исследований не проводилось. Однако, по мнению Л.А. Калашниковой и соавт., целесообразно ношение шейного ортеза не менее 3 нед. для предотвращения резких движений головой, которые могут провоцировать артерио-артериальную эмболию с развитием повторного ишемического инсульта и приводить к диссекции другой артерии шеи [13]. На наш взгляд, иммобилизация может быть рекомендована при диссекции позвоночной артерии, в особенности сегмента V3, на срок 5–7 дней. Важным показанием к иммобилизации является подозрение на «синдром лучника» (Bow Hunter's syndrome), которой связан с ротационной окклюзией позвоночной артерии [54].

Течение. Частота рецидивов ишемического инсульта/ТИА при ЦД варьирует от 0 до 13% в год, при этом повышение риска острого нарушения мозгового кровообращения при ЦД без ишемических проявлений наблюдается в первые две недели заболевания (на 1,25%) [1, 55]. У четверти пациентов с ЦД в течение в среднем 5 дней обнаруживаются новые бессимптомные инфаркты (особенно при инсульте/ТИА и окклюзии), что подчеркивает важность ранней вторичной профилактики [56].

Рецидив самой диссекции имеет место у 9% пациентов в первый месяц и у 7% пациентов в более поздние сроки. К факторам риска рецидива относятся

молодой возраст, наследственность, синдром Элерса–Данлоса V типа и фибромышечная дисплазия. Обычно поражается тот же сегмент артерии, однако риск развития ишемических осложнений ниже [1, 57, 58].

Предиктором неблагоприятного функционального исхода при ЦД служит окклюзия [59].

Вторичная профилактика. Оптимальный режим вторичной антитромботической профилактики при ЦД остается неизвестным. В наблюдательном исследовании В. Perry и соавт. ($n = 44$) показано, что при приеме комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела в течение 1,5 года не наблюдалось ни одного рецидива инсульта/ТИА [60]. В рандомизированном клиническом исследовании CADISS (Cervical Artery Dissection in Stroke Study), включавшем 250 пациентов с ЦД, не было выявлено различий в эффективности между антикоагулянтами (гепарин + варфарин) и антитромбоцитарными препаратами (АСК — 22%, клопидогрел — 33%, АСК + клопидогрел — 28%, АСК + дипиридамол — 16%). При этом в CADISS наблюдалась низкая частота рецидива ишемического инсульта в течение 1 года наблюдения — 2,4%, что поставило перед исследователями вопрос о целесообразности использования в качестве первичной конечной точки клинического события: для демонстрации различия в каждой группе должно быть около 5000 пациентов, что с учетом относительной редкости ЦД трудноосуществимо [16, 61, 62].

В многоцентровом исследовании TREAT-CAD (Biomarkers and antithrombotic TREATment in Cervical Artery Dissection) участвовали 173 пациента с ЦД, которые были рандомизированы на прием 300 мг

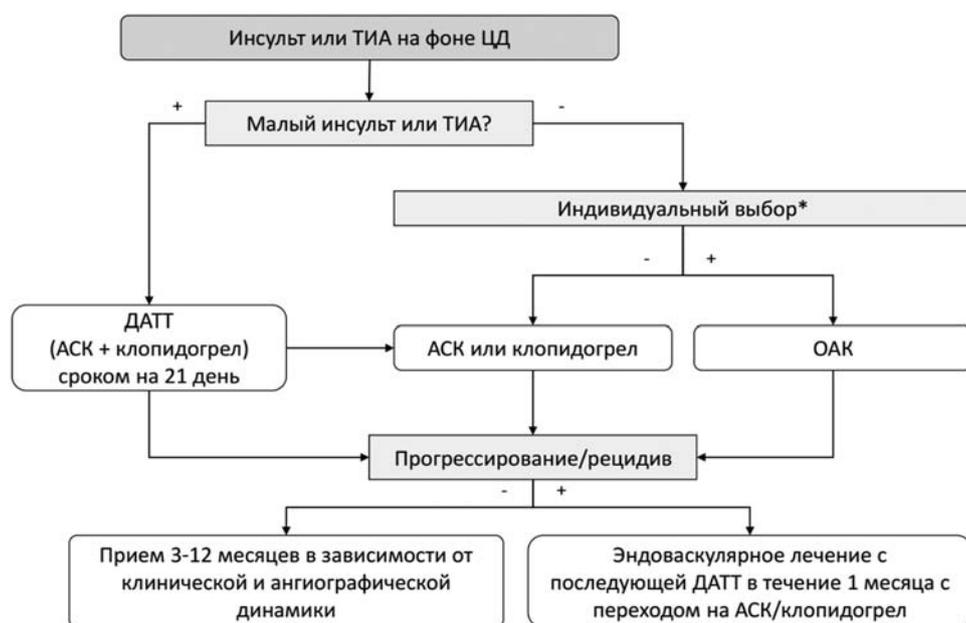


Рис. 4. Алгоритм вторичной профилактики при инсульте или ТИА на фоне цервикальной диссекции
Примечание: ЦД — цервикальная диссекция; ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия; АСК — ацетилсалициловая кислота; ОАК — оральные антикоагулянты

Fig. 4. Algorithm for secondary prevention in stroke or TIA in the presence of cervical artery dissection

АСК или антагониста витамина К с целевым МНО 2,0–3,0. Первичная конечная точка включала комбинированный клинический (инсульт, большое кровотечение или смерть — через 3 мес.) и нейровизуализационный (новые ишемические или геморрагические очаги на МРТ — через 14 дней) исход. Первичная конечная точка наступила у 23% пациентов в группе АСК и у 15% пациентов в группе антикоагулянтов, то есть non-inferiority, для АСК не была достигнута. При этом все семь ИИ развились в группе АСК (преимущественно на следующий день), а единственное внечерепное (желудочно-кишечное) кровотечение — в группе антагонистов витамина К. Частота субклинических очагов на МРТ не отличалась между группами (15% vs 13%) [63]. В небольшом наблюдательном исследовании показано, что прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) (их получали 39 пациентов) могут служить альтернативой антагонистам витамина К у пациентов с ЦД [64].

Пациентам с ИИ или ТИА вследствие экстракраниальной каротидной или вертебральной диссекции показано назначение антитромботических препаратов как минимум на 3 мес. (AHA/ASA — the American Heart Association and American Stroke Association, 2021, класс 1; ESO, 2021) [15, 65]. Возможно назначение как варфарина, так и АСК (AHA/ASA, 2021, класс 2a). По мнению экспертов ESO (2021), у пациентов с экстракраниальной диссекцией в остром периоде инсульта ПОАК могут применяться вместо антагонистов витамина К [15]. При интракраниальной диссекции большинство специалистов избегают использование антикоагулянтов из-за риска

субарахноидального кровоизлияния, предпочитая назначения антитромботической терапии.

Длительность приема антитромботических препаратов при диссекции определяется клинической и радиологической динамикой: отмена препарата возможна, если достигнута полная реканализация (по данным МРТ-ангиографии) и не было рецидива симптомов [66]. Полная реканализация имеет место примерно у половины пациентов, восстановление просвета артерии наиболее активно в первые 6 мес. [67].

По мнению экспертов ESO, рутинное эндоваскулярное или хирургическое лечение не рекомендуется вне острого периода экстракраниальной диссекции с резидуальным стенозом или расщепляющей аневризмой, но может быть рассмотрено в отдельных ситуациях: рецидивирующие ишемические события несмотря на оптимальную медикаментозную терапию или при расщепляющей аневризме с компрессией смежных структур [15]. По рекомендациям AHA/ASA, эндоваскулярное лечение может быть рассмотрено при развитии повторного инсульта или ТИА на фоне антитромботической терапии (класс 2b) [65].

Алгоритм выбора профилактической тактики при инсульте или ТИА вследствие диссекции представлен на рис. 4.

Клинический пример. Пациентка, 25 лет, страдает мигренью без ауры. На следующий день после упражнений в тренажерном зале возникла боль в шее, а через 3 дня — головокружение, нарушение зрения, онемение и слабость в правых конечностях.

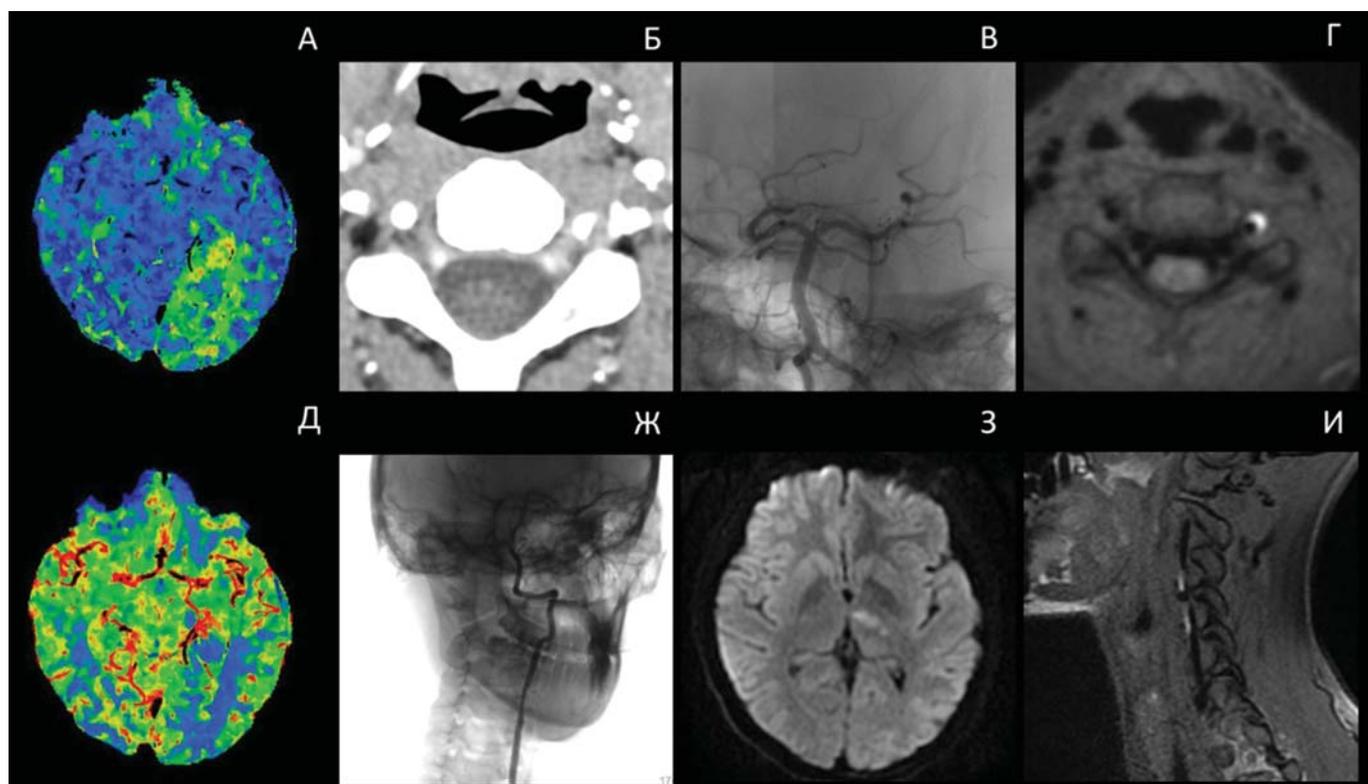


Рис. 5. Данные нейровизуализационных исследований пациентки
Fig. 5. Neuroimaging data of patient

Поступила в стационар через 2 ч от момента развития симптомов. В неврологическом статусе отмечалась гемианопсия, правосторонний умеренный гемипарез и гемигипестезия (NIHSS 6 баллов). КТ при поступлении (рис. 5) — норма; КТ-перфузия — пенумбра в бассейне левой задней мозговой артерии (А — МТТ, Д — СВФ); КТ-ангиография — атипичный стеноз сегмента V2 левой позвоночной артерии (Б) и окклюзия сегмента P1 левой задней мозговой артерии. Начат внутривенный тромболизис, пациентка доставлена в рентген-операционную, подтверждена окклюзия левой задней мозговой артерии (Ж), выполнена тромбэктомия (хирург К.Н. Дульцев) с полным восстановлением кровотока (В) и регрессом симптомов. МРТ на 3-й день: бессимптомный инфаркт левого таламуса (З — DWI) и интрамуральная гематома в стенке левой позвоночной артерии (Г, И — T1 fatsat).

Заключение. ЦД должна рассматриваться в качестве основной причины ИИ или ТИА у пациентов молодого возраста без сердечно-сосудистых факторов риска, особенно при наличии головной/шейной боли, синдрома Горнера и центрального острого вестибулярного синдрома. При подозрении на ЦД следует незамедлительно выполнить КТ-ангиографию (поиск атипичного стеноза и прямых признаков диссекции) или, после острейшего периода, МРТ-ангиографию в сочетании с последовательностью fat sat. При поступлении пациента в пределах терапевтического окна не следует отказываться от проведения внутривенного тромболизиса, при наличии показаний целесообразно выполнение механической тромбэктомии, в некоторых случаях — каротидного стентирования. Постановка диагноза ЦД удобна с использованием критериев ASCOD. При верификации ЦД необходимо раннее назначение вторичной антитромботической профилактики, которая в зависимости от клинической ситуации включает моно-, двойную антиромбоцитарную терапию и пероральные антикоагулянты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):668–78. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70084-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70084-5)
2. Debette S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol.* 2014;27(1):20–8. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000056>
3. Engelter S.T., Traenka C., Lyrer P. Dissection of Cervical and Cerebral Arteries. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(8):59. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0769-3>
4. Traenka C., Dougoud D., Simonetti B.G., Metso T.M., Debette S., Pezzini A. et al. CADISP-Plus Study Group. Cervical artery dissection in patients ≥ 60 years: Often painless, few mechanical triggers. *Neurology.* 2017;88(14):1313–1320. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003788>
5. Atalay Y.B., Piran P., Chatterjee A., Murthy S., Navi B.B., Liberman A.L. et al. Prevalence of Cervical Artery Dissec-

- tion Among Hospitalized Patients With Stroke by Age in a Nationally Representative Sample From the United States. *Neurology.* 2021;96(7):e1005–e1011. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011420>
6. Metso A.J., Metso T.M., Debette S., Dallongeville J., Lyrer P.A., Pezzini A. et al. CADISP Group. Gender and cervical artery dissection. *Eur J Neurol.* 2012;19(4):594–602. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03586.x>
7. Riou-Comte N., Mione G., Humbertjean L., Ottenin M.A., Lacour J.C., Richard S. Spontaneous cervical artery dissection in patients aged over 70 years: two cases and systematic literature review. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1355–1362. Published 2017 Aug 26. <https://doi.org/10.2147/CIA.S138980>
8. Lee V.H., Brown R.D. Jr., Mandrekar J.N., Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology.* 2006;67(10):1809–12. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71>
9. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Коновалов Р.Н., Щипакин А.О., Авдjunина И.А., и др. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008;2(1):22–27. [Kalashnikova L.A., Gulevskaja T.S., Anufriev P.L., Kononov R.N., Shhipakin A.O., Avdjunina I.A. et al. Lower cranial nerve palsies in the internal carotid artery dissection. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii.* 2008;2(1):22–27. (In Russ.)].
10. Калашникова Л.А. Диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий: клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;(спецвып.2):40–45. [Kalashnikova L.A. Dissection of internal carotid and vertebral arteries: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2013;(S2):40–45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2357>
11. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Древал М.В., Доронина Е.В., Назарова М.А. Шейная и головная боль как единственное проявление диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(3):9–16. [Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Dreval' M.V., Doronina E.V., Nazarova M.A. Neck pain and headache as the only manifestation of cervical artery dissection. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(3):9–16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115319-16>
12. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Четкин А.О., Древал М.В., Кротенкова М.В., Захаркина М.В. Нарушения мозгового кровообращения при диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. Алгоритм диагностики. *Нервные болезни.* 2016;2:10–15. [Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Chechetkin A.O., Dreval' M.V., Krotchenkova M.V., Zaharkina M.V. Cerebral circulation disorders during dissection of the internal carotid and vertebral arteries. Diagnostic algorithm. *Nervnye bolezni.* 2016;2:10–15. (In Russ.)].
13. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Максимова М.Ю., Танашиян М.М., Данилова М.С., Древал М.В. Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий: тактика ведения пациентов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021;15(1):5–12. [Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Maksimova M.Ju., Tanashjan M.M., Danilova M.S., Dreval' M.V. Internal carotid and vertebral artery dissection: an approach to patient management. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii.* 2021;15(1):5–12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2021.1.1>
14. Кулеш А.А., Нуриева Ю.А., Сыромятникова Л.И. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):24–30. [Kulesh A.A., Nurieva Yu.A., Syromyatnikova L.I. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center. *Neurology, Neuropsychia-*

- try, *Psychosomatics*. 2021;13(1):24–30. (In Russ.]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-24-30>
15. Debette S., Mazighi M., Bijlenga P., Pezzini A., Koga M., Bersano A. et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *European Stroke Journal*. 2021;6(3):XXXIX–LXXXVIII. <https://doi.org/10.1177/23969873211046475>
 16. Engelter S.T., Lyrer P., Traenka C. Cervical and intracranial artery dissections. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211037238. <https://doi.org/10.1177/17562864211037238>
 17. Mehdi E., Aralasmak A., Toprak H., Yıldız S., Kurtcan S., Koluksa M. et al. Craniocervical Dissections: Radiologic Findings, Pitfalls, Mimicking Diseases: A Pictorial Review. *Curr Med Imaging Rev*. 2018;14(2):207–222. <https://doi.org/10.2174/1573405613666170403102235>
 18. Béjot Y., Aboa-Eboulé C., Debette S., Pezzini A., Tatlisumak T., Engelter S. et al. CADISP Group. Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection. *Stroke*. 2014;45(1):37–41. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001654>
 19. Guglielmi V., Visser J., Arnold M., Sarikaya H., van den Berg R., Nederkoorn P.J. et al. Triple and quadruple cervical artery dissections: a systematic review of individual patient data. *J Neurol*. 2019;266(6):1383–1388. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09269-1>
 20. Brandt T., Orberk E., Weber R., Werner I., Busse O., Müller B.T. et al. Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities. *Neurology*. 2001;57(1):24–30. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.1.24>
 21. Engelter S.T., Grond-Ginsbach C., Metso T.M., Metso A.J., Kloss M., Debette S. et al. Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients Study Group. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology*. 2013;80(21):1950–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318293e2eb>
 22. Engelter S.T., Traenka C., Grond-Ginsbach C., Brandt T., Hakimi M., Worrall B.B. et al. Cervical Artery Dissection and Sports. *Front Neurol*. 2021;12:663830. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.663830>
 23. Strambo D., Sirimarco G., Inácio N., Eskandari A., Michel P. Skiing Associated Stroke: Causes, Treatment, and Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(2):288–294. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.049>
 24. Baldino G., Di Girolamo C., De Blasis G., Gori A. Eagle Syndrome and Internal Carotid Artery Dissection: Description of Five Cases Treated in Two Italian Institutions and Review of the Literature. *Ann Vasc Surg*. 2020;67:565.e17 — 565.e24. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.02.033>
 25. Hunter M.D., Moon Y.P., Miller E.C., Kulick E.R., Boehme A.K., Elkind M.S. Influenza-Like Illness is Associated with Increased Short-Term Risk of Cervical Artery Dissection. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(2):105490. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105490>
 26. Metso T.M., Tatlisumak T., Debette S., Dallongeville J., Engelter S.T., Lyrer P.A. et al. CADISP group. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology*. 2012;78(16):1221–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318251595f>
 27. De Giulii V., Grassi M., Lodigiani C., Patella R., Zedde M., Gandolfo C. et al. Italian Project on Stroke in Young Adults Investigators. Association Between Migraine and Cervical Artery Dissection: The Italian Project on Stroke in Young Adults. *JAMA Neurol*. 2017;74(5):512–518. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5704>
 28. West B.H., Nouredin N., Mamzhi Y., Low C.G., Coluzzi A.C., Shih E.J. et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1123–1128. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020160>
 29. De Giulii V., Graziano F., Zini A., Zedde M., Patella R., Lodigiani C. et al. Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSYS) Investigators. Migraine improvement after spontaneous cervical artery dissection the Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSYS). *Neurol Sci*. 2019;40(1):59–66. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3578-9>
 30. Morelli N., Rota E., Michieletti E., Guidetti D. Spontaneous cervical artery dissection and prevalence of right-to-left shunt. *Neurology and Neurobiology*. 2018;1(1):2–3; <https://doi.org/10.10xx/j.NNB.2018.10.001>
 31. Béjot Y., Aboa-Eboulé C., Debette S., Pezzini A., Tatlisumak T., Engelter S. et al. CADISP Group. Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection. *Stroke*. 2014;45(1):37–41. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001654>
 32. von Sarnowski B., Schminke U., Grittner U., Fazekas F., Tanslav C., Kaps M. et al. Cervical artery dissection in young adults in the stroke in young Fabry patients (sifap1) study. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(2):110–21. <https://doi.org/10.1159/000371338>
 33. Mawet J., Boukobza M., Franc J., Sarov M., Arnold M., Bousser M.G., Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. *Neurology*. 2013;81(9):821–4. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a2cbe2>
 34. Debette S., Grond-Ginsbach C., Bodenat M., Kloss M., Engelter S., Metso T. et al. Cervical Artery Dissection Ischemic Stroke Patients (CADISP) Group. Differential features of carotid and vertebral artery dissections: the CADISP study. *Neurology*. 2011;77(12):1174–81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822f03fc>
 35. Vidale S. Headache in cervicocerebral artery dissection. *Neurol Sci*. 2020;41(Suppl.2):395–399. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04651-8>
 36. Wang Y., Cheng W., Lian Y., Zhang J., Zheng Y., Hu Y. et al. Characteristics and relative factors of headache caused by cervicocerebral artery dissection. *J Neurol*. 2019;266(2):298–305. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9111-5>
 37. Lyrer P.A., Brandt T., Metso T.M., Metso A.J., Kloss M., Debette S. et al. Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients (CADISP) Study Group. Clinical import of Horner syndrome in internal carotid and vertebral artery dissection. *Neurology*. 2014;82(18):1653–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000381>
 38. Покаленко Е.А., Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Изолированная невропатия подязычного нерва на фоне диссекции С2 сегмента внутренней сонной артерии: описание клинического случая и обзор литературы. *Неврологический журнал*. 2019;24(1):42–48. [Pokalenko E.A., Dultsev K.N., Kulesh A.A., Drobakha V.E., Karakulov O.G., Shestakov V.V. Carotid artery stenting in cervical dissection. *Russian neurological journal*. 2019;(4):23–30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2019-24-1-42-48>
 39. Gottesman R.F., Sharma P., Robinson K.A., Arnan M., Tsui M., Ladha K., Newman-Toker D.E. Clinical characteristics of symptomatic vertebral artery dissection: a systematic review. *Neurologist*. 2012;18(5):245–54. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31826754e1>
 40. Кулеш А.А., Демин Д.А., Гусева А.Л., Виноградов О.И., Парфенов В.А. Вестибулярное головокружение в нетолочной неврологии. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(4):50–59. [Kulesh A.A., Dyomin D.A., Guseva A.L., Vinogradov O.I., Parfyonov V.A. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Russian neurological journal*. 2021;26(4):50–59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59>
 41. Bond K.M., Krings T., Lanzino G., Brinjikji W. Intracranial dissections: A pictorial review of pathophysiology, imaging features, and natural history. *J Neuroradiol*. 2021;48(3):176–188. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.03.007>
 42. Hakimi R., Sivakumar S. Imaging of Carotid Dissection. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(1):2. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0741-9>

43. Engelter S.T., Rutgers M.P., Hatz F., Georgiadis D., Fluri F., Sekoranjia L. et al. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*. 2009;40(12):3772–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.555953>
44. Engelter S.T., Dallongeville J., Kloss M., Metso T.M., Leys D., Brandt T. et al.; Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients-Study Group. Thrombolysis in cervical artery dissection—data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1199–206. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03704.x>
45. Tsvigoulis G., Zand R., Katsanos A.H., Sharma V.K., Goyal N., Krogias C. et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: an international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. *J Neurol*. 2015;262(9):2135–43. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7829-x>
46. Lin J., Sun Y., Zhao S., Xu J., Zhao C. Safety and Efficacy of Thrombolysis in Cervical Artery Dissection-Related Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3–4):272–9. <https://doi.org/10.1159/000446004>
47. Bernardo F., Nannoni S., Strambo D., Bartolini B., Michel P., Sirmarco G. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke due to intracranial artery dissection: a single-center case series and a review of literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(4):679–684. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01918-6>
48. Traenka C., Jung S., Gralla J., Kurmann R., Stippich C., Simonetti B.G. et al. Endovascular therapy versus intravenous thrombolysis in cervical artery dissection ischemic stroke — Results from the SWISS registry. *Eur Stroke J*. 2018;3(1):47–56. <https://doi.org/10.1177/2396987317748545>
49. Schlemm L., von Rennenberg R., Siebert E., Bohner G., Flottmann F., Petzold G.C. et al. GSR-ET investigators. Mechanical thrombectomy in patients with cervical artery dissection and stroke in the anterior or posterior circulation — a multicenter analysis from the German Stroke Registry. *Neurol Res Pract*. 2021;3(1):20. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00119-y>
50. Karam A., Bricout N., Khyeng M., Cordonnier C., Leclerc X., Henon H., Casolla B. Safety and outcome of mechanical thrombectomy in ischaemic stroke related to carotid artery dissection. *J Neurol*. 2021;Jun29. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10656-w>
51. Marnat G., Sibon I., Bourcier R., Anadani M., Gariel F., Labreuche J. et al.; ETIS and TITAN Investigators. Thrombolysis Improves Reperfusion and the Clinical Outcome in Tandem Occlusion Stroke Related to Cervical Dissection: TITAN and ETIS Pooled Analysis. *J Stroke*. 2021;23(3):411–419. <https://doi.org/10.5853/jos.2020.04889>
52. Marnat G., Lapergue B., Sibon I., Gariel F., Bourcier R., Kyheng M. et al.; TITAN and ETIS Investigators*. Safety and Outcome of Carotid Dissection Stenting During the Treatment of Tandem Occlusions: A Pooled Analysis of TITAN and ETIS. *Stroke*. 2020;51(12):3713–3718. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030038>
53. Pinho J., Rocha S., Varanda S., Ribeiro M., Rocha J., Ferreira C. Cerebral hyperperfusion syndrome: a novel presentation of internal carotid artery dissection. *Neurology*. 2013;81(6):599–601. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829e6f26>
54. Judy B.F., Theodore N. Bow Hunter's Syndrome. *World Neurosurg*. 2021;148:127–128. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.01.030>
55. Morris N.A., Merkler A.E., Gialdini G., Kamel H. Timing of Incident Stroke Risk After Cervical Artery Dissection Presenting Without Ischemia. *Stroke*. 2017;48(3):551–555. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015185> Erratum in: *Stroke*. 2018;49(10):e308.
56. Gensicke H., Ahlhelm F., Jung S., von Hessling A., Traenka C., Goeggel Simonetti B. et al. New ischaemic brain lesions in cervical artery dissection stratified to antiplatelets or anticoagulants. *Eur J Neurol*. 2015;22(5):859–65, e61. <https://doi.org/10.1111/ene.12682>
57. Kloss M., Grond-Ginsbach C., Ringleb P., Hausser I., Hacke W., Brandt T. Recurrence of cervical artery dissection: An underestimated risk. *Neurology*. 2018;90(16):e1372–e1378. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005324>
58. Kloss M., Kalashnikova L., Dobrynya L., Traenka C., Engelter S.T., Metso T.M. et al. Recurrent versus first cervical artery dissection — a retrospective study of clinical and vascular characteristics. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2185–2190. <https://doi.org/10.1111/ene.14417>
59. Traenka C., Grond-Ginsbach C., Goeggel Simonetti B., Metso T.M., Debette S., Pezzini A. et al.; CADISP-Plus Study Group. Artery occlusion independently predicts unfavorable outcome in cervical artery dissection. *Neurology*. 2020;94(2):e170–e180. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008654>
60. Perry B.C., Al-Ali F. Spontaneous cervical artery dissection: the borgess classification. *Front Neurol*. 2013;4:133. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00133>
61. CADISS trial investigators, Markus H.S., Hayter E., Levi C., Feldman A., Venables G., Norris J. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):361–7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70018-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70018-9)
62. Markus H.S., Levi C., King A., Madigan J., Norris J.; Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Investigators. Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):657–664. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0072>
63. Engelter S.T., Traenka C., Gensicke H., Schaedelin S.A., Luft A.R., Simonetti B.G. et al.; TREAT-CAD investigators. Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):341–350. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00044-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00044-2)
64. Caprio F.Z., Bernstein R.A., Alberts M.J., Curran Y., Bergman D., Korutz A.W. et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(4):247–53. <https://doi.org/10.1159/000366265>
65. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
66. Ahmed N., Steiner T., Caso V., Wahlgren N.; ESO-KSU session participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J*. 2017;2(2):95–102. <https://doi.org/10.1177/2396987317699144>
67. Patel S.D., Haynes R., Staff I., Tunguturi A., Elmoursi S., Nouh A. Recanalization of cervicocephalic artery dissection. *Brain Circ*. 2020;6(3):175–180. https://doi.org/10.4103/bc.bc_19_20